

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ С КУРСОМ  
ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ

# ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2025

УДК 616.36-002.14(075.8)-053.2  
ББК 57.33я73  
В52

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве  
учебно-методического пособия 21.05.2025 г., протокол № 9

Авторы: О. Н. Романова, Т. А. Артёмчик, Р. Н. Манкевич, И. Н. Ластовка,  
Н. Д. Коломиец, В. С. Высоцкая, А. Н. Оскирко, А. А. Ключарева

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., проф. каф. инфекционных болезней  
с курсом повышения квалификации и переподготовки Белорусского государ-  
ственного медицинского университета Д. Е. Данилов; каф. инфекционных  
болезней Гомельского государственного медицинского университета

**Вирусные** гепатиты у детей : учебно-методическое пособие /  
В52 О. Н. Романова, Т. А. Артёмчик, Р. Н. Манкевич [и др.]. – Минск : БГМУ,  
2025. – 71 с.

ISBN 978-985-21-1969-6.

Отражены вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клинической сим-  
птоматики, лабораторной диагностики, терапии и профилактики вирусных гепати-  
тов у детей.

Предназначено для обучающихся по учебной дисциплине «Детские инфекци-  
онные болезни» студентов 5-го курса по специальности «Педиатрия» и студентов  
4-го курса по специальности «Медико-профилактическое дело».

УДК 616.36-002.14(075.8)-053.2  
ББК 57.33я73

ISBN 978-985-21-1969-6

© УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», 2025

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HAV — вирус гепатита А  
HBV — вирус гепатита В  
HBcAg — ядерный антиген HBV  
HBeAg — антиген репликации HBV  
HBsAg — поверхностный антиген HBV  
HCV — вирус гепатита С  
HDV — вирус гепатита D (дельта)  
HEV — вирус гепатита E  
HIV/ВИЧ — вирус иммунодефицита человека  
IFN — интерфероны  
IgM — антитела класса M  
IgG — антитела класса G  
NUC — нуклеозиды  
АлАТ — аланинаминотрансфераза  
АсАТ — аспартатаминотрансфераза  
ВГ — вирусный гепатит  
ВН — вирусная нагрузка  
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
ГА — гепатит А  
ГВ — гепатит В  
ГС — гепатит С  
ГD — гепатит D  
ГЕ — гепатит E  
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома  
ДВС — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания  
ИФА — иммуноферментный анализ  
МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра  
ПЦР — полимеразная цепная реакция  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ХГ — хронический гепатит  
ХГВ — хронический гепатит В  
ХГС — хронический гепатит С

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

**Общее время занятия:** 6 ч.

Проблема вирусного гепатита (ВГ) определяется не только высокой заболеваемостью в детском возрасте, но и возможностью развития остаточных явлений после перенесенного заболевания, в том числе — затяжных и хронических гепатитов. Последние, протекая агрессивно, могут приводить к циррозу печени или развитию гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Важным достижением современного этапа явилось доказательство этиологического единства острых и хронических форм парентеральных гепатитов, а также разработка методов противовирусной терапии и их специфической профилактики.

Проблема заболеваемости гепатитами В и С актуальна в педиатрии из-за инфицированности женщин детородного возраста и возможности перинатальной передачи инфекции от матери к ребенку, а также за счет вовлечения в процесс подростков, употребляющих наркотические препараты. Особенности течения хронического гепатита (ХГ) со скудной симптоматикой затрудняют раннюю диагностику болезни, которая часто протекает под маской других заболеваний. Изучение данной темы студентами является актуальным, так как наиболее сложной проблемой остается этиотропная терапия ВГ, поскольку большинство противовирусных препаратов имеют возрастные ограничения из-за возможности развития побочных реакций. Врач первичного звена здравоохранения должен быть знаком как с клинической диагностикой ВГ, так и с возможностями верификации диагноза на современном этапе. Это будет способствовать своевременной диагностике заболевания и раннему началу специфической терапии гепатитов, что улучшает прогноз заболевания.

**Цель занятия:** формирование базовой профессиональной и специализированной компетенций для решения задач профессиональной деятельности; решения задач межличностного и профессионального взаимодействия; оказание медицинской помощи и организация профилактических, санитарно-противоэпидемических мероприятий при вирусных гепатитах.

**Задачи занятия.** Студент должен знать:

- этиологию энтеральных и парентеральных ВГ у детей;
  - опорные клинические симптомы у детей с ВГ различной этиологии;
  - клинические и эпидемиологические показания к госпитализации детей с ВГ;
  - специфическую лабораторную диагностику ВГ у детей;
  - основные осложнения и исходы ВГ у детей;
  - принципы и методы общей и специфической профилактики ВГ у детей;
  - меры личной профилактики при работе с пациентами, больными ВГ.
- Студент должен уметь:
- проводить физикальное обследование ребенка с ВГ;

- определять необходимость госпитализации ребенка при ВГ;
- оценивать результаты лабораторного и инструментального обследования;
- оформлять врачебную документацию на пациентов с ВГ;
- организовывать профилактические мероприятия в очаге инфекции.

Студент должен владеть:

- методами проведения эпидемиологического анализа развития ВГ у детей;
- методами проведения противоэпидемических мероприятий при ВГ;
- методами оказания медицинской помощи ребенку с ВГ;
- методами и формами санитарного просвещения населения.

**Требования к исходному уровню знаний.** Для полного усвоения темы студент должен повторить:

- из анатомии человека — особенности строения печени человека, исследование закономерностей развития этого строения в связи с функцией и окружающей организм средой;

- микробиологии, вирусологии, иммунологии — этиологию, патогенез, иммунитет, микробиологическую диагностику, специфическую терапию и профилактику вирусных заболеваний. Естественный, противоинфекционный иммунитет;

- патологической физиологии — общие закономерности возникновения и механизмы развития патологических процессов, механизмы компенсации нарушения функций и структур различных органов и систем.

**Контрольные вопросы из смежных дисциплин:**

1. Анатомо-физиологические особенности гепатобилиарной системы у детей.
2. Изменения, которые возникают в биохимическом анализе крови при поражении печени.
3. Характеристика возбудителей ВГ.

**Контрольные вопросы по теме занятия:**

1. Этиологическая классификация ВГ.
2. Эпидемиологическая характеристика ВГ.
3. Симптомы в разные периоды болезни и при разных формах гепатитов.
4. Лабораторные методы диагностики ВГ.
5. Инструментальные методы диагностики ВГ.
6. Исходы и последствия острых ВГ.
7. Принципы лечения острых ВГ у детей.
8. Принципы лечения ХГ у детей.
9. Принципы профилактики передачи ВГ от матери к ребенку.
10. Профилактика ВГ (неспецифическая и специфическая).

## ВВЕДЕНИЕ

**Печень** — наиболее крупный паренхиматозный орган организма, лаборатория организма, осуществляющая более 500 синтетических процессов. Продуцирует около 160 различных белков, факторы свертывания крови. Основное депо углеводов в организме. Печень — один из главных пищеварительных органов, который выполняет в организме десятки важнейших функций, направленных на поддержание гомеостаза: пищеварение, обмен веществ (энергообеспечение, метаболизм белков, жиров, углеводов, гормонов, витаминов, ферментов, воды, электролитов, микроэлементов, пигментов), детоксикацию и кровообращение.

**Вирусные гепатиты** — группа широко распространенных инфекционно-воспалительных заболеваний печени, вызываемых облигатно-гепатотропными вирусами, с различными механизмами и путями передачи инфекции, в основе которых лежит гепатоцеллюлярный некроз и воспаление, а в воспалительном инфильтрате преобладают лимфоциты и макрофаги. В зависимости от этиологии ВГ характеризуются особенностями клинической симптоматики, течения и исходов с развитием различных форм заболевания — от острых до хронических, цирроза печени и первичной гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

В настоящее время многие возбудители способны вызвать поражение печени. Среди вирусов выделяют гепатотропные вирусы (вирус гепатита А (HAV), вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), вирус гепатита D (HDV), вирус гепатита Е (HEV), которые вызывают только паренхиматозный гепатит и другие вирусы (герпес-вирусы, ВИЧ, вирус краснухи, аденовирусы, энтеровирусы, арбовирусы и др.), при которых вовлечение печени является проявлением многосистемного вирусного заболевания. Вопрос о роли некоторых вирусов «гепатита» (TTV, F, G и др.) в патологии печени все еще обсуждается. В группу вирусных гепатитов с фекально-оральным (энтеральным) механизмом инфицирования относят заболевания, вызванные HAV и HEV, в группу с контактным, гемоконтактным (парентеральным) механизмом инфицирования — заболевания, вызванные HBV, HCV, HDV.

За последние годы наши представления об этиологии, клинико-лабораторной оценке тяжести поражений гепатобилиарной системы и формировании исходов у новорожденных и детей раннего возраста значительно расширились. Внедрение в медицинскую практику современных, общедоступных серологических и молекулярно-биологических методов обследования позволило расширить горизонты этиологической расшифровки инфекционных гепатитов у детей.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

**Клиническая классификация ВГ** делит вирусные гепатиты по ряду параметров:

I. *По этиологии:* гепатит А (ГА), гепатит В (ГВ), гепатит Е (ГЕ), гепатит С (ГС), гепатит D (ГD), ВГ неуточненной этиологии.

II. *По клинической форме:*

1. Типичная (желтушная).

2. Атипичная:

– безжелтушная: увеличение размеров печени, значительное повышение активности ферментов (аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ)), субнормальный уровень билирубина;

– субклиническая (инаппарантная): выявление только специфических маркеров ВГ при полном отсутствии клинических и биохимических признаков гепатита;

– стертая: клинические проявления слабо выражены и быстро исчезают за 2–3 дня, уровень билирубина повышен незначительно, повышение активности ферментов (АлАТ, АсАТ) выражено умеренно.

