

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

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
(для дистанционного обучения)

Минск БелМАПО
2016

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

ББК 55.144я73

К 52

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 9 от 29.12. 2015г.

Авторы:

заведующий кафедрой инфекционных болезней и детских инфекций БелМАПО
д.м.н., профессор *А.А. Ключарева*,
доцент кафедры инфекционных болезней и детских инфекций БелМАПО, к.м.н.
А.Н. Оскирко,
ассистент кафедры инфекционных болезней и детских инфекций БелМАПО
Я.И. Зинович

Рецензенты:

Доцент 1-ой кафедры детских болезней БГМУ
Ткаченко Александр Кириллович
Кафедра детских инфекционных болезней БГМУ

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, 2016. – 95 с.

ISBN 978-985-499-985-2

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

Пособие предназначено для дистанционного обучения врачей-инфекционистов, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-педиатров, врачей-неонатологов, эпидемиологов и врачей других специальностей.

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

ББК 55.144я73

ISBN 978-985-499-985-2

© Ключарева А.А. [и др.], 2016
© Оформление БелМАПО, 2016

Оглавление

Введение	6
1 Характеристика вируса гепатита В	7
2 Эпидемиология вирусного гепатита В	13
3. Перинатальная трансмиссия ВГВ	19
4. Маркеры ВГВ-инфекции	23
5. Острый гепатит В	26
6 Естественное течение хронической ВГВ-инфекции	30
7. ВГВ-инфекция у беременных	35
8. Особенности ГВ у детей	37
9. Диагностика ВГВ-инфекции при подготовке к лечению	40
10 Противовирусная терапия	43
11. Показания для проведения ПВТ ХГВ	47
12. Характеристика ПВЛС	48
13. Противовирусное лечение ГВ	51
14. Особенности ПВТ ГВ у детей	57
15. Профилактика ГВ	58
Список использованной литературы	85

Сокращения

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	- аспартатаминотрасфераза
АФП	- альфафетопротейн
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
ЛДГ	- лактатдегидрогеназа
МНО	- международное нормализованное отношение
ОГВ	- острый гепатит В
ПегИФН	- пегилированный интерферон
ПегИФН-α2a	- пегилированный интерферон альфа 2a
ПегИФН-α2b	- пегилированный интерферон альфа 2b
ПИН	- потребители инъекционных наркотиков
ПТВ	- протромбиновое время
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
ПЭГ	- полиэтиленгликоль
РНК	- рибонуклеиновая кислота
УДХК	- урсодезоксихолевая кислота
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФГ	- фульминантный гепатит
ФПН	- фульминантная 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. В мире инфицировано (имеют серологические маркеры пастили присутствующей ВГВ-инфекции) 2 миллиарда людей (1/3 мировой популяции), 250-400 миллионов страдают от хронической ВГВ – инфекции, 15-40% из них имеют риск развития цирроза печени (ЦП) и/или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). ВГВ-инфекция занимает 10-е место среди причин смерти в мире (причина от 500-620 тысяч до 1,2 миллиона (последние годы – 320 тысяч) смертей в год от острого и хронического гепатита, ЦП и ГЦК).

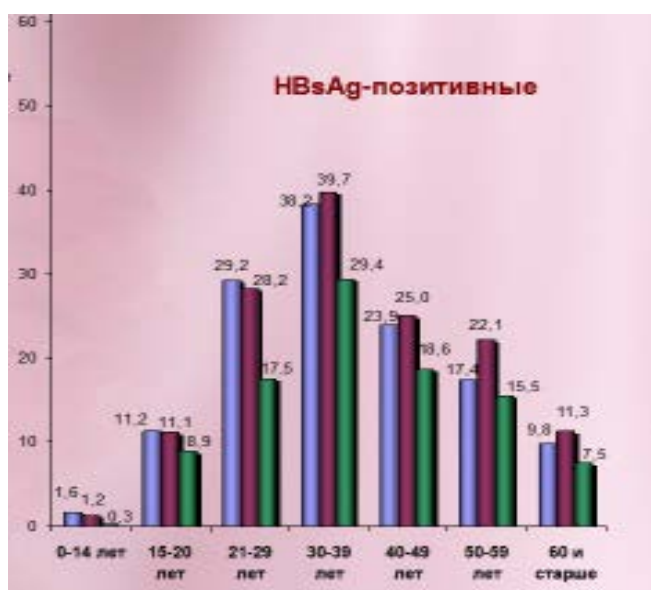


Рисунок 1 - Возрастная структура заболеваемости ВГВ-инфекцией в 2012-2014 гг. в Республике Беларусь (показатель 1 на 100 000 населения).

В 2014 г. по сравнению с 2013 г. в Республике Беларусь заболеваемость острым гепатитом В (ОГВ) достоверно не изменилась, составив 0,98 на 100 тысяч населения (2013 г. - 0,98); хроническим гепатитом В (ХГВ) - снизилась на 17,7% (с 9,75 до 8,03); показатель впервые выявленных носителей поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) снизился на 49,3 % (с 9,79 до 4,96 на 100 тысяч населения), среди детей заболеваемость ОГВ составила 0,05 на 100 тыс. населения, ХГВ – 0,6, а носительство HBsAg – 0,22.

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.

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 2). 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 (х белок) (таблица 1, рисунок 3).

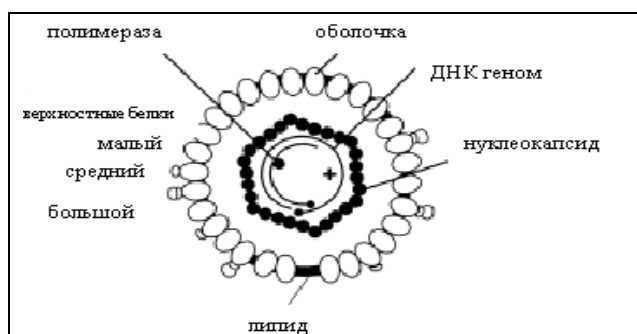


Рисунок 2 - Структура ВГВ.

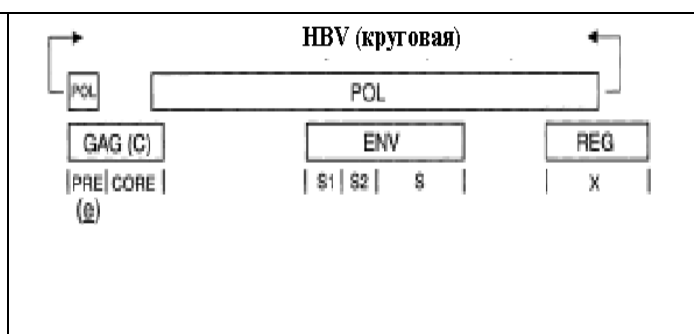


Рисунок 3 - Схема ВГВ генома.

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 (A–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 противовирусной терапии (ПВТ) представляет большой клинический интерес. Из-за вариабельности распространения генотипов ВГВ в различных регионах мира, исчерпывающее сравнение исходов заболевания, базирующихся на генотипах, используя стандартизованные критерии анализа, представляет определенные трудности.

В Республике Беларусь выявлены D₁, D₂, D₃, D₄, A₂, C₂, B₄ генотипы ВГВ. При этом доминируют D₂ (37,9%), D₁ (17,6%), A₂ (18,3%), констатированы и рекомбинантные генотипы. Из 35 обследованных детей у 2 девочек (азиатские эмигранты) определен генотип C₂ и еще у троих детей – генотип A₂ ВГВ. Генотип D выявлен у 30 детей (85,7%), из них в исходе вероятно врожденного гепатита В (ГВ) - 24 ребенка. При этом генотип D₁ обнаружен у 7 детей (23,3%), D₂ – также у 7 детей (23,3%), D₃ – у 15 (50%), у одной девочки определен D₄ (3,3%) генотип.

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). Как и можно было ожидать, 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 (оккультная) 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	НВеAg-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 α-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 антивирусной терапии.

Многочисленные мутации были идентифицированы в X 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 иммуноферментном анализе (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 рибонуклеиновой кислоты (РНК) (с помощью ДНК-зависимой РНК-полимеразы), с которой путем обратной транскрипции синтезируется минус-цепь молекулы ДНК вируса (с помощью ДНК-полимеразы).

Существует 2 возможных пути накопления в организме cccDNA ВГВ: проникновение в гепатоцит новых вирусных частиц или транслокация вновь синтезированной ДНК вируса из цитоплазмы гепатоцита. Большинство изученных до настоящего времени противовирусных препаратов или совсем не влияют на cccDNA (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. Окультный ГВ может поддерживать большинство про-онкогенных свойств «открытой» ВГВ-инфекции, в том числе способность к интеграции в геном хозяина.

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

Диагностика окультного ГВ в настоящее время может осуществляться только в специализированных лабораториях. Развитие в ближайшем будущем доступных в клинике анализов (определение ДНК ВГВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биоптате), позволит диагностировать окультный 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 парентеральных вирусных гепатитов (ПВГ). Введение вакцинации против ВГВ в Календарь профилактических прививок позволило за последние 10 лет снизить уровень заболеваемости в стране ОГВ в 6 раз – с 12,46 до 2,15 на 100 тысяч населения, и рассматривать в настоящее время Республику Беларусь, как страну не с умеренным, а с низким уровнем распространения ОГВ (менее 2% населения).

Наименее поражаемыми возрастными группами являются дети, с показателем заболеваемости ОГВ в 2014г. – 0,05 на 100 тысяч населения.

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 прогредиентного 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	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
Другие группы риска с распространением HBsAg $>2\%$	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 мам с ХГВ лица после профессиональных контактов (аварий)

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 мужчин, имеющих секс с мужчинами, у людей с половыми перверсиями и большим числом половых партнеров, у женщин, оказывающих секс-услуги за деньги.

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

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 виремии 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 многоразового пользования (ятрогенная инфекция).