III. *По степени тяжести:*

– легкой степени;

– средней степени тяжести;

– тяжелой степени;

– фульминантный (злокачественный) ВГ.

IV. *По длительности течения:*

– острое циклическое — до 3 месяцев;

– острое затяжное (прогредиентное) — 3–6 месяцев;

– хроническое (более 6 месяцев).

V. *Классификация по МКБ-10 (В15–В19 Вирусный гепатит):*

В15 Острый гепатит А

В16 Острый гепатит В

В17 Другие острые вирусные гепатиты

В18 Хронический вирусный гепатит

В18.0 Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом

В18.1 Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента

В18.2 Хронический вирусный гепатит С

В18.8 Другой хронический вирусный гепатит

В18.9 Хронический вирусный гепатит неуточненный.

**Критерии тяжести острого ВГ:**

1. *Легкая степень тяжести* — недомогание, слабость, возможна однократная рвота, тошнота, легкая иктеричность кожи и склер, увеличение пече-

ни, редко — селезенки, повышение общего билирубина в сыворотке крови до 85 мкмоль/л, значительное повышение активности ферментов (АлАТ, АсАТ).

2. *Средняя степень тяжести* — выражены слабость, недомогание, боль в животе, тошнота, повторная рвота, увеличение печени, часто — селезенки, иктеричность кожи и склер, повышение общего билирубина крови выше 85 мкмоль/л, значительное повышение активности ферментов (АлАТ, АсАТ), снижение протромбинового индекса до 60–70 %.

3. *Тяжелая степень тяжести* — адинамия, анорексия, повторная рвота, яркая желтуха, увеличение печени и селезенки, повышение общего билирубина свыше 150 мкмоль/л, значительное повышение активности ферментов (АлАТ, АсАТ), снижение протромбинового индекса до 40–50 %.

4. *Фульминантный (злокачественный)* — кома I–II, геморрагический синдром, сокращение размеров печени, билирубин-протеиновая или билирубин-ферментная диссоциация, увеличение МНО (международное нормализованное отношение) 1,25 с и более.

**Классификация хронического гепатита В (ХГВ)** включает этиологию, степень активности (воспаление, некроз гепатоцитов), стадию развития фиброза (степень распространенности фиброза), наличие осложнений.

*Цирроз* — продвинутая стадия заболевания печени, характеризующаяся обширным рубцеванием печени, вторичным по отношению к длительному воспалению печени (F4 в системе оценки METAVIR (классификации фиброза печени)). Выделяют компенсированный (без признаков или симптомов декомпенсации) и декомпенсированный (с признаками или симптомами декомпенсации) цирроз. Основными клиническими признаками являются портальная гипертензия (асцит, варикозное расширение вен и печеночная энцефалопатия), коагулопатия и печеночная недостаточность (желтуха).

## ГЕПАТИТ А

**Гепатит А** (инфекционный гепатит, эпидемический гепатит, болезнь Боткина) — острое инфекционное заболевание с преимущественно фекально-оральным механизмом заражения, характеризующийся острым началом, кратковременными симптомами интоксикации, быстро преходящими нарушениями печеночных функций, циклическим течением, доброкачественным исходом. В отличие от гепатитов с парентеральным механизмом передачи, гепатит А не является хроническим заболеванием печени, но может сопровождаться тяжелыми симптомами и иногда протекать в фульминантной форме (с острой печеночной недостаточностью), часто заканчивающейся летальным исходом.

**Этиология.** Возбудитель ГА — НАV, относится к роду Hepatovirus, семейству Picornaviridae, имеет диаметр 28–30 нм и является РНК-содержащим.

Описано 7 различных генотипов НАV (I –VII), но эти различия не касаются антигенной детерминанты, стимулирующей выработку вируснейтрализующих антител, поэтому известен только один серотип НАV. Наиболее широко распространены среди людей генотипы I и III, (чаще субгенотип I A, в том числе и в Республике Беларусь). РНК вируса упакована в безоболочечный икосаэдральный нуклеокапсид, сформированный структурными белками VP1, VP2, VP3, VP4 (рис. 1).

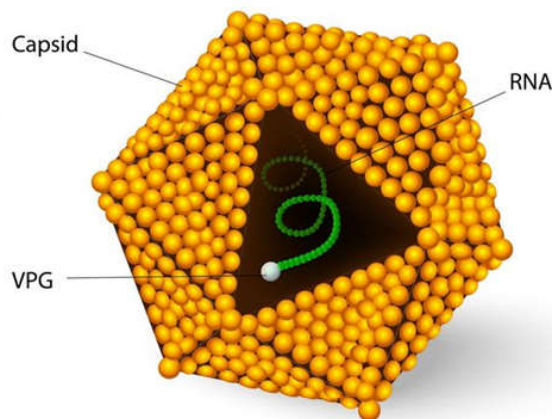


Рис. 1. Строение вируса гепатита А

Геном НАV представлен однонитчатой РНК позитивной полярности, протяженностью около 7500 нуклеотидов, имеющей одну открытую рамку считывания, кодирующую структурные и неструктурные белки.

НАV выявляется в сыворотке крови, желчи, фекалиях и цитоплазме гепатоцитов у зараженных лиц в конце инкубационного периода, в продромальном и в начале периода разгара болезни, крайне редко — в более поздние периоды. НАV относят к числу наиболее устойчивых к факторам внешней среды вирусов. Он обладает способностью к сохранению при комнатной температуре в течение нескольких недель, при +4 °С — месяцами, при –20 °С остается жизнеспособным несколько лет. Выдерживает нагревание до 60 °С в течение 4–12 ч, устойчив к действию кислот и жирорастворителей, способен к длительному сохранению в воде, пищевых продуктах, сточных водах, на различных объектах внешней среды. При кипячении разрушается в течение 5 мин, при обработке хлорамином — через 15 мин. Вирус чувствителен к формалину, ультрафиолетовому облучению.

**Эпидемиология.** ГА — типичная кишечная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, классический антропоноз. Единственным источником возбудителя инфекции является человек. Пути передачи: водный, пищевой и бытовой. Факторы передачи — различные пищевые продукты, не подвергшиеся термической обработке (или замороженные после нее), а также вода и грязные руки. Чаще всего вирус выде-

ляют пациенты с атипичными формами (инаппарантной, субклинической, безжелтушной и стертой), наиболее интенсивно — в конце инкубационного и в течение преджелтушного периодов. С появлением желтухи в большинстве случаев заразность значительно уменьшается. При типичных желтушных формах пациент наиболее заразен до 5-го дня желтухи. Характерна сезонность, цикличность. Подъем заболеваемости регистрируют обычно каждые 5–6–10 лет. В последнее время происходят изменения эпидемического процесса острого ГА, отмечается смещение заболеваемости на старшие возрастные группы и взрослых, которые в настоящее время активно включаются в эпидемический процесс. Заболевание чаще встречается в виде вспышек в коллективах. HAV не проходит через плаценту и его нет в грудном молоке, поэтому если женщина во время беременности заболевает ГА, ребенку не угрожает развитие врожденной инфекции, и она может кормить новорожденного грудью, соблюдая правила личной гигиены. Восприимчивость людей к HAV всеобщая. Дети первого года жизни относительно редко заболевают ГА, так как у многих из них есть материнские антитела. Иммуитет к HAV после перенесенного заболевания практически пожизненный. Заболевание может возникать среди подростков и взрослых из групп высокого риска, таких, как лица, употребляющие инъекционные наркотики, мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами, и лица, посещающие районы с высокой эндемичностью. Вирус может также передаваться при тесном физическом контакте (например, при орально-анальном сексе) с инфицированным лицом, при этом при обычных бытовых контактах вирус не передается.

К факторам риска относятся:

- неудовлетворительные санитарные условия;
- отсутствие безопасного водоснабжения;
- наличие инфицированного человека среди членов семьи;
- половые контакты с лицом, страдающим острым ГА;
- рекреационное использование психоактивных веществ;
- однополые половые контакты у мужчин;
- поездки в районы с высокой эндемичностью без предварительной иммунизации.

**Патогенез.** ГА — острая циклическая инфекция, характеризующаяся четкой сменой периодов. После заражения вирус из кишечника проникает в кровь, далее в печень, где фиксируется к родственным рецепторам гепатоцитов и проникает внутрь. Вирус реплицируется, не оказывая заметного цитопатического действия на гепатоцит. Новые вирусы поступают в желчные каналы, затем из кишечника выделяются с фекалиями во внешнюю среду. Часть вирусов проникает в кровь, обуславливая развитие интоксикации продромального периода. Запускается иммуноопосредованный цитолиз инфици-

рованных гепатоцитов с целью элиминации вируса. Центральное звено патогенеза ГА — синдром цитолиза: в сыворотке крови повышается активность печечно-клеточных ферментов с цитоплазматической, митохондриальной, лизосомальной и другой локализацией. Нарушаются все виды обмена — белковый, жировой, углеводный, пигментный. Нарушается способность синтезировать альбумин, факторы свертывания крови, различные витамины, ухудшается использование глюкозы, аминокислот для синтеза белка, сложных белковых комплексов. Замедляются процессы переаминирования и дезаминирования аминокислот, возникают нарушения в экскреции конъюгированного билирубина, этерификация холестерина и глюкуронизации многих других соединений, что свидетельствует о резком нарушении детоксицирующей функции печени.