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, у 35 обследованных детей с ХГВ в 2011-2013 гг. у 88,1% был констатирован вертикальный путь передачи, в то время как в 1996-2009 гг. из 304 обследованных детей вертикальная трансмиссия была выявлена 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, ятрогенное или горизонтальное — от матери ребенку, после родов. Вертикальный путь передачи приобретает особое значение в гиперэндемичных регионах, его доля может достигать 40% к общему числу зарегистрированных носителей HBsAg. Среди новорожденных от HBeAg – позитивных матерей с высокой вирусной нагрузкой (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 ДНК ВГВ 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. Вертикальная передача ВГВ происходит у 9-39% младенцев, рожденных от матерей с высоким уровнем вирусемии, не взирая на своевременную вакцинопрофилактику.

Репликация ВГВ. Риск передачи ВГВ повышается в 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). Уровень материнской ДНК ВГВ в сыворотке крови коррелирует с риском вертикальной трансмиссии ВГВ. 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 ($< 20\,000$ 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 вiremии.

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-позитивных 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-позитивных 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-HBc.

Анти-HBc (HBcoreAb, anti-HBcore) - суммарные антитела (иммуноглобулины класса М (IgM) и G (IgG)) к HBcAg, которые является своеобразным «маркером памяти» ВГВ. Определяются после появления HBsAg и HBeAg и обнаруживаются в крови длительное время после разрешения болезни. IgM к HBcoreAg (анти-HBc IgM, antiHBcore 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 HBcoreAg (анти-HBc IgG, antiHBcore-IgG) появляются почти одновременно с antiHBcore-IgM и выявляются длительное время после перенесенного ГВ (часто пожизненно), указывая на перенесенную инфекцию.

HBeAg (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 HBeAg 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 HBeAg исчезает. Ему на смену приходят анти-HBe (антитела к «е»-антигену). Этот процесс называется сероконверсией HBeAg и является хорошим предиктором благоприятного исхода. В начале сероконверсии оба маркера могут обнаруживаться одновременно. После перенесенного ГВ анти-HBe могут выявляться от нескольких месяцев до 3-5 лет. Наличие анти-HBe совместно с ДНК ВГВ в высокой концентрации (более 100 000 копий/мл) говорит о мутации гена в ДНК вируса (мутантный штамм).

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

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

Для ВГВ 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.

Фульминантная печеночная недостаточность (ФПН) или 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. ФПН 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), ФГ характеризуется острым началом заболевания при неизвестном хроническом фоне заболевания и характеризуется биохимическими и/или клиническими проявлениями тяжелой дисфункции печени, обязательно включающие печеночную коагулопатию: протромбиновое время (ПТВ) ≥ 20 секунд или международное нормализованное отношение (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 – молекулярно-генетическая диагностика (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

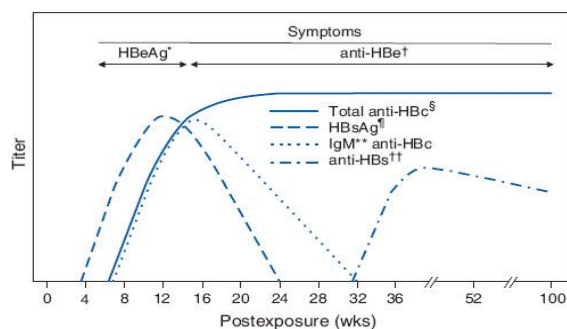
В 16.3 Острый гепатит В без дельта-агента и без печеночной комы

Гепатит В (острый) (вирусный) БДУ

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 4) или заболевание может хронизироваться с продолжающейся репликацией ВГВ в печени и виремией (рисунок 5) – хронизироваться. Иммуносупрессивные пациенты (например, пациенты на гемодиализе и лица с ВИЧ-инфекцией) имеют повышенный риск

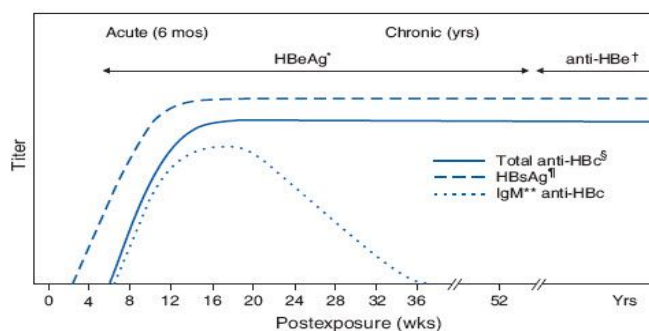
хронизации. ОГВ чаще хронизируется у пациентов с иммуносупрессией, а также при асимптомных, безжелтушных формах ГВ.



* 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 4 - 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.
†† Antibody to HBsAg.

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

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

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-позитивной матери, 25-50% у детей 1-5 лет и менее 5% у старших детей и взрослых (рисунок 6).

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.

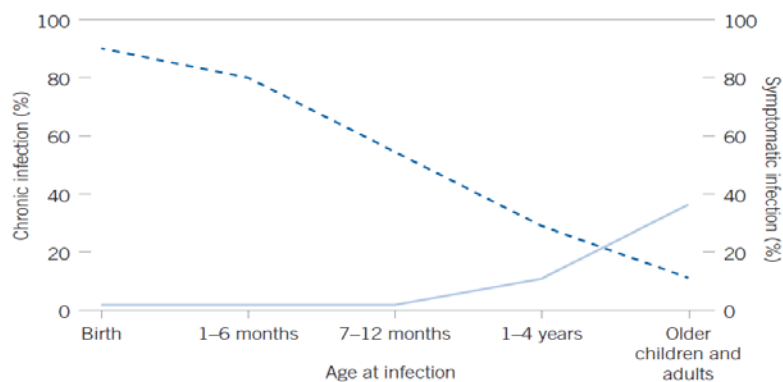


Рисунок 6 - Риск хронической ГВ в зависимости от возраста и характера течения ОГВ. (www.cdc.gov/vaccines).

Фазы хронической ВГВ-инфекции

Хроническая ВГВ-инфекция – динамичное заболевание, которое характеризуется сменой фаз (рисунок 7, таблица 7). 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 ВГВ (иммунная система не распознает вирус как чужеродный). Фаза иммунной толерантности сменяется фазой иммунного клиренса, ассоциированной с клинико-лабораторной активностью (иммунная система распознает вирус как чужеродный и пытается нейтрализовать его, но цитотоксический ответ слабый). У лиц, заражение которых ВГВ произошло в старшем возрасте, фаза иммунной толерантности бывает непродолжительной или отсутствует, хронический процесс начинается, очевидно, с фазы иммунного клиренса. Фаза иммунного контроля (нерепликативная) характеризуется интеграцией ДНК ВГВ в геном гепатоцита и ассоциируется с ремиссией, длящейся годами и десятилетиями, и завершается в большинстве случаев формированием «здорового» носительства ВГВ.

Фаза иммунной толерантности характеризуется активной репликацией вируса (определяется HBeAg, ДНК ВГВ обычно значительно выше 20 000 МЕ/мл),

но, несмотря на высокую ВН, сывороточный уровень АЛТ обычно нормальный. Биопсия печени демонстрирует отсутствие/минимальное воспаление. Эта фаза может длиться от одного до четырех десятилетий. В фазу иммунной толерантности частота спонтанного клиренса HBeAg очень низкая, кумулятивный показатель составляет примерно 2% в течение первых 3 лет и лишь 15% через 20 лет. Патологический процесс в печени редко прогрессирует в течение данного периода, ПВТ в этот период, как правило, не эффективна.

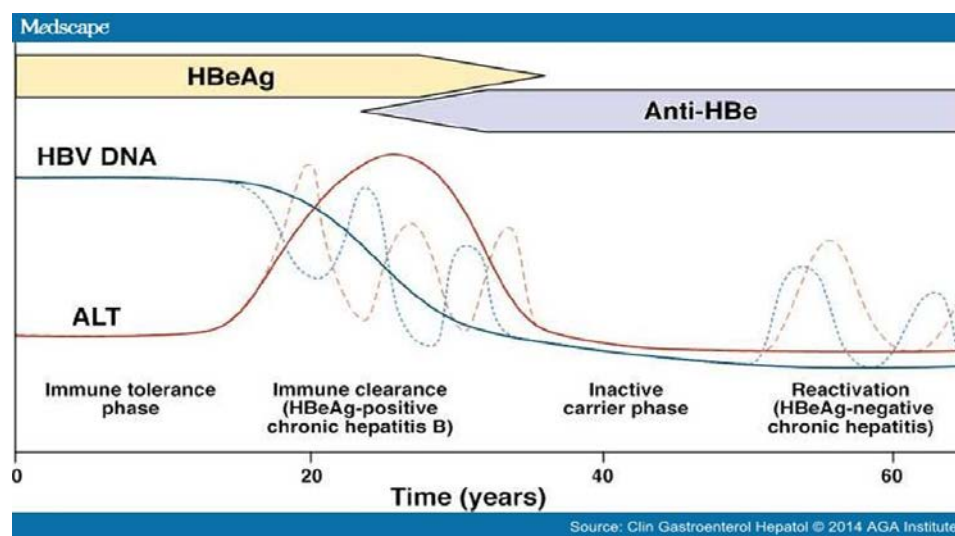


Рисунок 7 - Естественное течение хронической ВГВ-инфекции.

Фаза иммунного клиренса также высоко вариабельна по длительности и является результатом распознавания хозяином ВГВ как чужеродного. Иммунный ответ приводит к гепатоцеллюлярному повреждению (апоптозу и некрозу), что клинически проявляется персистирующим или периодическим повышением уровня АЛТ. Биопсия печени, выполненная в эту фазу, демонстрирует активное воспаление и, в зависимости от длительности фазы, фиброз или даже ЦП (до 20%). Внезапное значимое повышение уровня АЛТ в этой фазе может предшествовать сероконверсии HBeAg.

Фаза неактивного носительства характеризуется устойчиво нормальными показателями АЛТ, HBeAg не определяется, некровоспалительные проявления

минимальные, хотя может присутствовать фиброз, ВН низкая или не поддается определению (обычно < 2000 МЕ/мл).