Эти процессы лежат в основе развития основных клинико-биохимических синдромов нарушения пигментного обмена (обмена билирубина), цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического. При вирусных гепатитах нарушения в пигментном обмене развиваются на этапе экскреции гепатоцитом конъюгированного билирубина. Главной причиной нарушения экскреции билирубина является поражение ферментных систем и снижение энергетического потенциала гепатоцитов. Образующийся в гепатоцитах конъюгированный билирубин поступает не в желчный капилляр, а непосредственно в кровь. К лабораторным признакам цитолитического синдрома относят повышение активности ферментов АлАТ и АсАТ. Это обуславливает выход в кровь АлАТ — фермента, находящегося в цитоплазме печеночной клетки. АсАТ содержится в цитоплазме и митохондриях. Преобладание АсАТ над АлАТ наблюдается при значительном некротическом процессе — злокачественном гепатите, декомпенсированном циррозе печени.

#### **Классификация по МКБ-10:**

В15 Острый гепатит А

В15.0 Гепатит А с печеночной комой

В15.9 Гепатит А без печеночной комы.

**Клиническая картина.** *Инкубационный период* составляет от 2 до 7 недель.

*Преджелтушный (продромальный) период* составляет от 3 до 7 дней. Наиболее характерными его вариантами течения являются гриппоподобный или смешанный в сочетании с диспепсическими симптомами. В этот период отмечается повышение температуры тела, озноб, головная боль, слабость, снижение аппетита вплоть до анорексии, тошнота, рвота, боли в животе. Активность АлАТ и АсАТ в сыворотке крови повышается за 5–7 дней. До появления желтухи моча становится темной, обесцвечивается кал, появляется субиктеричность склер.

*Желтушный период.* Желтуха нарастает быстро, как правило, достигая максимума в течение недели. С появлением желтухи ряд симптомов преджелтушного периода ослабевает, температура нормализуется, дольше всего сохраняется слабость и снижение аппетита, сохраняется чувство тяжести в правом подреберье и кожный зуд. Размеры печени увеличены, она имеет гладкую поверхность, несколько уплотненную консистенцию. В периферической крови обнаруживается лейкопения, реже — нормальное количество лейкоцитов, характерен относительный лимфоцитоз, иногда моноцитоз. Характерно выявление всех основных синдромов поражения печени: цитолиза, внутрипеченочного холестаза, мезенхимально-воспалительного синдрома и недостаточности белково-синтетической функции печени (при тяжелых формах заболевания). Гипербилирубинемия обычно умеренная и непродолжительная. На 2-й неделе желтухи, как правило, отмечается снижение уровня билирубина до нормы и повышение активности печеночных трансфераз АлАТ и АсАТ в 5 и более раз по сравнению с верхней границей нормы. Желтушный период длится обычно 7–15 дней. У большинства пациентов уровень билирубина не превышает 90 мкмоль/л. Показатели цитолиза слабо коррелируют с тяжестью заболевания. Для объективной оценки тяжести течения заболевания следует оценивать как уровень билирубина, особенно его свободной фракции, так и выраженность интоксикации. Период реконвалесценции характеризуется быстрым исчезновением клинических и биохимических признаков гепатита. Быстрее других нормализуется уровень билирубина в крови, несколько позднее — показатели АлАТ и АсАТ.

**Лабораторные специфические маркеры.** Диагноз ГА не может быть окончательно установлен только на основании клинической картины и изменений биохимических показателей, даже в сочетании с эпидемиологическим анамнезом. Доказательством этиологической роли HAV на ранней стадии инфекции является обнаружение антигена (Ag HAV) в фекалиях (иммуноферментный анализ (ИФА) или экспресс-иммунохроматографический тест). Обычно тест определяется как положительный за 10 дней до появления клинических симптомов и исчезает через неделю после появления желтухи. РНК вируса (RNA HAV) в крови в идеале продолжает определяться еще до 14 дня с момента развития заболевания. Антитела класса М (IgM HAV) и класса G (IgG HAV) начинают определяться в сыворотке крови в стандартные для них сроки — 7–14 дней с момента развития заболевания. Однако следует помнить, что изолированные IgM HAV могут быть связаны с неспецифическими реакциями организма, они требуют либо наличия других маркеров острой инфекции, либо последующего появления IgG HAV, но даже в этом случае необходимо помнить, что они циркулируют до 8 месяцев после образования, что никак не может относиться к понятию острой инфекции.

**Пример формулировки диагноза:** *B15.9. Острый гепатит А, желтушный вариант, среднетяжелая форма, затяжное течение (анти-HAV IgM+).*

**Исход.** Обычно благоприятный, имеет доброкачественное течение и в 90 % заканчивается выздоровлением. У остальных отмечаются остаточные проявления в виде астеновегетативного синдрома, гепатофиброза, поражения билиарной системы без нарушения функциональных печеночных маркеров, в редких случаях возможно фульминантное течение. Перенесенный ГА может спровоцировать синдром Жильбера, характеризующийся повышением в сыворотке крови уровня общего и свободного билирубина.

**Принципы терапии.** Лечение должно способствовать уменьшению интоксикации, снижению функциональной нагрузки на печень, восполнению потери жидкости, вызываемой рвотой и диареей. Диета — стол П. Патогенетическая терапия: дезинтоксикационная терапия, энтеросорбенты, гепатопротекторы (адаметионин в дозе 25 мг/кг в сутки в 2–3 приема внутрь или внутривенно), урсодезоксихолевая кислота в дозе 15–45 мг/кг в сутки, при высоком уровне аммиака в крови и печеночной энцефалопатии L-орнитин-L-аспартат в дозе 0,5–1 г/кг массы тела внутрь, принимают во время или после еды до 3 раз в сутки. Курс приема зависит от тяжести заболевания.

Допуск реконвалесцентов к работе, обучению возможен не ранее, чем через 10 дней после выздоровления с учетом клинических и лабораторных данных.

**Профилактика.** Наиболее эффективными средствами борьбы с ГА являются улучшение санитарных условий, повышение безопасности пищевых продуктов и вакцинация. Профилактика заключается в ранней диагностике заболевания, изоляции пациентов в течение 10–20 дней. За контактными детьми в течение 35 дней устанавливают наблюдение с обязательной ежедневной термометрией, осмотром кожных покровов и слизистых оболочек, оценкой цвета кала и мочи, пальпацией печени и селезенки, исследуют уровень АлАТ. Диспансеризацию реконвалесцентов ГА осуществляют в течение 6 мес.

**Вакцинация.** Поскольку циркулирует только один серотип HAV, известные на сегодня вакцины являются взаимозаменяемыми. Вакцины против HAV включают HAV, инактивированный формалином и полученный из клеточной культуры. Также доступна комбинированная вакцина против HAV и HBV. Доза вакцины против HAV составляет 0,5 мл внутримышечно в возрасте до 18 лет или 1 мл внутримышечно для взрослых (в возрасте  $\geq 19$  лет). Детям вводят 2 дозы: 1-ю, как правило, в возрасте от 12 до 23 месяцев; 2-ю — через 6–18 месяцев после 1-й дозы или в соответствии с рекомендациями производителя. Вакцинация против HAV не входит в Национальный календарь профилактических прививок Республики Беларусь (01.01.2025 г.).

## ГЕПАТИТ Е

**Гепатит Е** — острая циклическая вирусная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи, склонная к эпидемическому распространению, особенно в странах с жарким климатом.

**Этиология и эпидемиология.** HEV — РНК-содержащий вирус, относится к роду *Hepeviridae*. Существует 7 генотипов вируса. Благодаря молекулярно-эпидемиологическим исследованиям, стала известна географическая циркуляция возбудителя: генотип 1 — в тропических и нескольких субтропических странах Азии и Африки; генотип 2 — в Мексике, Нигерии и Чаде; генотип 3 распространен почти повсеместно, включая страны Европы, Азии, Северной и Южной Америки; генотип 4 выявлен исключительно в странах Азии (Китай, Тайвань, Япония и Вьетнам). Предполагают, что генотипы 1 и 2 имеют антропонозное происхождение, тогда как генотипы 3, 4, 7 — зоонозное и могут приводить к развитию заболевания как у людей, так и у животных. Механизм передачи — фекально-оральный. Из путей передачи ведущее место принадлежит водному, алиментарному, а также заражению через животных при употреблении сырого, недожаренного мяса, особенно диких животных. Передача вируса от человека к человеку случается редко. Возможен парентеральный путь передачи в случае трансфузии инфицированной HEV крови донора. Часто случается заражение ребенка от матери с HEV (генотип 1), что приводит к антенатальным потерям и младенческой смертности. Фульминантный гепатит — тяжелое нарушение функции печени, вызванное HEV, чаще встречается при беременности. Беременные женщины с GE, особенно во втором и третьем триместрах беременности, подвержены повышенному риску развития острой печеночной недостаточности, гибели плода и летального исхода. При заражении HEV в последнем триместре беременности летальность может достигать 10–50 %.

**Классификация по МКБ-10:** B17.2 Острый гепатит Е.

**Клиническая картина.** В целом, клиническая симптоматика GE схожа с таковой при ГА, но имеет более высокую частоту среднетяжелых и тяжелых форм. GE имеет доброкачественное течение и самопроизвольно завершается выздоровлением. Однако, высокая летальность у беременных до 30 % наблюдается при заражении женщин в III триместре беременности. Даже при доношенной беременности часть детей погибает в пре- и интранатальном периодах. Вертикальная передача HEV плоду с плохим перинатальным исходом происходит у 30–100 % беременных женщин с инфекцией HEV. Уровень смертности среди маленьких детей может быть высоким.

GE может протекать бессимптомно или привести к клинически выраженному заболеванию. Типичные признаки и симптомы острого GE неотли-

чимы от симптомов других ВГ и включают желтуху, недомогание, анорексию, тошноту, рвоту, боли в животе, темную мочу, лихорадку и гепатомегалию.