Фаза HBeAg-негативной иммунной реактивации. Среди пациентов, у которых произошла сероконверсия HBeAg, у 10-30% продолжает выявляться повышенный показатель АЛТ и высокая ВН. У части этих пациентов выявляются мутанты с мутациями в pre-core или core зоне, в биоптате печени у них констатируется некровоспалительная активность и фиброз. Примерно 10-20% неактивных носителей имеют реактивацию репликации ВГВ и обострение после многих лет благополучия. Пациенты с HBeAg-негативным ГВ имеют более низкий уровень ДНК ВГВ по сравнению с HBeAg-позитивными и чаще дают обострения.

Таблица 7 – Фазы хронической ВГВ-инфекции

фаза	уровень АЛТ	HBeAg	anti-HBe	уровень ДНК ВГВ	биопсия печени	показания к терапии
иммунной толерантности	норма	+	-	высокий (>20 000 МЕ/мл или >100 000 копий/мл)	(минимальная активность и фиброз)	нет
иммунного клиренса (иммунной активности)	повышен	+	+/-	> 2 000 МЕ/мл	Умеренная/выраженная активность	да
иммунного контроля (неактивное носительство ВГВ)	устойчиво нормальный	-	+	низкий или неподдающийся определению (обычно <2000 МЕ/мл)	Минимальные некровоспалительные изменения, различная выраженность фиброза	нет
HBeAg-негативной иммунной реактивации	повышен	-	-	> 2 000 МЕ/мл	Умеренная/сильная активность или фиброз	да

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 могут быть подразделены на группы.

Первая группа представлена патологией, обусловленной иммуноклеточными реакциями (гиперчувствительность замедленного типа), сочетающимися с иммунокомплексными: поражение суставов и скелетных мышц; миокардит и перикардит; поражение легких (фиброзирующий альвеолит, васкулиты, гранулематоз); панкреатит и гастрит; синдром и болезнь Шегрена; тубулоинтерстициальный нефрит.

Вторая группа – нарушения преимущественно иммунокомплексного генеза, которые чрезвычайно полиморфны.

Третья группа – патология системы крови.

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

Таблица 8 – Факторы риска прогрессирования заболевания у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией

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/ВГД) 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.

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 дифдиагностики 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 мониторингирования 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 щелочной фосфатазы (ЩФ) и альфа-фетопротеина (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 хроническим потенциалом ВГВ.

Перинатальное инфицирование редко реализуется как трансплацентарное (могут способствовать гипоксия, обусловленная различными причинами, ПИН или алкоголизм матери, ко-инфекции и т.д.), однако, как правило, инфицирование ребенка происходит в родах, интранатально. Возможно заражение новорожденного постнатально, ятрогенное или горизонтальное – от матери – ребенку. Следует подчеркнуть, что проведенные многочисленные исследования показали отсутствие риска инфицирования ребенка при грудном вскармливании. Поэтому, детям не противопоказано грудное вскармливание. Перинатальный гепатит может проявиться как острый желтушный ГВ, 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.

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

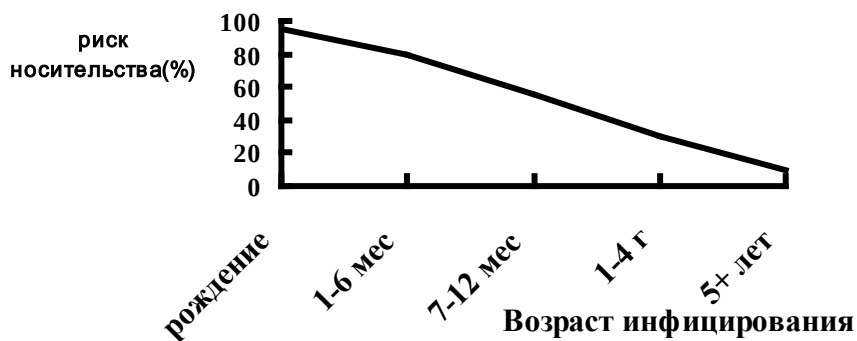


Рисунок 9 - Риск хронической ГВ в зависимости от возраста
(www.cdc.gov/vaccines).

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 (рисунок 9).

Особенности хронической ВГВ-инфекции у детей

При перинатальном ГВ естественное течение характеризуется сменой фаз патологического процесса: иммунной толерантности, иммунного клиренса, иммунного контроля (неактивного носительства HBsAg) и реактивации. Если у инфицированных взрослых после элиминации HBeAg заболевание чаще заканчивается неактивным носительством, то при инфицировании в родах или раннем возрасте имеется длительная иммунотолерантная фаза, а после исчезновения HBeAg заболевание продолжает прогрессировать. 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. У 6–8% детей с ХГВ регистрируется мембранпролиферативный гломерулонефрит (внепеченочное проявление).

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 и ГЦК. 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/ВГД ко-инфекцию, частые реактивации.

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 -фетопротейн
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 индекса гистологической активности (ИГА).

В классификации Metavir активность воспаления оценивается как A0=отсутствие гистологической активности; A1=минимальная активность; A2=умеренная активность; A3=выраженная активность (таблица 11).

Таблица 11 - Оценка активности процесса по шкале METAVIR

Активность (A)		Внутридольковый некроз		
		отсутствует (0)	умеренный (1)	выраженный (2)
Ступенчатый некроз	отсутствует	A0	A1	A2
	минимальный	A1	A1	A2
	умеренный	A2	A2	A3
	выраженный	A3	A3	A3

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 (килопаскаля) 50 Hz, что коррелирует со стадией фиброза	Для ЦП 12,5 kPa 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

Общие вопросы ПВТ

Целью ПВТ ГВ является стойкое подавление ВН у пациентов с ХГВ для профилактики прогрессирования заболевания до стадии ЦП, а также развития ГЦК.

Учитывая отсутствие воздействия ПВТ на сccDNA ВГВ, элиминация вируса, как правило, не достигается. В настоящее время хорошо известны «возможности» по ВО у имеющих на рынке противовирусных лекарственных средств (ПВЛС) как при наличии, так и при отсутствии HBeAg, что позволяет прогнозировать успех ПВТ. Для лечения ХГВ используются лекарственные средства (ЛС) группы интерферона (ИФН) (ИФН- α) и нуклеозидные/нуклеотидные аналоги (НА) (таблица 16).

ЛС группы ИФН- α с иммуномодулирующим и противовирусным действием:

- стандартный ИФН- α 2
- ПегИФН- α 2a и ПегИФН- α 2b

Нуклеозидные/нуклеотидные аналоги (НА) - ЛС с противовирусным действием:

- нуклеозидные аналоги: ламивудин, телбивудин, энтекавир, эмтрицитабин;
- ациклические фосфонаты нуклеозидов (нуклеотиды): адефовир, тенофовир.

У каждой группы ПВЛС есть достоинства и недостатки. ПегИФН наиболее эффективны у пациентов с уровнем АЛТ в 2–3 раза выше нормы, выраженным воспалением по данным морфологического исследования печени и уровнем виремии менее 2×10^6 МЕ/мл. На результаты лечения влияет генотип вируса (наибольшая эффективность – при генотипах А и В, наименьшая – при генотипе D). Преимуществом ИФН-терапии является полное отсутствие генотипической резистентности к ней, недостатками – широкий спектр противопоказаний к

лечению (в том числе декомпенсированный ЦП) и наличие широкого спектра побочных эффектов.

Современные НА имеют существенно более высокую эффективность и значительно меньшую частоту побочных эффектов, в связи с чем *протоколами лечения ВОЗ и AASLD 2015г. ЛС выбора стартовой терапии ГВ признаны НА*. Отличительными особенностями современных НА (тенофовира, энтекавира и телбивудина) являются высокая частота достижения неопределяемого уровня ДНК ВГВ в крови через 48 недель терапии (быстрое подавление репликации ВГВ) – в 60–67% случаев при HBeAg-положительном ХГВ и в 74–78% при HBeAg-негативном ХГВ, возможность применения этих ЛС у пациентов с ЦП (в том числе декомпенсированным). К недостаткам можно отнести неопределенную к настоящему времени длительность лечения HBeAg-негативного ХГВ, возможность развития генотипической резистентности и необходимость перехода на другие ЛС (при этом риск развития резистентности выше по сравнению с риском у пациентов, ранее не получавших лечение НА, например при переходе с терапии ламивудином на энтекавир или добавления к лечению еще одного ЛС (комбинированная терапия ЛС из группы нуклеозидных и группы нуклеотидных аналогов – тенофовир и ламивудин, тенофовир и энтекавир, тенофовир и телбивудин).

Проблема резистентности при ПВТ ХГВ

Существенным недостатком НА является выработка резистентности. Резистентность к ВГВ можно классифицировать как *генотипическую резистентность*: выявление мутаций генома ВГВ в ходе ПВТ; *фенотипическую*: реактивация вируса (повторное повышение уровня ДНК ВГВ в сыворотке $>1\log_{10}$ от наименьшего достигнутого в ходе лечения) и *клиническую*: повторное повышение активности АЛТ и ухудшение гистологической картины (NIH Meeting; Bethesda, MD; April 2006). Разделяют первичную резистентность – инфицирование

вирусом, уже имеющим мутации по отношению к НА, и вторичную, формирующуюся на фоне лечения НА.

В настоящее время описано значительное число мутаций устойчивости к НА (рисунок 10, таблица 14).

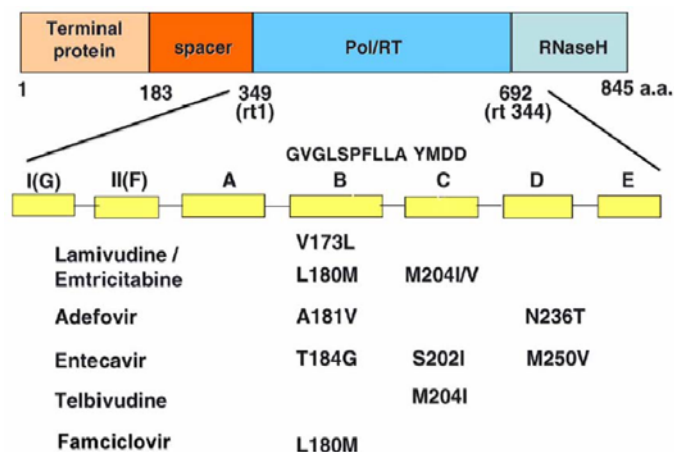


Рисунок 10 - Участки генов ВГВ и мутации устойчивости к НА (Zoulim F.

Antiviral Res 2004 Oct;64(1):1-15.).

Ламивудин способствует выработке штаммов, резистентных к вирусу – YMDD, при этом к году терапии они выявляются у 14-32% пациентов, к 5 годам у 60-70%.

Таблица 14 - Мутации ВГВ, ассоциирующиеся с резистентностью к некоторым анти-ВГВ агентам

Локусы резистентности	LMV lamivudin	LdT telbivudin	ETV entecavir	ADV adefovir	TDF tenofovir
L180M	+	+	-		
A181V/T	+		+1	+	(+)2
T184/GS			+1		
S202I			(+)1		
M204V	(+)	(+)	(+)1	-	
L180 & SIXSP;M+204V	+	+	?		
M204I	+	+	?		
M204S	+		-		
N236T			+1		
I169T+250V					

Примечание:

1 - мутации гена полимеразы (замены нуклеотидов) в позициях 184, 202 и 250 ассоциированы с резистентностью к ETV только в тех случаях, когда есть замены

нуклеотидов в позициях 180 и 204; при наличии изолированных мутациях в кодонах 180 и 204 чувствительность к ETV сохранена (хотя и несколько снижена)

2 - эти мутации до сих пор не случались *in vivo*

Факторы, повышающие риск развития резистентности: высокий уровень ДНК ВГВ до терапии; уровень ДНК ВГВ – 200 МЕ/мл (1000 копий/мл) через 6 мес. терапии; длительная терапия. Среди ЛС группы НА существует перекрестная резистентность, вследствие общих мутаций (таблица 14).

Возникновение резистентности следует подозревать в случаях:

- повышения активности АЛТ на фоне ПБТ выше значений, достигнутых в процессе лечения;
- субоптимального ответа на лечение (обнаружение ДНК ВГВ методом ПЦР в реальном времени на 24-й неделе терапии ламивудином или телбивудином или на 48-й неделе лечения энтекавиром или тенофовиром);
- увеличения ВН в процессе терапии на $1\log_{10}$ МЕ/мл по сравнению с предыдущим минимальным значением, подтвержденного как минимум двумя определениями.

Таблица 15 – Сравнительная характеристика ЛС для ПБТ ХГВ, одобренных FDA

ЛС	противовирусная активность	фармакологический барьер	генетический барьер	побочные эффекты
LAM lamivudin	+	+	1	--
ADV adefovir	++	+	1	нефротоксичность ($\leq 1\%$ через год)
ETV entecavir	++++	++++	3	--
LdT telbivudin	++	++	1	миалгия, миозит, нейропатия, нарушение сердечного ритма
TDF tenofovir	++++	++++	3	нефротоксичность

НА различаются по скорости выработки резистентности, количеству мутаций, достаточных для выработки резистентности и противовирусной активности – генетическому барьеру (таблица 15).

11. Показания для проведения ПВТ ХГВ.

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени 2012 г. (EASL Clinical Practice Guidelines 2012), рекомендациями ВОЗ, 2015 г., рекомендациями AASLD 2015 г. и «Протоколом диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В» Росздрава, 2014г., показания к лечению базируются на комбинации трех показателей, определяющих прогрессирование заболевания:

- уровень ВН;
- сывороточная активность АЛТ;
- установленные степень активности и стадия ГВ.

Пациенту рекомендуется ПВТ при наличии следующих условий:

- уровень ДНК ВГВ в крови более 10 000 копий/мл (2000 МЕ/мл);
- и/или активность АЛТ выше верхней границы нормы;
- по результатам пункционной биопсии печени или косвенным маркерам фиброза (шкала METAVIR) диагностирована высокая активность гепатита и/или значительно выраженный фиброз A2 или F2 (METAVIR A2 = Knodell ≥ 6 баллов и Ishak ≥ 7 баллов; METAVIR F2 = Knodell и Ishak 3 балла).

Лечение абсолютно показано 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

Лечение рекомендуется для взрослых с ХГВ, которые не имеют клинических доказательств ЦП (или по показателям APRI ≤ 2 у взрослых), но старше 30 лет и имеют персистирующие повышенные показатели АЛТ и высокий уровень репликации ВГВ (ДНК ВГВ > 20 000 МЕ/мл), независимо от статуса HBeAg.

ПВТ не показана и может быть отсрочена пациентам с ХГВ без клинических проявлений (или по показателям APRI шкалы ≤ 2 , у взрослых) независимо от уровня АЛТ, HBeAg статуса или уровня ДНК ВГВ и с постоянно нормальными

показателями АЛТ и низким уровнем репликации ВГВ (ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл), независимо от статуса HBeAg и возраста.

Продолжение мониторинга обязательно для всех лиц с ХГВ, но в особенности для тех, которые не подходят под определяемые критерии показанной и отсроченной терапии, но у которых в будущем ПВТ может быть показана для предотвращения прогрессирующего заболевания печени.

К таким пациентам относятся:

- лица без ЦП в возрасте 30 лет или меньше, с ВН ДНК ВГВ > 20 000 МЕ/мл, но с постоянно нормальными показателями АЛТ
- HBeAg-негативные лица без ЦП и младше 30 лет с ВН ДНК ВГВ, флюктуирующей в пределах 2 000 и 20 000 МЕ/мл, или с периодическим повышением показателя АЛТ.

12. Характеристика ПВЛС

Характеристика НА (таблица 16).

Ламивудин (эпивир, ЗТС, зеффикс) – аналог дидеоксинуклеозида. Рекомендуемая доза для взрослых и подростков в возрасте 12-16 лет, массой равной или более 50 кг составляет 100 мг 1 раз в сутки внутрь, при массе тела менее 50 кг, суточная доза составляет 3 мг/кг массы тела (не более 100 мг 1 раз в сутки). При нарушении функции почек рекомендуется уменьшение дозы ламивудина в соответствии с клиренсом креатинина.

Противопоказанием к использованию является только гиперчувствительность к ламивудину. К побочным эффектам относят гастроинтестинальную дисфункцию. У отдельных пациентов возможны периферическая нейропатия, артралгии, миалгии, кожная сыпь, нейтропения и анемия. В целом является хорошо переносимым ЛС, рекомендован для применения у детей. Основным недостаток ламивудина – выработка YMDD мутантов на фоне лечения. Вероятность развития

генотипической резистентности к ламивудину 24 и 39% через 1 и 2 года соответственно.

Энтекавир (Бараклюд®, ETV). Назначают в дозе 0,5 мг ежедневно per os пациентам, ранее не получавшим НА. При развившейся резистентности или рефрактерности к ламивудину или телбивудину лечение проводят в дозе 1,0 мг ежедневно. Энтекавир характеризуется хорошим профилем безопасности, эффективно и быстро подавляет репликацию ВГВ в течение 48 недель лечения (67 и 90% эффективности при HBeAg-положительном и HBeAg-отрицательном ХГВ). Частота достижения нормализации АЛТ составляет соответственно 68 и 78%. Гистологический ответ при обоих вариантах ВГВ регистрируют у 70–72% пациентов уже через 48 недель лечения. Частота сероконверсии HBeAg/анти-HBe через год терапии – 21%, но повышается до 31% при продолжении лечения до 2 лет. Существенным преимуществом энтекавира служит низкая вероятность развития резистентности к лечению (1,2% через 6 лет терапии). Однако у пациентов, которым энтекавир назначен вследствие уже развившейся резистентности к ламивудину или телбивудину, риск развития генотипической резистентности к энтекавиру повышается до 6 и 15% через 1 и 2 года терапии соответственно.

Телбивудин (LdT, Себиво®). Лечение проводят в дозе 600 мг ежедневно per os. Характеризуется хорошим профилем безопасности, эффективно подавляет репликацию ВГВ в течение 48 нед лечения (60 и 88% эффективности при HBeAg-положительном и HBeAg-отрицательном ХГВ соответственно и более чем 70% эффективности формирования биохимической ремиссии при той и другой форме гепатита). Гистологический ответ регистрируют у 65–67% пациентов при HBeAg-положительном и HBeAg-отрицательном ХГВ. Частота сероконверсии HBeAg/анти-HBe через год терапии – 23%, но повышается до 29,6% при продолжении лечения до 2 лет. Риск развития резистентности к телбивудину существенно меньше, чем к

ламивудину, но выше, чем при лечении энтекавиром (4 и 17% через 1 и 2 года терапии соответственно).

Тенофовир (Tenofovir, TDF). Отличается высокой противовирусной активностью и высоким порогом резистентности. У тенофовира хорошая переносимость, однако возможно поражение почек в виде синдрома Фалькони, развитие остеопении при длительном использовании. Лечение проводят в дозе 300 мг ежедневно *per os*.

Эмтрицитабин (Emtricitabine, FTC) демонстрирует клиническую эффективность против ВГВ в сравнении с плацебо. Побочные эффекты эмтрицитабина в клинической практике развиваются крайне редко. Наиболее распространенными побочными эффектами, связанными с лечением, являются диарея, головные боли, рвота и сыпь. Невысокая противовирусная активность и низкий барьер резистентности ограничивают использование ЛС в качестве монотерапии.

Адефовир (adefovir dipivoxil, ADV) – пролекарство, обладает высокой биодоступностью, быстро превращается в адефовир. Лечение проводят в дозе 10 мг ежедневно *per os*. Выделяется почками в неизмененном виде. Наиболее значимые побочные эффекты – стеатоз, лактацидоз, нефротоксичность. Разрешен к использованию у детей старше 12 лет.

Использование ЛС группы ИФН в руководстве ВОЗ 2015 г. не рассматривается, невзирая на известные преимущества препаратов ИФН при некоторых обстоятельствах. Назначение ЛС группы ИФН дорого, требует инъекционного введения, неудобно в использовании, плохо переносится и требует тщательного мониторинга. ИФН не может использоваться у детей младше года и беременных женщин. Однако в национальных протоколах многих стран, в том числе и в Республике Беларусь, сохраняются рекомендации по использованию ИФН в лечении ГВ в качестве первой линии терапии.