*Инкубационный период* составляет от 15 до 60 дней (в среднем 40 дней).

*Преджелтушный период.* Заболевание начинается постепенно, отмечаются гриппоподобные и астеновегетативные симптомы, диспепсические нарушения, беспокоят боли в правом подреберье и эпигастральной области, артралгии. После выявления желтухи самочувствие не улучшается. Выделение вируса со стулом начинается примерно за 2 недели до повышения уровня печеночных ферментов в сыворотке и заканчивается к тому времени, когда уровни печеночных ферментов возвращаются к норме.

*Желтушный период* протекает с желтушностью кожи, достигая значительной интенсивности, гепатоспленомегалией, абдоминальной болью, тошнотой, слабостью, снижением аппетита, темной мочой и ахоличным стулом. Желтуха сохраняется в среднем 2 недели. Особым симптомом, выявленным при ГЕ, является гемоглинурия, указывающая на наличие гемолиза эритроцитов. Гемоглинурия отмечается у пациентов с тяжелой формой гепатита, осложненной развитием печеночной недостаточности в результате развития массивного некроза печени. Еще одним грозным осложнением течения болезни считают развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), проявляющегося желудочно-кишечным, маточным и другими кровотечениями. Другие менее распространенные признаки и симптомы — диарея, артралгия, зуд и крапивница. В большинстве вспышек самые высокие показатели клинически выраженного заболевания наблюдались среди взрослых молодого и среднего возраста, более низкие показатели заболеваемости — в молодых возрастных группах; могли быть результатом безжелтушных или субклинических инфекций.

На сегодняшний день доказано существование *хронического ГЕ*, который выставляется у пациента при длительном повышении уровня активности печеночных трансаминаз и циркуляции HEV более 6 месяцев, что может сформировать цирроз. Никаких доказательств хронической инфекции HEV не было обнаружено в ходе долгосрочного наблюдения за здоровыми людьми и людьми, инфицированными генотипами HEV 1 и 2. Однако, хроническая инфекция HEV встречается среди взрослых реципиентов трансплантатов солидных органов, людей с иммунологическими нарушениями, включая синдром приобретенного иммунодефицита, и людей со злокачественными гематологическими заболеваниями. Все чаще признается связь инфекции HEV с неврологическими симптомами, включая синдром Гийена-Барре. Случаи хронической инфекции HEV, которая быстро прогрессировала до цирроза, были зарегистрированы среди детей, перенесших трансплантацию костного мозга по поводу гематологических злокачественных заболеваний, и среди реципиентов трансплантата печени. Суперинфекция HEV вызывает тяжелую

печеночную декомпенсацию у пациентов с уже имеющимся хроническим заболеванием печени. Уровень смертности, наблюдаемый во время эпидемий ГЕ, составляет приблизительно 0,1–4 %. Однако молниеносный гепатит чаще встречается у беременных женщин, особенно в III триместре, а уровень летальности может достигать 25 %. Причина высокой смертности среди беременных женщин неизвестна. Причинами смерти являются печеночная энцефалопатия и ДВС.

**Диагностика.** Диагностическими критериями являются обнаружение RNA HEV в фекалиях и/или сыворотке крови методом ПЦР, а также наличие антител класса IgM и/или IgG в сыворотке крови в сочетании с клиническими и биохимическими проявлениями острой инфекции. После заражения HEV иммунная система вырабатывает антитела IgM, IgG к HEV. IgM могут сохраняться от 1–2 месяцев до 2 лет и обычно обнаруживаются во время появления симптомов или повышения уровня печеночных ферментов; уровни антител снижаются во время раннего выздоровления. Через несколько недель после заражения появляются IgG HEV, сохраняющиеся длительное время после выздоровления пациента. Интерпретация результатов теста может быть затруднена, и в низкоэндемичных регионах для постановки окончательного диагноза требуется использование нескольких тестов, рассмотрение факторов риска и исключение других причин острого гепатита. Иммуноблот-анализы могут обнаруживать IgM и IgG HEV в сыворотке, но не являются чувствительными. ПЦР может использоваться для обнаружения RNA HEV в сыворотке крови и в стуле, но она недоступна в рутинной практике в диагностических лабораториях. Лабораторные данные при ГЕ аналогичны данным при других типах острого вирусного гепатита и включают повышенные уровни сывороточного билирубина, АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы. Разрешение гипербилирубинемии и повышение сывороточных аминотрансфераз обычно происходит в течение 1–6 недель после начала заболевания. Гистопатологические признаки инфекции HEV включают как классический острый ВГ с очаговым гепатоцеллюлярным некрозом, баллонными гепатоцитами и ацидофильной дегенерацией гепатоцитов, так и холестатический гепатит с застоем желчи в канальцах и трансформацией гепатоцитов.

**Лечение.** Лечение ГЕ является поддерживающим. Данные для оценки эффективности противовирусных препаратов или других специфических методов лечения острого ГЕ отсутствуют. В качестве наиболее эффективного препарата для лечения тяжелого течения хронического ГЕ у иммуносупрессивных пациентов рассматривают применение монотерапии рибавирином, пегилированных интерферонов не ранее 2 месяцев после трансплантации, так как возможно отторжение трансплантата. У реципиентов солидных органов с хроническим ГЕ прекращение приема иммунодепрессантов связано с устойчивым вирусологическим ответом.

**Профилактика.** В целом, меры профилактики ГЕ включают поддержание хорошей личной и пищевой гигиены, улучшение санитарных условий, обеспечение чистой питьевой водой, мытье потенциально зараженных продуктов и тщательное приготовление пищи. Основываясь на наблюдениях, что листовые овощи могут быть заражены HEV, надлежащее мытье перед употреблением может обеспечить защиту не только от HEV, но и от других инфекций, передающихся через воду и пищу. Поскольку недоваренная печень свиньи и кабана, недоваренное мясо и недоваренная оленина связаны с ГЕ, рекомендуется тщательное приготовление таких продуктов, особенно для лиц с иммунодефицитными состояниями (например, реципиентов трансплантатов солидных органов). Путешественникам не следует употреблять сырую воду в странах, где регистрируется HEV. Разработана безопасная и эффективная рекомбинантная вакцина против HEV, но в настоящее время она доступна только в Китае. Для нашей страны вакцина против HEV пока неактуальна. Тем не менее, ВОЗ рекомендует рассмотреть возможность использования вакцины для предотвращения вспышек HEV и облегчения последствий в группах высокого риска, таких, как беременные женщины.

## ГЕПАТИТ В

Вирус гепатита В (HBV) вызывает как острую, так и хроническую инфекцию, которая может протекать бессимптомно, в легкой форме или в виде тяжелого или молниеносного гепатита.

**Этиология.** HBV — ДНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Нераднаviridae*. К настоящему времени описано 10 генотипов HBV (А–J), различия в нуклеотидных последовательностях составляют около 8 %. Наиболее распространенными и «древними» являются генотипы А–D. Вирион HBV (вирус вне клетки хозяина) состоит из липопротеидной оболочки (суперкапсид), внутренней оболочки (капсид) и ДНК (рис. 2).

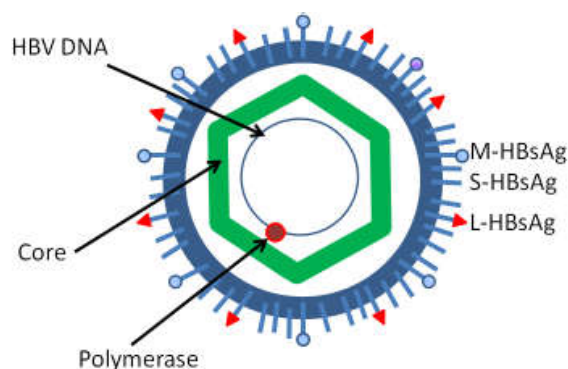


Рис. 2. Структура HBV

Суперкапсид представляет собой липидную мембрану, в которую встроены белки антигена наружной оболочки — HBsAg (поверхностный антиген) и pre-S1-, pre-S2-протеины. В состав капсида входит HBcoreAg/HBcAg (основной/сердцевинный/ядерный антиген HBV), его субъединица HBeAg (трансформированный HBcAg), HBxAg. Внутри капсида содержатся ферменты (ДНК-полимераза, обратная транскриптаза) и нуклепротеид (генетический материал вируса). Геном HBV содержит двухцепочечную ДНК, заключенную в сферическую оболочечную структуру диаметром 42–45 нм. Изучен геном вируса, представленный 4 генами и регулярными последовательностями ДНК, ответственными за синтез 7 белков и репликацию вируса: ген P — полимераза, обратная транскриптаза; ген S (поверхностный) — pre-S1, pre-S2, HBsAg; ген C (ядерный) — HBcAg, HBeAg; ген X — HBxAg. Антигены вируса выполняют свою функцию и соответствующие им антитела отражают стадию инфекционного процесса. HBsAg совместно с pre-S1- и pre-S2-белками ответственны за интеграцию вируса в гепатоциты. HBcAg обладает протеинкиназной активностью, необходимой для фосфорилирования белков, высокой иммуногенностью, с которой связан адекватный иммунный ответ организма. HBcAg можно обнаружить только в гепатоцитах, в кровеносное русло этот антиген не попадает. В периферической крови циркулирует трансформированный вариант HBcAg — HBeAg, являющийся маркером активной репликации вируса. HBxAg активирует экспрессию всех вирусных генов и усиливает синтез вирусных протеинов, не исключена его роль в канцерогенезе.

HBV высокоустойчив во внешней среде и жизнеспособен при комнатной температуре в течение 3 месяцев, при замораживании — 15–20 лет, в бытовом холодильнике сохраняется до 1 года, при прогревании до 60 °C — 4 ч, не инактивируется при многократных замораживаниях и оттаиваниях.

**Эпидемиология.** Основными источниками инфекции при ГВ являются лица (антропонозная инфекция) с бессимптомными и/или клинически выраженными острыми и хроническими формами инфекции. Основной механизм передачи инфекции — гемоконтактный. Пути передачи: половой, вертикальный и парентеральный. ГВ можно заразиться через инфицированную кровь (укол иглой, нанесение татуировок, пирсинг, проколы мочки уха, бритье, маникюр), слюну и половые секреты, в т. ч. половым путем. Передача инфекции может также происходить при опосредованном контакте с кровью пациента при повторном использовании зараженных игл или колюще-режущих предметов и плохо простерилизованного медицинского инструментария в медицинских учреждениях или в бытовых условиях, особенно у лиц, употребляющих инъекционные наркотики. В настоящее время прямой контакт с зараженной кровью при трансфузии крайне редки.

Инфицирование HBV является глобальной проблемой общественного здравоохранения. По оценкам ВОЗ в 2019 г. было 296 млн носителей HBV,

1,5 млн новых инфекций в год и ежегодная смертность 820 000 человек в основном из-за осложнений в виде цирроза печени и ГЦК. Осуществление эффективных программ вакцинации во многих странах привело к значительному снижению HBV-инфекции. По оценкам, около двух миллиардов людей во всем мире имеют доказательства прошлой или текущей инфекции HBV. Общая распространенность ХГВ составляет 3,5 %, однако она варьируется в зависимости от географического региона. Наибольшее число случаев заболевания наблюдается в западной части Тихого океана, где насчитывается 116 млн инфицированных, затем — в Африканском регионе (81 млн), в восточной части Средиземноморья и Юго-Восточной Азии (по 60 млн случаев инфицирования). На долю Европы и Америки приходится 14 и 5 млн, соответственно. Среди детей в возрасте до 5 лет распространенность ХГВ составляет менее 1 %. Более низкий уровень распространенности среди детей в возрасте до 5 лет отражает эффективность глобальной программы вакцинации против ГВ. Однако существует необходимость в более широком охвате вакцинацией, в частности, вакцинацией против HBV, чтобы полностью ликвидировать ГВ среди детей. В странах, где HBV является эндемичным, перинатальная передача остается наиболее важной причиной хронической инфекции из-за высоких показателей заболеваемости среди беременных женщин. Перинатальная передача также происходит и в неэндемичных странах, включая США, в основном у детей матерей, инфицированных HBV, которые не получили надлежащей иммунопрофилактики при рождении.

Тем не менее, HBV инфекция остается важной причиной заболеваемости и смертности. HBV способен выживать вне организма человека по меньшей мере в течение 7 дней, сохраняя свою вирулентность, и вызывать инфекцию при попадании в организм человека, который не защищен вакциной. В США заболеваемость острым ГВ у детей младше 15 лет составляла менее 0,02 случаев на 100 000 населения в 2015 г. и снизилась до 0,0 на 100 000 населения в возрасте младше 19 лет в 2019 г. В США и в ряде других неэндемичных стран большинство случаев ХГВ развиваются у пациентов с такими факторами риска, как: внутривенное употребление наркотиков или половой контакт с инфицированным человеком; жизнь в сообществах с большой долей иммигрантов из регионов, где HBV эндемичен, и в определенных группах, где HBV эндемичен, например, у коренных американцев, включая коренных жителей Аляски. Большинство детей с ГВ являются иммигрантами из высокоэндемичных районов, имеют родителей, которые были иммигрантами, или подверглись заражению через другие бытовые контакты. Даже в регионах с высокой эндемичностью могут быть существенные различия в распространенности HBV между странами и субпопуляциями.

Половой путь передачи (гетеро- или гомосексуальные контакты) является доминирующим в странах с хорошим уровнем медицинского обеспечения. Риск заражения увеличивается пропорционально частоте половых контактов с носителем вируса.

HBV наиболее часто передается от матери ребенку во время беременности (5 % случаев) и в родах (95 %) (вертикальная передача) или в результате горизонтальной передачи (контакта с зараженной кровью), особенно между инфицированными и неинфицированными детьми в первые 5 лет жизни. Наибольший риск инфицирования детей от HBeAg-положительных матерей с высоким показателем репликации вируса и биохимической активностью. Кесарево сечение может снижать риск передачи HBV в перинатальный период от HBsAg-положительных матерей. Грудное молоко не является фактором риска передачи инфекции.

ХГВ развивается менее чем у 5 % людей, заразившихся во взрослом возрасте, и примерно у 95 % инфицированных в младенчестве, этим объясняется необходимость вакцинации детей грудного возраста. Бытовой путь передачи особенно актуален в семьях, где имеется больной хронической инфекцией. Считается, что в этом случае заражение всех членов такой семьи обязательно происходит в течение 5–8 лет. При высокой концентрации вируса минимальных следов крови (0,0001 мл) оказывается достаточно, чтобы вызвать острый ГВ. Считается, что от момента заражения до того, как заболевание станет неизбежным, есть период, составляющий 1–2 недели, в течение которого имеется возможность предотвратить заболевание с помощью вакцинации по схеме 0–1–2–12 (экстренная профилактика) и введения иммуноглобулина.

**Патогенез.** После инфицирования через поврежденную кожу или слизистые оболочки вирус, обладая выраженным тропизмом к гепатоцитам, гематогенно достигает клеток печени, где происходит высвобождение ДНК-генетической матрицы, репликация и полная сборка вириона. Избыток синтезированных HBsAg и HBeAg поступает в кровь. В результате взаимодействия вируса и иммунной системы макроорганизма происходит активация разных звеньев этой системы (Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, макрофагов, цитокинов), однако ведущая роль принадлежит Т-клеточному ответу. Течение и исход болезни зависят от характера и степени выраженности иммунного ответа, генетической детерминированности, особенностей самого вируса. HBV не оказывает прямого цитолитического действия на гепатоциты. Поражение клеток происходит по иммуноопосредованному механизму. Присутствие в гепатоцитах только HBsAg не ведет к лизису клеток, а секретируемый в кровь HBeAg подавляет антителообразование и продукцию интерферона, индуцируя иммунотолерантность. Гуморальный ответ состоит в накоплении специфических антител к различным антигенам вируса и связывании ими соответствующих антигенов. В результате свободная циркуляция антигенов в

крови прекращается. Образующиеся при этом иммунные комплексы фагоцитируются макрофагами. Избыток иммунных комплексов может способствовать развитию аутоиммунного компонента. При адекватном иммунном ответе будет наблюдаться тяжелое течение болезни, но в результате достигается полная элиминация вируса. При гипериммунном ответе возможен запуск аутоиммунных процессов. Слабый же иммунный ответ обуславливает низкую активность заболевания, течение гепатита будет легким или даже стертым, и повышается вероятность формирования ХГ. Аутоиммунный процесс усугубляет цитолиз гепатоцитов, способствуя дальнейшему распространению некроза печени, развитию фульминантного гепатита и переходу инфекции в хроническое течение. HBV способен длительное время оставаться в организме, формируя не только вирусоносительство, но и вызывая развитие ХГ. В случае полной элиминации вируса и достижения сероконверсии после перенесенного острого ГВ формируется стойкий иммунитет.

**Клинические проявления.** *Инкубационный период:* минимальный — 6 недель, максимальный — 6 месяцев, в среднем — 60–120 дней. В большинстве случаев первичная инфекция имеет бессимптомное течение. Спектр клинических проявлений инфекции HBV варьируется как в случае острой, так и хронической болезни. Во время острой фазы проявления варьируют от субклинической или желтушной формы гепатита до, в некоторых случаях, фульминантного гепатита. Универсальная вакцинация против HBV существенно снизила частоту молниеносного гепатита. Во время хронической фазы проявления варьируют от асимптоматического состояния носительства до ХГ, цирроза и рака печени. Внепеченочные проявления также могут быть как при острой, так и при хронической инфекции. Клинические проявления острой инфекции HBV у детей, у которых развиваются симптомы, аналогичны таковым у взрослых. Синдром, подобный сывороточной болезни, может развиваться в течение продромального периода, за которым следуют анорексия, тошнота, желтуха и дискомфорт в правом верхнем квадранте. Симптомы и желтуха обычно исчезают через 1–3 месяца, но у некоторых пациентов наблюдается длительная усталость даже после нормализации концентрации сывороточных аминотрансфераз.

*Преджелтушный период* начинается постепенно, длится в среднем от 4 до 10 дней, развивается астеновегетативный, артралгический и диспепсический синдромы (снижение аппетита вплоть до полной анорексии, слабость, тошнота, рвота, чувство тяжести, боли в эпигастрии, в правом подреберье, нерегулярный стул). К концу продрома может выявляться гепато- и спленомегалия, повышаться активность АЛАТ, АсАТ в сыворотке крови, также появляются признаки холестаза — зуд, темная моча и обесцвечивание кала. В периферической крови у большинства пациентов наблюдается лейкопения,

без существенных изменений в лейкоцитарной формуле. У 10 % детей отмечаются высыпания, признаки васкулита, по типу синдрома Джанотти-Крости.