Таблица 16 – ПВЛС для лечения ГВ у взрослых и детей

ПВЛС	Доза у взрослых	Использование у детей	Категория для беременных	Возможные ПЭ
Стандартный ИФН	5- 6 млн МЕ	От 1 года. Доза: 6 млн ЕД/м ² 1 раз в неделю	С	Гриппоподобный синдром, усталость, расстройства настроения, цитопении, аутоиммунные расстройства у взрослых анорексия и потеря веса у детей
Peg-IFN- α2b	180 мкг в неделю	60 мкг/м ² – 1 раз/нед подкожно (или менее при необходимости редукции дозы)		
PegIFN-α2b	1,5 мкг/кг в неделю			
Lamivudine	100 мг/дн	От 2 лет Доза: 3 мг/кг/дн Макс 100 мг	С	Панкреатит лактацидоз
Telbivudine	600 мг/день		В	Повышение активности креатинкиназы, миопатии, периферическая нейропатия лактацидоз
Entecavir	0,5 или 1,0 мг/день	От 2 лет. Доза: при весе 10-30 кг – в зависимости от массы тела; выше 30 кг - 0,5 мг/день	С	лактацидоз
Adefovir	10 мг/день	От 12 лет 10 мг/день	С	Острая почечная недостаточность, с-м Фанкони, нефрогенной несахарный диабет, лактацидоз
Tenofovir	300 мг/дн	От 12 лет 300 мг/день	В	Нефропатия, с-м Фанкони, деминерализация кости

13. Противовирусное лечение ГВ

Лечение HBeAg-положительного ХГВ

Основной целью терапии при HBeAg-положительном ХГВ являются достижение сероконверсии по HBeAg, неопределяемого современными методами уровня ДНК ВГВ в крови и нормализация показателей АЛТ. Лечение HBeAg-положительного ХГВ возможно препаратами стандартного и ПегИНФ и НА.

Лечение ЛС группы ИФН хронического и затяжного ГВ проводится по следующим схемам:

ИНФ-α 5- 6 млн МЕ подкожно или внутримышечно 5 раз в неделю

ИНФ- α 9-10 млн МЕ подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю

Детская разовая доза (1-е полугодие 2 г. жизни) составляет 6 млн. МЕ/м² или 0,1 млн. МЕ/кг (но не больше максимальной дозы 5 млн. МЕ) подкожно или внутримышечно 3-5 раз в неделю в течение 6 месяцев.

ПегИФН-α 2а 180 мкг 1 раз в неделю, независимо от массы

ПегИФН-α 2в 1,0 мкг/кг 1 раз в неделю

ПегИФН используется в течение 48 недель в стандартных дозах 1 раз в неделю. При применении ПегИНФ устойчивого ответа удается достичь у 25–30% пациентов. При отсутствии ответа на терапию или в случае рецидива после ее окончания возможно длительное лечение НА, предпочтительно ЛС с высоким генетическим барьером к резистентности – тенофовиром или энтекавиром, так как при НВеАg-позитивном гепатите, как правило, уровень виремии очень высок.

Лечение НВеАg-негативного ХГВ

Основной целью терапии при НВеАg-негативном ХГВ являются клиренс ДНК ВГВ и нормализация активности АЛТ. Лечение возможно ЛС группы стандартного, ПегИФН и НА.

ПегИФН и стандартный ИФН применяются в течение 48 недель. Кратность применения и дозы аналогичны таковым при НВеАg-позитивном ХГВ. При отсутствии ответа на терапию или в случае рецидива после ее окончания возможно длительное лечение НА - энтекавир, телбивудин или ламивудин (предпочтительно ЛС с высоким генетическим барьером к резистентности – тенофовиром или энтекавиром).

Длительность лечения ими при НВеАg-негативном ХГВ в настоящее время не определена и возможны различные подходы:

- до наступления клиренса HBsAg (частота его составляет в среднем 2–5% в течение 2–4 лет лечения);
- пожизненная терапия (недостатки: высокая стоимость, неизвестны безопасность, риск развития лекарственной резистентности);
- на протяжении 2–3 лет после наступления авиремии (при этом сохраняется риск рецидива заболевания, частота которого пока не установлена).

Критерии эффективности лечения ХГВ (таблица 17).

Лечение считается эффективным, если достигаются:

- устойчивая нормализация уровня АЛТ;
- стойкое подавление репликации ВГВ (снижение концентрации до неопределяемых значений к 24-й неделе лечения и далее в течение всего периода терапии);
- устойчивая сероконверсия по HBeAg для изначально HBeAg-позитивных пациентов.

Таблица 17 - Определение ответа на анти-ВГВ терапию

неделя терапии	ДНК ВГВ	интерпретация
12	≥ 10 МЕ/мл или ≥ 50 копий/мл снижение по сравнению с исходным	вирусологический ответ
12	< 10 МЕ/мл или < 50 копий/мл снижение по сравнению с исходным	первичная лечебная неудача
24	неопределяемая ДНК ВГВ (< 60 МЕ/мл; < 300 копий/мл)	полный вирусологический ответ
24	≥ 60 до < 2000 МЕ/мл (или ≥ 300 до $< 10\,000$ копий/мл) ($< 4 \log_{10}$ копий/мл)	частичный вирусологический ответ
24	$> 2\,000$ МЕ/мл (или $> 10\,000$ копий/мл) ($\geq 4 \log_{10}$ копий/мл)	неадекватный вирусологический ответ

Наилучшим результатом лечения является исчезновение HBsAg с последующей сероконверсией HBsAg/анти-HBs, что регистрируется крайне редко.

Мониторинг лабораторных показателей на фоне терапии ХГВ препаратами ИФН (таблица 18, 19).

Лечение ИФН. У пациентов, получающих терапию ИФН (как пегилированным, так и стандартным), необходимо ежемесячно контролировать показатели общего клинического анализа крови и активность АСТ и АЛТ. Исследование крови на гормоны щитовидной железы следует выполнять до начала лечения и контролировать на 12, 24, 36 и 48 неделях терапии. Уровень сывороточной ДНК ВГВ должен быть исследован на 24 неделе для оценки первичного ответа. Если к этому времени не зарегистрировано снижение уровня ДНК ВГВ на $1\log_{10}$ и более, то лечение ИФН считается неэффективным и отменяется. У HBeAg-позитивных пациентов HBeAg и анти-HBe должны быть исследованы на 24, 48 неделе лечения и через 24 недели после его отмены. Сероконверсия по HBeAg в сочетании со снижением уровня ДНК ВГВ ниже 2 000 МЕ/мл (10^4 копий/мл) расценивается как достижение эффекта терапии. Неопределяемый уровень ДНК ВГВ в период наблюдения после отмены лечения считается оптимальным ответом на него и ассоциируется с 7–10% вероятностью исчезновения HBsAg. Наличие HBsAg в крови должно контролироваться с интервалом в 6 месяцев после сероконверсии по HBeAg, если тест на ДНК ВГВ негативен.

У HBeAg-негативных пациентов мониторинг эффективности терапии аналогичен. Снижение уровня ДНК ВГВ $<2\ 000$ МЕ/мл ($10\ 000$ копий/мл), как правило, ассоциируется с ремиссией заболевания. Неопределяемый уровень ДНК ВГВ в период наблюдения после отмены терапии считается оптимальным ответом на лечение и ассоциируется с вероятностью исчезновения HBsAg. Наличие HBsAg в крови должно контролироваться с интервалом в 6 месяцев, если тест на ДНК ВГВ негативен.

Все пациенты, получающие лечение ИФН, должны быть обследованы на наличие известных побочных эффектов ИФН-терапии (цитопения, нарушение функции щитовидной железы, развитие депрессии, потеря массы тела, аллопеция и т. д.). В случае развития выраженных побочных проявлений решение об отмене

лечения рассматривается индивидуально для каждого пациента и принимается коллегиально с учетом заключений узких специалистов – дерматолога, эндокринолога, терапевта и др.

Таблица 18. Мониторинг эффективности и безопасности терапии препаратами интерферона

Параметр	Кратность
ОАК +тромбоциты	первые 2 мес. 1 раз в 2 нед., затем ежемесячно
БАК	ежемесячно
НВеAg/анти-НВе (если исходно+)	каждые 6 мес.
ДНК ВГВ	каждые 3 мес.
ТТГ, свТ4, АТПО	каждые 3 мес.
После отмены терапии	ОАК, БАК, ТТГ, ДНК ВГВ, НВеAg/анти-НВе через 3 и 6 мес. после отмены

Таблица 19. Мониторинг эффективности и безопасности терапии нуклеозидными аналогами

Параметр	Кратность
ОАК	каждые 3 мес.
БАК (билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП + креатинин, фосфат, если ADF/TDF). Лактат, амилаза – по показаниям	каждые 3 мес.
НВеAg/анти-НВе (если исходно+)	каждые 6 мес.
ДНК ВГВ	каждые 3-6 мес.
После отмены терапии:	ОАК, БАК, ДНК ВГВ, НВеAg/анти-НВе через 3 и 6 мес. после отмены

Длительное лечение НА. Уровень сывороточной ДНК ВГВ должен быть исследован на 24 неделе терапии для оценки первичного ответа. Если к этому времени ДНК ВГВ не определяется, то применение энтекавира допускается при условии продолжения лечения до 48 недель, если уровень ДНК ВГВ снизился до 2000 МЕ/мл. Если лечение проводится ламивудином или телбивудином, то при наличии определяемого уровня ДНК ВГВ (положительный качественный анализ на ДНК ВГВ в крови), ситуация расценивается как высокий риск развития резистентности к лечению и в случае, когда ВН не превышает 20 000 МЕ/мл, возможна замена на энтекавир. Если на 24 неделе лечения телбивудином ДНК

ВГВ не определяется, риск резистентности расценивается как минимальный и терапия может быть продолжена.

Прекращение терапии НА можно рассматривать в следующих случаях:

- пациенты без ЦП;
- и обеспечены наблюдением после отмены НА для выявления реактивации;
- и при сероконверсии HBeAg (у пациентов изначально HBeAg-позитивных) и консолидирующей терапии как минимум в течение года после сероконверсии;
- и при постоянных нормальных показателях АЛТ и постоянно *неопределяемого уровня ДНК ВГВ*

Таблица 20. Тактика использования ПВЛС при резистентности к текущей схеме ПВТ

Резистентность к	Стратегия переключения	Стратегия добавления 2-го препарата без перекрестной резистентности
телбивудину	Тенофовир	телбивудин+тенофовир
адефовиру	Энтекавир	адефовир+ энтекавир
ламивудину	Тенофовир	ламивудин+ тенофовир (или эмтрицитабин+тенофовир)
энтекавиру	Тенофовир	тенофовир+ энтекавир (или тенофовир+ эмтрицитабин)
множественная лекарственная резистентность	Тенофовир	тенофовир + энтекавир

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.

14. Особенности ПВТ ГВ у детей

1. Большинство исследований рекомендует в качестве показаний к ПВТ показатели АЛТ $>1,3$ норм (МЕ/мл) по крайней мере на протяжении 6 месяцев с высокими показателями ДНК ВГВ. Учитывая, что у детей, как правило, отмечаются высокие показатели ДНК ВГВ ($>10^6$ МЕ/мл), нет оснований для использования ВН ДНК ВГВ в качестве показаний для старта терапии. Вместе с тем, при уровне ДНК ВГВ $<10^4$ МЕ/мл, лечение может быть отсрочено, если не диагностированы другие заболевания печени и отсутствует спонтанная сероконверсия HBeAg.

2. ИФН-а-2b разрешен к использованию у детей старше 1 года, ламивудин и энтекавир – для детей старше 2 лет. Пег-ИФН-а-2a (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 разрешен к использованию у детей старше 12 лет (у детей с ВИЧ-инфекцией – от 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 – 1-4 года. 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.

8. AASLD не рекомендует использование ПВТ у HBeAg-положительных детей (в возрасте от 2 до 18 лет) с постоянно нормальными показателями АЛТ (нормальным показателем АЛТ принят показатель до 30 МЕ/мл), невзирая на уровень ДНК, при отсутствии выраженного фиброза.

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

15. Профилактика ГВ

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 адъюванта – 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, они называются рекомбинантными. 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.

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".

HB-Vax-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.

Регевак В (Россия)

Н-В-Vax 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 Инфанрикс 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.

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 исследования не выявили негативного воздействия вакцин против ГВ на плод. Исследования на людях не проводились. Поэтому врачи и вирусологи рекомендуют не проводить вакцинацию в период беременности, поскольку существуют невыясненные риски. Данная процедура допустима лишь в крайних случаях - например, при необходимости нахождения в зоне эпидемии ГВ и т.д. 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 малышей 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 — 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

Для достижения оптимального уровня защиты от ГВ необходимы 3 инъекции. Поэтому в рамках Национального календаря профилактических прививок новорожденных детей вакцинируют трехкратно по схеме: 0–1–5 (или 6 месяцев), первое введение вакцины — в день рождения ребенка.

Для новорожденных с повышенным риском заражения ВГВ (ВГВ-позитивные матери), вакцинация должна начаться в первые сутки после рождения перед прививкой против туберкулеза вакциной БЦЖ, рекомендуется схема вакцинации в 0–1–2–12 месяцев.

Дети, подростки и взрослые, не привитые ранее против ГВ, вакцинируются по схеме 0–1–6 мес.

Противопоказаны прививки следующим категориям новорожденных: мать имеет сильную аллергию на хлебопекарные дрожжи (это проявляется в виде

аллергии на хлебобулочные изделия, пиво, квас и т.д.); признаки первичного иммунодефицита. При чрезмерно малой 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. В этом отношении были проверены разные схемы, в т. ч. схема 2–4–6 месяцев, давшая вполне сопоставимые с доношенными детьми результаты. Указанные данные послужили основой для выработки тактики прививок недоношенным детям. Дети, родившиеся весом 2 000 г прививаются при рождении и далее по схеме, принятой в данной стране. Дети с весом при рождении < 2000 г (в США < 1700 г), матери которых не являются носителями HBsAg, вакцинируются с возраста 1 месяца, предпочтительно по четырехдозовой схеме. Если мать — носитель HBsAg, то недоношенных детей с любым весом следует привить при рождении, так как это дает шанс на снижение риска заражения ГВ.

Детей весом <2000 г одновременно с вакцинацией целесообразно дополнительно защитить от заражения введением 100 МЕ специфического гипериммунного глобулина В (ГВИГ). Если HBsAg-статус матери не известен, дети любого веса прививаются после родов, при весе < 2000 г — одновременно с введением ГВИГ. При выявлении HBsAg у матери ребенка весом <2000 ГВИГ вводят не позднее 7-го дня после родов.

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 против ГВ из расчета 40 МЕ/кг массы тела, но не менее 100 МЕ. 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 позитивного 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 HBeAg-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 ПБТ.

Терапия ламивудином HBsAg- позитивных беременных с высокой ВН в третьем триместре способствует снижению риска пре- и интранатального инфицирования плода при условии проведения постнатальной пассивной (HBIG) 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 ПБТ снижает риск трансмиссии ВГВ по результатам HBsAg 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 повышенной активности креатининкиназы в группе пролеченных и контрольной группе. Авторы резюмировали, что ПБТ 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.

Таблица 21. 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

FDA, US Food and Drug Administration.

AASLD, 2015 констатирует:

1. Все новорожденные от HBsAg-позитивных женщин должны получать иммунопрофилактику (ВГВ вакцинацию и ВГВ иммуноглобулин) в соответствии с рекомендациями CDC, ВОЗ.
2. Ламивудин, телбивудин, тенофовир – ЛС, эффективность и безопасность которых изучена у беременных.
3. ПВТ начинается в 28-32 недели гестации и прерывается в 3 месяца послеродового периода. При отмене ПВТ необходимо мониторировать биохимические показатели каждые 3 месяца как минимум на протяжении 6 месяцев.
4. Рекомендуемый уровень ДНК ВГВ как показание к ПВТ у беременной – ВН ДНК ВГВ $>200\,000$ ЕД/мл ($1\,000\,000$ копий/мл)
5. Для беременных с иммуноактивной стадией показания к ПВТ аналогичны таковым для небеременных.
6. На фоне ПВТ грудное вскармливание не противопоказано. Ламивудин, телбивудин, тенофовир минимально экскретируются в грудное молоко и не токсичны. Неизвестная низкая вероятность риска при экспозиции с ПВТ должна быть обсуждена с матерями.
7. Пока недостаточно данных о долгосрочных эффектах ПВТ при использовании во время беременности и грудном вскармливании.

AASLD не рекомендует использование ПВТ у беременных для снижения риска перинатальной трансмиссии ВГВ у HBsAg-позитивных беременных при ДНК ВГВ $\leq 200\,000$ ЕД/мл.