При серологическом тестировании острая инфекция HBV характеризуется наличием DNA HBV, HBsAg, HBeAg и IgM-анти-HBc. Однако некоторые особенности наблюдаются чаще в определенных возрастных группах:

1) доля пациентов, прогрессирующих к хронической инфекции, гораздо выше у новорожденных — до 90 % — по сравнению с 1–5 % у взрослых. Большинство детей и подростков старшего возраста имеют легкие симптомы во время острой инфекции HBV;

2) тяжелый гепатит с развитием острой печеночной недостаточности может быть, особенно у младенцев, рожденных от матерей с ХГВ HBeAg-отрицательным (то есть, HBsAg-положительный и HBeAg-отрицательный). Вакцинация против HBV не обеспечивает постоянной защиты от развития фульминантного ГВ у новорожденных или у иммуноослабленных;

3) синдром Джанотти-Крости (характеризуется папулезным акродерматитом лица, конечностей и ягодич, сопровождаемым лимфаденопатией) наблюдается у младенцев и детей младшего возраста с острой инфекцией HBV, у которых это может быть единственным клиническим проявлением. Синдром не является специфичным для ГВ, поскольку он может наблюдаться и при других вирусных инфекциях.

*Желтушный период* длится 2–6 недель с колебаниями от нескольких дней до нескольких месяцев, характеризуется выраженностью и стойкостью клинических симптомов болезни, которые нередко имеют тенденцию к нарастанию. Желтуха достигает своего максимума к 2–3 неделе болезни. Сохраняются жалобы на слабость, анорексию, тошноту, рвоту. Размеры печени увеличены, отмечается болезненность ее при пальпации. В периферической крови в остром периоде наблюдается лейкопения, относительный лимфоцитоз, возможна плазматическая и моноцитарная реакции. СОЭ в периоде уменьшения желтухи может увеличиваться до 18–24 мм/ч. Уровень билирубина крови на 2–3 неделе желтухи более высок, чем на первой. Наблюдаются все синдромы поражения печени (прил. 1). Нарушение белково-синтетической функции печени — важный показатель тяжести болезни.

*Период реконвалесценции* — более длителен, чем при ГА. Наблюдается медленное исчезновение клинико-биохимических симптомов заболевания. Острый ГВ проявляется острым воспалением печени и гепатоцеллюлярным некрозом с уровнем летальности 0,5–1 %, как правило, завершающимся спонтанным выздоровлением без лечения.

**Хроническая инфекция.** Большинство детей с ХГВ растут и развиваются нормально. Некоторые дети отмечают дискомфорт в области верхнего квадранта справа и усталость. ХГВ иногда связан с внепеченочными проявлениями, включая полиартериит nodosus и гломерулонефropатию, послед-

няя наблюдается главным образом у детей. Инфекция HBV может вызывать как мембранную нефропатию, так и, реже, мембранопротролиферативный гломерулонефрит. Типичное проявление — нефротическая протеинурия. Около 30–60 % детей с ХГВ и мембранозной нефропатией подвергаются спонтанной ремиссии, обычно в сочетании с сероконверсией HBeAg и появлением антител к антигену. Частота мембранозной нефропатии, связанной с HBV, снижается по мере увеличения показателей вакцинации против HBV.

Естественное течение ХГВ у детей варьирует в зависимости от возраста, способа заражения и этнической принадлежности. Эти различия, вероятно, обусловлены иммунной толерантностью, которая развивается при заражении в раннем возрасте. Точные механизмы развития иммунной толерантности неизвестны. Так, дети с перинатально приобретенным HBV обычно остаются HBeAg-положительными и имеют высокий уровень вирусной нагрузки (ВН), который может сохраняться в течение многих лет или даже десятилетий, хотя гистологические изменения мало выражены. Дети, у которых сероконверсия происходит спонтанно, как правило, имеют более высокие уровни АлАТ в раннем возрасте по сравнению с теми, у кого сероконверсия не происходит спонтанно. Напротив, дети с инфекцией HBV, которая не была приобретена перинатально (например, те, кто родился в неэндемичных странах и заразился парентеральным путем), с большей вероятностью очищают сыворотку от HBeAg и ДНК HBV в течение первых двух десятилетий жизни.

**Фазы хронического гепатита В.** Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) классифицирует ХГВ на основании обнаружения HBeAg. Лица с перинатально приобретенным ХГВ обычно входят в *иммунотолерантную фазу*, из которой они переходят в *иммуноактивную фазу* и затем в неактивное хроническое состояние HBV или иногда к спонтанному очищению от инфекции, что представлено в прил. 2 и на рис. 3.

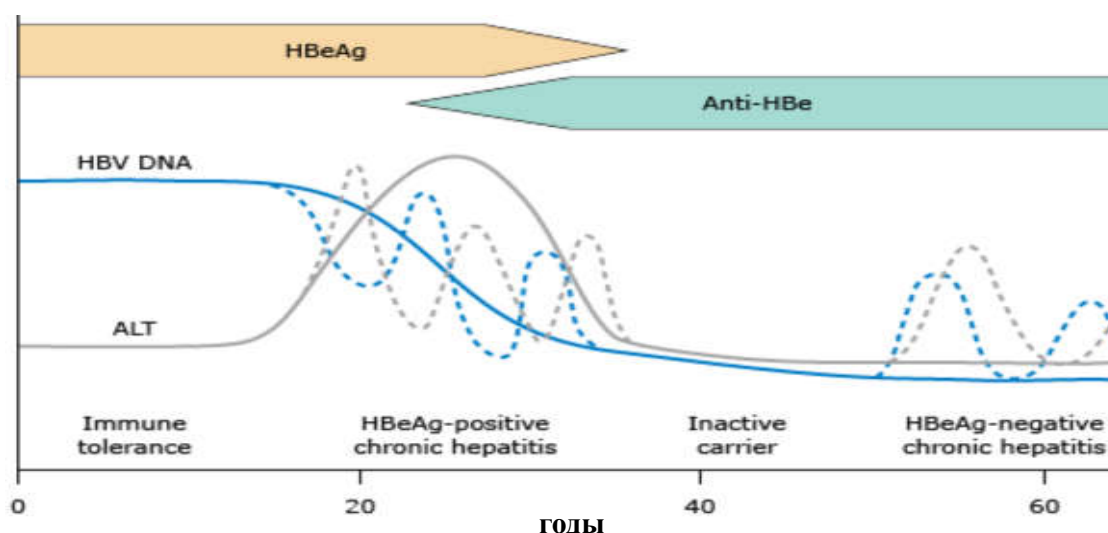


Рис. 3. Характеристика фаз ХГВ

Время этого прогрессирования варьирует у разных людей, и тяжесть поражения печени может зависеть от продолжительности иммуноактивной фазы. Хотя фазы определяются лабораторными данными, сочетание результатов для некоторых пациентов может не попадать в одну категорию. Более того, некоторые пациенты быстро прогрессируют через одну или несколько из этих фаз, поэтому каждый шаг может быть клинически неочевидным.

*Иммунотолерантная фаза* характеризуется нормальной или слегка повышенной активностью сывороточной АлАТ ( $< 1,5$  от верхнего предела нормы) и признаками активной репликации HBV (DNA HBV  $> 20\ 000$  международных единиц (МЕ/мл или  $10^5$  копий/мл). Лабораторно методом ИФА определяются HBsAg и HBeAg в крови. Маленькие дети с вертикально передающимся заболеванием обычно входят в эту фазу, которая продолжается в течение месяцев, лет или даже десятилетий, прежде чем войти в иммуноактивную фазу. Лечение пациентов в этой фазе не рекомендуется, поскольку пациенты вряд ли отреагируют, а лечение аналогами нуклеозидов (NUC) или нуклеотидов может вызвать лекарственную устойчивость и даже перекрестную устойчивость к новым препаратам. Нормальный диапазон уровней АлАТ варьирует в зависимости от пола у детей и норм лаборатории. Для принятия решений о лечении ХГВ консенсусное руководство предлагает использовать пороговые значения АлАТ  $< 25$  Ед/л (девочки) и  $< 35$  Ед/л (мальчики) для соответствия рекомендациям для взрослых, хотя истинный нормальный диапазон для АлАТ может быть несколько ниже. Значения АлАТ также следует интерпретировать в контексте предыдущих результатов пациента.

*Иммуноактивный, HBeAg-положительный ГВ.* Эта фаза характеризуется повышенной активностью сывороточной АлАТ ( $> 1,5$  раза выше верхней границы нормы) и активной репликацией HBV (ДНК HBV обычно  $> 20\ 000$  МЕ/мл или  $10^5$  копий/мл). HBsAg и HBeAg положительны. Порог АлАТ, используемый для определения этой фазы и, следовательно, как критерий для лечения, не установлен, но рекомендуется использование порога АлАТ  $> 45$  ЕД/л (что в 1,5 раза выше верхней границы нормы в большинстве лабораторий). Были предложены более низкие пороги АлАТ, но этот подход с большей вероятностью приведет к менее эффективному лечению детей в иммунотолерантной фазе. Пациенты в этой фазе часто очищаются от HBeAg и переходят в неактивную хроническую фазу HBV; это может произойти спонтанно или в ответ на лечение. Дети на этой стадии инфекции HBV, у которых не происходит спонтанного очищения от HBeAg в течение нескольких месяцев, подвержены риску прогрессирующего заболевания печени и, вероятно, получают эффект от лечения. Спонтанное очищение от HBeAg в раннем возрасте менее вероятно для пациентов с генотипом С по сравнению с другими генотипами, хотя генотипирование не является частью рутинной клинической диагностики.

*Неактивный хронический ГВ.* Эта фаза, иногда называемая латентной, нерепликативной фазой или носительством, характеризуется нормальными уровнями активности сывороточных АлАТ и низкими или неопределяемыми уровнями HBV. HBsAg положительный, а HBeAg отрицательный. До 20 % пациентов имеют одну или несколько реверсий в HBeAg-положительную иммуноактивную фазу и от 20 до 30 % реактивируются в HBeAg-отрицательный HBV, который описан ниже. Эти реактивации могут произойти в любое время, поэтому необходим регулярный мониторинг. Пациенты как с неактивным ХГВ, так и с реактивированным ХГВ остаются в группе риска осложнений ГВ, таких как ГЦК.

*Иммуноактивный, HBeAg-отрицательный ГВ (реактивация).* Среди пациентов с неактивным ХГВ у 20–30 % наблюдается HBeAg-отрицательная иммунная реактивация, известная как HBeAg-отрицательный ХГВ или HBeAg-отрицательная репликативная фаза. Эта фаза характеризуется резким увеличением уровня вирусной ДНК (обычно > 2000 МЕ/мл), а уровень АлАТ нормальный или повышен, но HBeAg остается неопределяемым. У большинства этих пациентов есть варианты HBV с мутациями прекорового или корового промотора. Пациенты в этой фазе, как правило, имеют более вирулентное заболевание печени, их следует контролировать на предмет осложнений, и может быть назначена противовирусная терапия.

*Излеченный ГВ (утрата HBsAg).* У небольшого числа пациентов HBsAg постепенно исчезает. Ежегодная скорость этого перехода, вероятно, составляет около 1 % в популяциях, в которых HBV приобретен перинатально. Хотя HBV все еще присутствует в гепатоцитах, эти люди редко возвращаются к активной инфекции HBV. Риск прогрессирующего заболевания печени низок, но они остаются в группе риска по гепатоцеллюлярной карциноме, и наблюдение оправдано.

**Прогрессирование в цирроз.** Цирроз иногда развивается в детстве у лиц с ХГВ. Дети с циррозом при этом, как показали исследования, имеют более высокую распространенность инфекции, вызванной HDV, и чаще подвергались переливаниям крови, что позволяет предположить, что коинфекция HDV или HCV могла способствовать прогрессированию заболевания у некоторых детей. Хотя цирроз нетипичен для детского возраста, развитие умеренного или тяжелого фиброза встречается относительно часто. Многие люди с перинатально приобретенным ХГВ подвержены риску развития цирроза в долгосрочной перспективе. Риск выше среди лиц из районов, эндемичных по инфекции HBV, большинство из которых приобретают заболевание перинатально, для лиц с коинфекциями HCV, HDV или ВИЧ и для лиц с генотипом HBV С. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, вероятно, ускоряется прогрессирование заболевания. Мужчины также имеют более высокий риск обострений HBV, цирроза и ГЦК по сравнению с женщинами. Для оценки тяжести цирроза используется чаще

классификация тяжести цирроза печени по Чайлд-Пью или по Чайлд-Туркот-Пью (англ. Child-Pugh, Child-Turcotte, Child-Turcotte-Pugh, иногда Child-Paquet) (прил. 3). В разных источниках имеются небольшие отличия по границам параметров, вероятности выживаемости и др.

**Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)** у детей и взрослых с инфекцией HBV была описана как в азиатской, так и в западной популяции. У взрослых с перинатально приобретенным HBV она развивается со скоростью приблизительно 5 % за десятилетие. Риск связан с продолжительностью заболевания, степенью гистологического повреждения и репликативным состоянием вируса (уровнями ДНК HBV). Риск выше у пациентов, которые являются HBeAg-позитивными в течение длительного периода времени, и у пациентов с прекоровыми мутациями. Риск еще больше увеличивается при наличии цирроза или сопутствующей инфекции HCV или ВИЧ. ГЦК была описана у детей, которые подверглись ранней сероконверсии HBeAg, что указывает на то, что риск ГЦК все еще существует даже после прекращения вирусной репликации. В связи с этими рисками рекомендуется проводить наблюдение за пациентами с ГЦК на всех стадиях инфекции HBV, включая тех, у кого произошла сероконверсия (превращение в HBeAg-отрицательный статус) либо спонтанно, либо после успешного лечения. Генотип HBV может влиять на развитие ГЦК у детей по-другому, чем у молодых людей. В Тайване большинство детей с ГЦК и ХГВ имеют генотип HBV В, в то время как большинство исследований среди молодых людей с ХГВ показывают связь ГЦК с генотипом HBV С. Всеобщая вакцинация детей привела к значительному снижению заболеваемости ГЦК в эндемичных странах. Долгосрочные исследования подтвердили этот вывод.

**Лабораторная диагностика ГВ.** *HBsAg* выявляется как при острой, так и хронической инфекции, появляется в позднем инкубационном периоде и является основным маркером ГВ, указывающим на наличие инфекции. Это первый иммунологический маркер инфекции, в большинстве случаев появляется в сыворотке в инкубационном периоде — за несколько недель до начала клинических проявлений (желтухи). При остром течении гепатита HBsAg выявляется в крови в течение 5–6 (чаще 1–4) месяцев. Обнаружение HBsAg в крови более 6 месяцев после начала болезни указывает на возможную хронизацию процесса. Примерно 5–10 % взрослых и 90 % новорожденных не могут элиминировать вирус после заболевания и становятся хроническими пожизненными носителями HBsAg (ранее — здоровое носительство HBsAg). Тест на HBsAg остается положительным, даже когда уровень ВН снижается до неопределяемого уровня. Концентрация HBsAg варьирует в зависимости от фазы заболевания, имеет более высокий уровень в период активной репликации (HBeAg+), что делает тест на данный маркер важным при мониторинге лечения (указывает на риск рецидива после прекращения приема NUC),

для прогнозирования прогрессирования заболевания и риска развития ГЦК. Концентрация HBsAg < 1000 МЕ/мл может указывать на функциональное излечение. Важно помнить, что количественное определение HBsAg не заменяет определение DNA HBV и должно интерпретироваться совместно с другими маркерами на разных клинических стадиях инфекции. Следует учитывать, что при скрытой (окультной) инфекции HBsAg не определяется, несмотря на персистенцию cccDNA HBV, что обычно считается следствием подавления репликации вируса и экспрессии генов, вызванного эпигенетическими механизмами и/или иммунным контролем хозяина. У некоторых пациентов отсутствие HBsAg в сыворотке может быть связано с инфицированием генетическими вариантами HBV, несущими мутации на уровне гена S, что приводит к выработке модифицированного HBsAg, который не обнаруживается даже чувствительными, коммерчески доступными анализами. Временный (обычно до 14 дней) положительный тест на HBsAg может наблюдаться после вакцинации против HBV. Было показано, что пациенты, находящиеся на диализе, представляют собой группу населения, в которой чаще всего возникают положительные результаты HBsAg, вызванные вакцинацией.

HBeAg циркулирует в сочетании с HBsAg у пациентов с острым или хроническим ГВ, свидетельствует об активной репликации вируса. Выступает маркером активной репликации HBV в печени и впервые появляется после ДНК HBV и HBsAg. Его присутствие длится в течение 2–3 недель, а затем он становится неопределяемым. Отрицательный результат HBeAg может указывать на раннюю острую инфекцию до пика репликации вируса или выздоровление, когда концентрация HBeAg снижается ниже обнаруживаемого уровня. HBeAg-негативная инфекция имеет благоприятный долгосрочный прогноз с низким риском развития цирроза печени и ГЦК. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) классифицирует ХГВ на основании обнаружения HBeAg. Сероконверсия антиген/антитело HBe (HBeAg/anti-HBe) маркирует переход от HBeAg(+) фазы ХГВ к HBeAg(-) фазы ХГВ и может быть использована в качестве индикатора вирусологического ответа при лечении пациентов с ХГВ.

Anti-HBe выявляются либо у пациентов с ГВ в остром периоде наряду с HBsAg и IgM HBc, либо в периоде реконвалесценции вместе с anti-HBs и IgG-HBs, а также у пациентов с ХГВ. Для более детальной характеристики ГВ-инфекции, помимо HBsAg, HBeAg, DNA HBV и anti-HBe, как маркера инфицирования можно рассматривать IgM-HBc, IgG-HBc, среди которых наиболее удобен тест anti-HBc Ig total.

IgM-HBc (ранние антитела к сердцевинному антигену вируса) определяются у 100 % пациентов с острым ГВ, у 30–50 % с ХГВ. Данный маркер отражает активность репликации вируса и инфекционного процесса, сохраняется в течение 4–6 месяцев после перенесенной острой инфекции и свидетельствует о хронической активности.

IgG-НВс появляются при остром ГВ в период ранней реконвалесценции и сохраняются пожизненно. Эпитопы НВсАg — мощные иммуногены, способные индуцировать клеточный и гуморальный иммунный ответ, проявляющийся в пролиферации Т-клеток и выработке anti-НВс во время естественной инфекции HBV. Они обнаруживаются в сыворотке крови вскоре после обнаружения НВсАg и могут сохраняться непрерывно в течение 10–20 лет или на протяжении всей жизни. Это единственный маркер, присутствующий на всех стадиях хронической инфекции HBV, он положителен почти у 100 % хронически инфицированных пациентов и у 80–99 % лиц со скрытой инфекцией. Однако anti-НВс могут постоянно или периодически отсутствовать у HBV-инфицированных лиц с ослабленным иммунитетом. Признано, что количество anti-НВс (qAnti-НВс) положительно коррелирует со степенью воспаления печени у ранее не получавших лечения пациентов с ХГВ и АлАТ < 80 МЕ/л. Кроме того, этот уровень снижается при воспалении печени во время противовирусной терапии и положительно коррелирует со степенью фиброза печени.