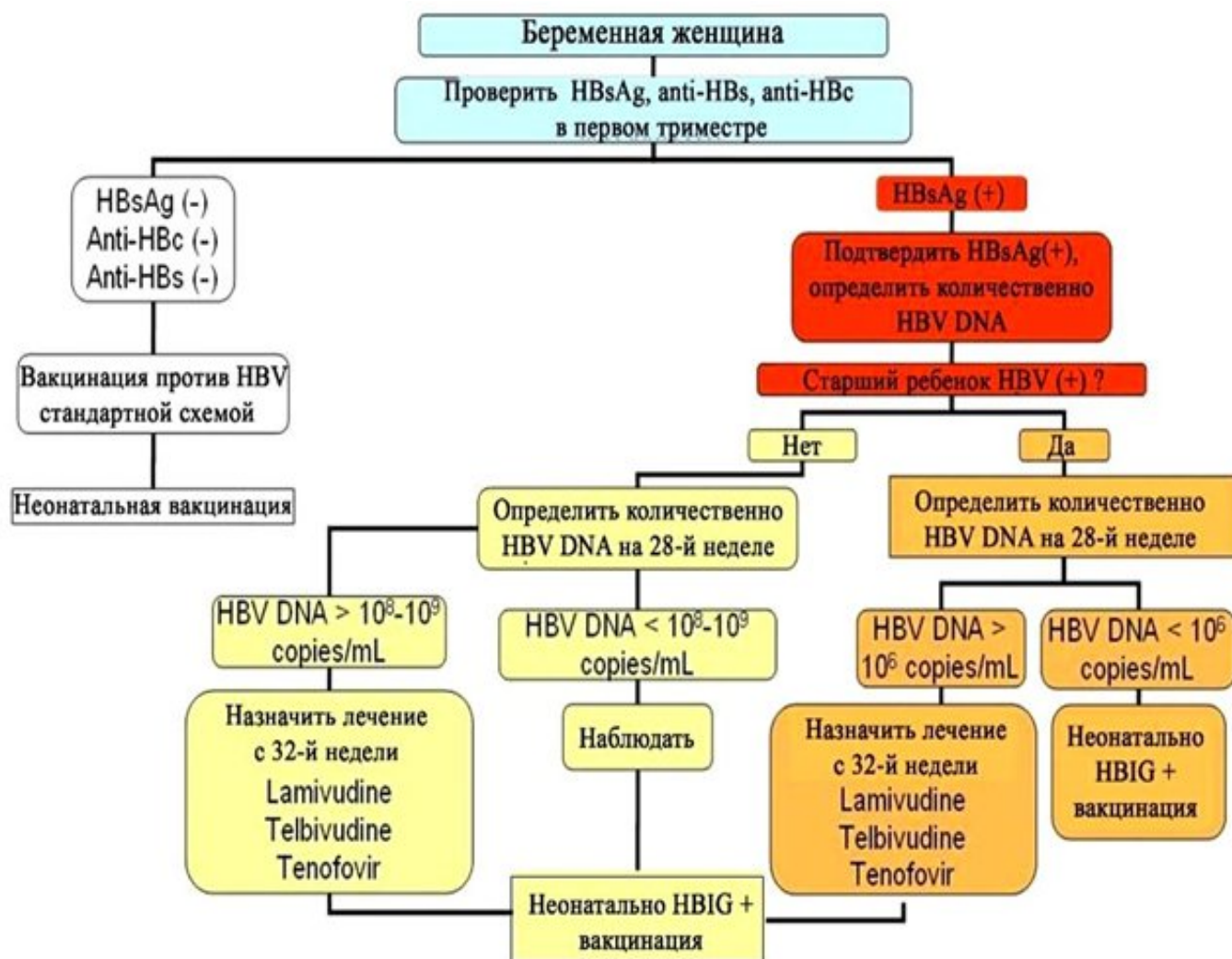
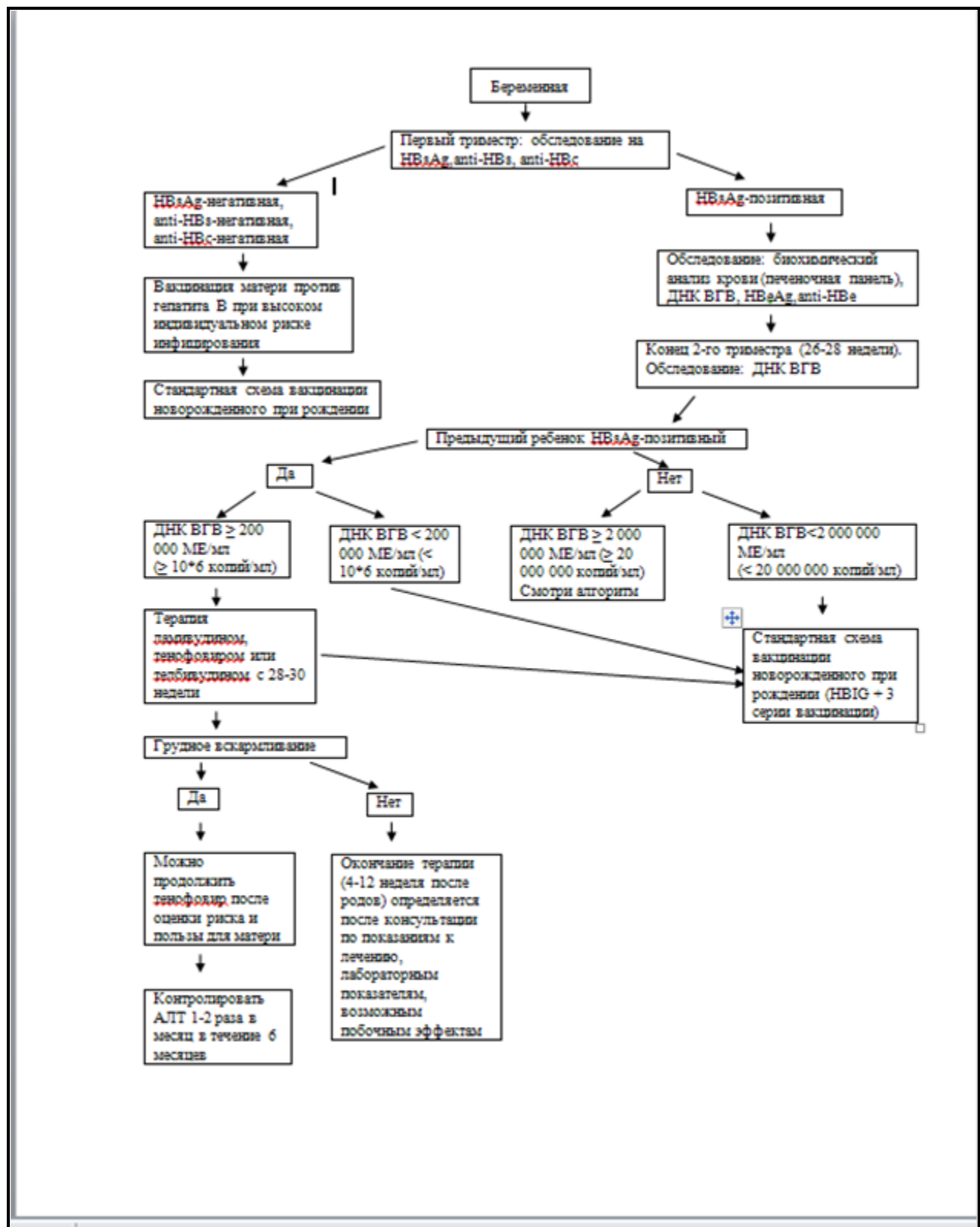


Рис. 16.1 Алгоритм ведения ВГВ+ беременных
Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. В.Т.Ивашкин, Н.Д.Ющук, М.В.Маевская, О.О.Знойко, К.Р.Дудина, и др. РЖГГК. - 2014. - Т.24. - №3. - С.58-88.



Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B, 2016

Приложения

ОГЛАВЛЕНИЕ

Учебная программа	72
Тестовые вопросы и ответы	78
Список рекомендуемой литературы	86
Материалы для итоговой аттестации (образцы разбора клинических случаев)	94

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. Срок получения образования в дистанционной форме по данной программе составляет не более 4 недель.

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 иммунотолерантной, иммунореplikативной стадий, стадии носительства 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. Профилактика ГВ

Тактика вакцинопрофилактики у различных групп новорожденных. 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 Hepadnaviridae	
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. HBeAg-отрицательный гепатит В	
2. HBeAg-положительный гепатит В	
3. Повышенный риск ЦП и ГЦК	
4. Окультный гепатит В (ГВ) характеризуется:	
1. Присутствием ДНК ВГВ в ткани печени	
2. Отсутствием HBsAg в крови	
3. Определением HBeAg 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. HBsAg+, анти-HBe+, HBeAg-, анти-HBcorIgG+	
2. HBsAg+, HBeAg+, анти-HBcorIgM+	
<i>Перинатальная трансмиссия ВГВ</i>	
10. Подавляющее большинство новорожденных заражается:	
1. В родах	
2. Внутритробно	
3. Постнатально, от матери	
4. Внутрибольнично	
11. Перинатальной трансмиссии способствует:	
1. Родоразрешение через естественные родовые пути	
2. Грудное вскармливание	
3. HBeAg –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
<i>Маркеры ВГВ-инфекции</i>
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. HBcorAg 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
<i>Острый гепатит В</i>
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 иммунотолерантной стадии хронического ГВ:	
1. HBeAg +	
2. ДНК ВГВ - 1 000 000 МЕ/мл	
3. HBsAg+	
4. АЛТ = 250 ЕД/л	
24. Выберите показатели, характерные для иммунореplikативной стадии 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 –негативного носительства характеризуется:	
1. Устойчиво нормальными показателями АЛТ	
2. HBeAg -	
3. Анти HBe +	
4. ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл	
26. Выберите показатели, характерные для стадии HBeAg-негативной иммунной реактивации 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	А) 90%
2. Приобретенный гепатит В в возрасте от 2 до 5 лет	В) 20%
	С) 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 пресоре/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	

Особенности ГВ у детей	
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 НВeAg 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 НВeAg	
5. Высокий уровень АЛТ	
6. ВГВ/ВГD ко-инфекцию	
7. Частые реактивации	
Диагностика ВГВ-инфекции и подготовка к лечению	
38. Верификация диагноза ВГВ для определения показаний к противовирусной терапии включает определение:	
1. ДНК ВГВ (ПЦР, количественный анализ)	
2. НВsAg	
3. НВeAg	
4. Анти-НВs	
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. Аполипопротеин A1	
4. АЛТ	

5. Общий билирубин
6. ГГТП
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. Рекомендуются уровень ДНК ВГВ как показание к ПВТ у беременной – ДНК ВГВ $>200\ 000$ МЕ/мл	
3. Рекомендуются 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	
Этиология	
1.	1, 2
2.	1
3.	1,3
4.	1,2
Эпидемиология	
5.	1,2,3,5
6.	1
7.	1,2,3
8.	4
9.	2
Перинатальная трансмиссия ВГВ	
10.	1
11.	4
12.	3
Маркеры ВГВ-инфекции	
13.	1,2,3,4
14.	2
15.	2
16.	1,
17.	1,2,5
18.	2
19.	3
Острый гепатит В	
20.	1,3:
21.	2,3,4
22.	1,3,4
Хронический гепатит В	
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
ВГВ-инфекция у беременных	
29.	4
30.	1,2,3,4
31.	1,3
32.	3
Особенности ГВ у детей	
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. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 166p. WHO, March, 2015. Доступно на сайте: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>
2. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57:167
3. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Доступно на сайте: http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/hep28156.pdf
4. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int (2016) Jan;10(1):1-98. doi: 10.1007/s12072-015-9675-4
5. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. В.Т.Ивашкин, Н.Д.Ющук, М.В.Маевская, О.О.Знойко, К.Р.Дудина, и др. РЖГГК. - 2014. - Т.24. - №3. - С.58-88
6. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, Kelly D, Mieli-Vergani G. 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. J Hepatol. 2013 Oct;59(4):814-29
7. WHO Global Hepatitis Programme. Prevention and control of viral hepatitis infection: interim strategy for global action 2012–2014. Geneva: World Health Organization; 2013.
8. WHO. Hepatitis B vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84:405–20
9. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva: World Health Organization; 2012
10. 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.
11. 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. Клинические протоколы диагностики и лечения взрослого населения с инфекционными и паразитарными болезнями. Приложение 5 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 484 от 13.06.2006

2. 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 24.08.2012 № 961

3. Санитарные нормы и правила «Требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и распространения вирусных гепатитов», утвержденные постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 февраля 2013 г. № 11

4. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь №106 от 18.07.2012 «Об установлении Национального календаря профилактических прививок, перечня профилактических прививок по эпидемическим показаниям, порядка и сроков их проведения и признании утратившими силу постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29 сентября 2006 г. № 76 и от 8 августа 2011 г. № 78»

5. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь №114 от 02.12.2013 «Об утверждении Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования к транспортировке, хранению и использованию иммунобиологических лекарственных средств, проведению профилактических прививок, выявлению, регистрации и расследованию побочных реакций после профилактических прививок» и признании утратившим силу постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 января 2010 г. № 3»

6. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь №191 от 27.02.2014 «Об утверждении Инструкции по тактике проведения профилактических прививок среди населения в Республике Беларусь»

7. 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»

8. Приказ Комитета по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета и Минского городского центра гигиены и эпидемиологии №197/39-с от 27.04.2007 г. «О проведении профилактических и противоэпидемических мероприятий среди контактных лиц в семейных очагах парентеральных вирусных гепатитов»

9. Метод лечения хронического гепатита В / Д.Е. Данилов, И.А. Карпов, Д.Е. Литвинчук, М.Г. Козаченко, И.А. Грибок. – Инструкция по применению: утв. МЗ РБ, рег. № 116-1114. – Минск, 2014. – 19 с

10. 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

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

Дополнительная литература:

1. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Препараты интерферонового ряда при хроническом гепатите В // Гепатологический форум. – 2010. - №1. – С. 5.-10

2. Вакцинопрофилактика: Лекции для практических врачей / Под ред. Ю.В. Лобзина. Изд-во «ООО Литография»; 2013. С. 285

3. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания / Юджин Р. Щифф, Майкл Ф. Соррел, Уиллис С. Мэддрей; пер.с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 408 с

4. В.К. Таточенко. Вакцинация недоношенных и маловесных детей. Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (4): 30–36

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

6. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени. И.Ю. Пирогова, С.А. Пышкин, Е.В. Ефремова, А.Н. Горфинкель, С.Г. Погорелова, Н.В. Абрамовская. РЖГГК. - 2009. - Т.19. - №4. - С.48-54

7. Диденко В.И. Современные методы определения фиброза печени. "Гастроэнтерология" 2 (48) 2013 <http://www.mif-ua.com/archive/article/36223>

8. 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
9. Знойко О.О. Место нуктеоз(т)идных аналогов в лечении хронического гепатита В // Гепатологический форум. – 2010. - №1. – С. 11.-21
10. Ильянкова А.А., Крель П.Е. Клинико-морфологическая характеристика внепеченочных проявлений HBV-инфекции // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2001.-№3.-С.11-18
11. Косминкова Е.Н., Козловская Л.В. Особенности поражения почек при хронических диффузных заболеваниях печени, обусловленных вирусом гепатита В // Тер.архив.-1992.-Т.64, №6.-С.43-46
12. К.К. Кюрегян, Д. Абдулайе, М.И. Михайлов. Лабораторная диагностика вирусных гепатитов. Инфекц. бол.: новости, мнения, обучение. 2015. № 2. С. 26-36
13. Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. Клин мед 2009; 87(11):40-4
14. 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
15. Раевнева Т.Г., Ключарева А.А., Зайцева Л.В., Клецкий С.К. Возможность неинвазивной оценки фиброза в печени у детей. Мир вирусных гепатитов, №2.- 2010, стр.25-28
16. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. 384 с
17. 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 стр 30-37
18. Ю.П. Зубков, Л.И. Мельникова, Л.Ю. Ильченко. Опыт противовирусной терапии острого гепатита В. «В мире вирусных гепатитов», 2014, №4 стр 38-43
19. Alexopoulou A, Karayiannis P. HBeAg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol. 2014; 20(24):7644–52

20. 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
21. Bam RA, Birkus G, Babusis D, Cihlar T, Yant SR. Metabolism and antiretroviral activity of tenofovir alafenamide in CD4(+) T-cells and macrophages from demographically diverse donors. *AntivirTher.* 2014; 19(7):669–77
22. Bam RA, Yant SR, Cihlar T. Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity. *AntivirTher.* 2014; 19(7):687–92
23. Bertoletti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cell Mol Immunol.* 2014; Sep 1. doi: 10.1038/cmi.2014.
24. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation Geneva: World Health Organization; 2012
25. Brian J. McMahon Natural History of Chronic Hepatitis B - Clinical Implications // *Medscape J Med.* 2008; 10(4):91
26. Breastfeeding of Newborns by Mothers Carrying Hepatitis B Virus: A Meta-analysis and Systematic Review. Shi Z, Yang Y, Wang H et al // *Arch PediatrAdolesc Med.* 2011 Sep; 165(9): 837-46
27. Buchanan C, Tran TT. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2010; 14:495-504
28. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology.* 2012; 142(6):1293–302.
29. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study. *Clin Liver Dis.* 2007; 11(4):797–816.
30. Chien-Jen Chen; Hwai-I Yang Natural History of Chronic Hepatitis B // *J GastroenterolHepatol.* 2011; 26(4):628-638
31. 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; 58:676
32. Clemente MG, Vajro P. An update on the strategies used for the treatment of chronic hepatitis B in children. *Expert Rev GastroenterolHepatol.* 2016 Feb 16:1-10
33. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 June

34. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva: World Health Organization; 2014
35. Do EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. *Med Clin North Am.* 2010; 14: 397–408
36. 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
37. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2007; 45:1056-1075
38. Jonas MM, Little NR, Gardner SD. International Pediatric Lamivudine Investigator G. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat.* 2008; 15(1):20–7
39. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2008; 47(6): 1863–71
40. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology.* 2010; 52(6): 2192–205
41. Kim BK, Revill PA, Ahn SH. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B. *AntivirTher.* 2011; 16(8):1169–86
42. Ko H.H., Wong D.K.H., Heathcote J. Management of Hepatitis B // *ClinGastroenterolHepatol* – 2011. – № 9 (5). – P. 385 – 391
43. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1521–31
44. Lim YS, Byun KS, Yoo BC, et al. 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. *Gut* 2015
45. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009; 50(3):661–2
46. Man-Fung Yuen, Ching-Lung Lai. Treatment of chronic hepatitis B: Evolution over two decades // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2011. – V.26. – Suppl. 1; 138–143
47. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2005; 25Suppl 1:3-8
48. McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 2009;3(2): 334–42

49. Optimal management of hepatitis B virus infection – EASL. Pietro Lampertico, Mala Maini, George Papatheodoridis. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 j 1238–1253
50. Pan C, Han GR, Zhai W, et al. A prospective open-label study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of telbivudine in HBeAg + chronic hepatitis B pregnant women. Program and Abstracts of The Liver Meeting 2010: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 61st Annual Meeting: Abstract 364
51. Park SH, Kim CH, Kim DJ, Suk KT, Cheong JY, Cho SW, et al. Usefulness of multiple biomarkers for the prediction of significant fibrosis in chronic hepatitis B. *J ClinGastroenterol.* 2011; 45(4):361–5
52. 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
53. Screening for hepatitis during the domestic medical examination for newly arrived refugees. Atlanta, GA: Centres for Disease Control and Prevention; 2014
54. Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis // *Obstet Gynecol.* 2010 Jul; 116(1):147-59
55. Su GG, Pan KH, Zhao NF, Fang SH, Yang DH, Zhou Y. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2004; 10:910-912
56. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov NV, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Moon YM, Goodman Z, Chao G, Constance BF, Brown NA; Globe Study Group // *N Engl J Med.* 2007 Dec 20; 357(25):2576-88
57. Tenofovir and Entecavir are Most Effective Antiviral Agents for Chronic Hepatitis B; A Systematic Review and Bayesian Meta-Analyses; Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, Kowgier M, Sherman M, Wong DK, Pham B, Ungar WJ, Einarson TR, Heathcote EJ, Krahn M // *Gastroenterology* (Jun 2010)
58. Vinay Sundaram, Kris Kowdley. Management of chronic hepatitis B infection. *BMJ* 2015; 351 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h4263>
59. Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H, et al. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. *J Infect Dis.* 2013; 208(9): 1454–8

60. Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat.* 2009; 16:94-103
61. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *ClinGastroenterolHepatol* 2014; 12: 16
62. Yuen MF, Seto WK, Chow DH et al. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antivir. Ther.* 2007; 12: 1295–303
63. Yuen MF, Fung J, Wong DK, Lai CL. Prevention and management of drug resistance for antihepatitis B treatment. *Lancet Infect. Dis.* 2009; 9: 256–64
64. Zhang YG, Wang BE, Wang TL, Ou XJ. Assessment of hepatic fibrosis by transient elastography in patients with chronic hepatitis B. *Pathol Int.* 2010; 60(4):284–90.

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
6 лет	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

Ответы:

1. Высокая вирусная нагрузка у мамы накануне родов
2. Маме в третьем триместре беременности (с 28-32 недели) назначить тенофовир (или ламивудин или телбувидин), ребенку после рождения ввести HBIG.
3. Хронический гепатит В (HBsAg+, HBeAg+, анти-HBe-, анти-HBcortot+, ПЦР ДНК ВГВ более 10^8 МЕ/мл, генотип D₃), минимальной биохимической активности, F0 по данным фиброэластометрии печени.
4. Вероятно иммунотолерантная стадия (HBeAg+, анти-HBe-, ПЦР ДНК ВГВ более 10^9 копий/мл, персистирующая низкая биохимическая активность, отсутствие фиброза по данным фиброэластометрии печени).
5. От противовирусной терапии в настоящее время рекомендовано воздержаться (1. - отсутствие фиброза по данным фиброэластометрии печени, и минимальную активность

патологического процесса в печени; 2. – учитывая иммунотолерантную стадию ХГВ, низкая вероятность ответа на терапию).

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

Ответы:

1. Хронический гепатит В (HBsAg+, HBeAg+, анти-HBe-, анти-HBcortot+, ПЦР ДНК ВГВ более 10^8 МЕ/мл, генотип D₃), минимальной биохимической активности, F1 по данным фиброэластометрии печени.
2. Назначить в третьем триместре беременности (с 28-32 недели) тенофовир (или ламивудин или телбувидин). Контроль вирусной нагрузки, маркеров гепатита В, биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ) каждые 3 месяца и накануне родов.
3. Роды через естественные родовые пути при отсутствии противопоказаний со стороны здоровья мамы или плода; грудное вскармливание.

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- HBcortot	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

Ответы:

1. Да
2. Передача ВГВ от матери ребенку не произошла. Ревакцинация против гепатита В в 12 мес.
3. Продолжить терапию тенофовиром на срок не менее 12 мес от момента сероконверсии HBeAg. Мониторинг вирусной нагрузки, маркеров гепатита В, биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ) каждые 3 месяца, контроль УЗДГ и фиброэластометрии 1 раз в год.

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
(для дистанционного обучения)

Ответственная за выпуск А.А. Ключарева

Подписано в печать 29. 12. 2015. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 6,0. Уч.- изд. л. 4,57. Тираж 50 экз. Заказ 85.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

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

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.