В некоторых исследованиях изучалось применение qAnti-НВс для дифференциации фаз заболевания, прогнозирования противовирусной эффективности пегилированных интерферонов- $\alpha$  (PegINF- $\alpha$ ) и NUC, прогнозирования рецидива после отмены препарата и прогнозирования клинического прогноза острой и хронической печеночной недостаточности. Точный механизм, помимо прогностической и диагностической ценности уровня qAnti-НВс, все еще требует выяснения. Признано, что уровень qAnti-НВс — суррогатный маркер активности HBV-специфического адаптивного иммунного ответа. Однако активированный иммунный ответ действует двояко, поскольку в попытке уничтожить инфекцию он вызывает серьезное повреждение печени. Все это дает qAnti-НВс возможность различать фазы иммунной активации во время хронической инфекции и прогнозировать последующие риски. Кроме того, в НВе-негативных фазах хронической инфекции количественный qAnti-НВс может служить суррогатным маркером внутripеченочной нагрузки НВсАg и сссDNA, позволяя понять остаточную вирусную активность. Пока многое все еще остается неясным; на этот маркер нельзя полагаться как на единый диагностический тест для решения всех вопросов.

*Anti-HBs* к поверхностному антигену вируса свидетельствуют о наличии иммунитета. Выявляются в период поздней реконвалесценции после острого ГВ и сохраняются пожизненно или после иммунизации вакциной. Появление anti-HBs обычно интерпретируется, как указание на выздоровление, и предполагает, что иммунная система успешно выработала защитные антитела против HBV, которые могут обеспечить долгосрочную защиту от вируса. Однако выявление антител совместно с НВсАg в свою очередь свидетельствует о неблагоприятном течении инфекции. Anti-HBs также секретиру-

ются у лиц, которые были успешно вакцинированы против HBV, хотя уровни anti-HBs могут со временем снижаться, при повторном контакте с HBV большинство из вакцинированных все еще имеют иммунитет. По сочетанию описанных маркеров можно составить профиль тестирования для дифференцирования острой и хронической инфекции, установления стадии заболевания и выявления тех пациентов, которым может быть показано лечение, но для мониторинга прогрессирования заболевания или ответа на противовирусное лечение этой информации недостаточно.

*ДНК HBV* (DNA HBV) представляет собой примечательный вирусологический маркер инфицирования организма человека. Анализ DNA HBV может осуществляться как качественно, так и количественно, что дает возможность глубокого понимания динамики инфекции. Качественный анализ позволяет выявить наличие HBV в организме и оценить степень его активности, хотя пациенты с неопределяемой ДНК могут быть все еще заразны. В свою очередь, количественное определение (ВН) позволяет идентифицировать интенсивность репликации, оценить эффективность терапии или даже предсказать возникновение резистентности к антивирусным препаратам. Снижение концентрации DNA HBV в крови в течение 3–6 месяцев после начала терапии служит индикатором эффективности противовирусного лечения. В случае отсутствия такого снижения или увеличения ВН на фоне терапии требуется пересмотр схемы лечения. Имеется прямая связь между концентрацией DNA HBV в крови и исходом острого ГВ. При низком уровне виремии вероятность перехода инфекции в хроническую форму невысокая, а при высокой ВН хронизация возникает достаточно часто, делая пациента потенциальным источником инфекции.

Для диагностики острого ГВ необходимо исключить транзиторное наличие IgM HBc в периоды внезапного обострения болезни у пациентов с ХГВ (рис. 4).

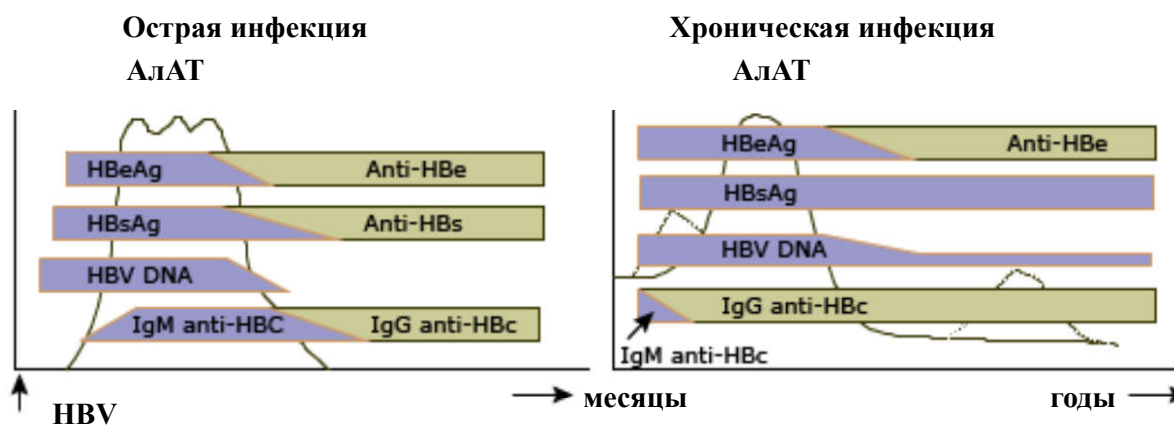


Рис. 4. Схематическое изображение серологических реакций на острую и хроническую инфекцию HBV и уровней сывороточной АлАТ

*Левая панель:* острая инфекция изначально характеризуется наличием HBeAg, HBsAg и DNA HBV, начиная с доклинической фазы. IgM-HBc появляются рано в клинической фазе; и их сочетание с HBsAg позволяет диагностировать острую инфекцию. Выздоровление сопровождается нормализацией сывороточной АлАТ, исчезновением DNA HBV, сероконверсией HBeAg в anti-HBe и впоследствии сероконверсией HBsAg в anti-HBs и переключением с IgM на IgG anti-HBc. Таким образом, предыдущая инфекция HBV характеризуется наличием anti-HBs и IgG HBc.

*Правая панель:* хроническая инфекция характеризуется сохранением HBeAg (в течение различного периода), HBsAg и DNA HBV в кровотоке; anti-HBs не обнаруживается (примерно у 20 % пациентов можно обнаружить ненейтрализующую форму anti-HBs). Сохранение HBsAg в течение более 6 месяцев после острой инфекции считается признаком хронической инфекции.

По сочетанию описанных маркеров можно составить профиль тестирования для дифференцирования острой и хронической инфекции, установления стадии заболевания и выявления тех пациентов, которым может быть показано лечение, но для мониторинга прогрессирования заболевания или ответа на противовирусное лечение этой информации недостаточно.

Основная проблема ХГВ связана с тем, что ковалентно замкнутая кольцевая ДНК (cccDNA), присутствующая в ядрах инфицированных гепатоцитов, не может быть удалена, поэтому важно определить ее количество и активность. Для такого исследования требуется инвазивный тест — биопсия печени. Однако у нее имеется много недостатков. При биопсии печени берут только небольшой участок печени, а HBV распределяется в печени неравномерно, используемые методы амплификации нуклеиновых кислот для количественного определения cccDNA в биоптате недостаточно точны, к тому же, такое исследование труднодоступно. «Идеальные» биомаркеры должны быть прогностическими (видимыми на ранних стадиях и указывать на клинический результат), высокоспецифичными и чувствительными, независимыми от (суб)генотипа HBV, коррелирующими с активностью и тяжестью заболевания, отражающими устойчивый вирусный контроль, воспроизводимыми, неинвазивными и доступными, быстрыми и эффективными.

*Ядерный антиген HBV (HBcAg, core-related antigen)* — один из новых биомаркеров, который играет важную роль при ХГВ, поскольку он коррелирует с сывороточной ДНК (DNA HBV) и cccDNA. HBcAg состоит из трех продуктов гена pBcore/core: HBcAg — внутренний белок вириона, образующий нуклеокапсид, который окружает вирусную ДНК; p22сг — прекоровый белок массой 22 кДа, присутствующий в ДНК-отрицательных пустых частицах Дейна. HBeAg — циркулирующий пептид, полученный из прекорового белка путем протеолиза и секретируемый гепатоцитами. Все три белка имеют идентичную последовательность из 149 аминокислот, которую с помо-

щью серологического тестирования HBcAg, p22сг и HBeAg можно определить как HBcAg. Исследования показывают, что уровни HBcAg в сыворотке отражают уровень сссDNA в гепатоцитах как у HBeAg-положительных, так и у HBeAg-негативных пациентов. HBcAg обнаруживают на всех клинических стадиях ХГВ, но его уровни значительно различаются на разных стадиях инфекции HBV. Даже у пациентов, достигших «функционального излечения» с неопределяемой сывороточной DNA HBV и HBsAg, возможны впоследствии реактивация HBV, развитие цирроза печени и ГЦК. Показано, что в отдельных случаях уже после «функционального излечения» в сыворотке все еще обнаруживаются HBcAg. И хотя прогностическая значимость определения HBcAg требует дополнительного исследования и аргументации, очевидно, что длительный мониторинг за HBcAg-положительными и HBcAg-отрицательными пациентами позволит улучшить прогнозирование и повлиять на исходы ГВ.

*Прегеномная РНК (pgRNA)* представляет собой продукт прямой транскрипции сссDNA HBV, выступает промежуточным продуктом, играет важную роль в амплификации и репликации вирусного генома. В последние годы было подтверждено, что pgRNA HBV в сыворотке образуется в результате активной транскрипции сссDNA HBV в инфицированных гепатоцитах. В ходе лечения NUC действуют главным образом на обратную транскриптазу и не мешают синтезу pgRNA, поэтому pgRNA — хороший индикатор активности сссDNA в печени. Новые сывороточные биомаркеры pgRNA и антиген, ассоциированный с ядром гепатита В (HBcAg), играют роль в количественном определении сссDNA, поэтому их можно использовать для оценки риска реактивации вируса после прекращения приема NUC-препаратов.

Следующие группы пациентов должны проходить **скрининг на наличие инфекции HBV**:

1. Независимо от истории вакцинации:

– лица, рожденные в регионах с высокой или средней распространенностью HBV (регионы, в которых распространенность заболевания HBV составляет более 2 %), в том числе многие иммигранты и дети, усыновленные из-за рубежа. Эти регионы включают всю Африку и Азию, острова Зеленого Мыса, большую часть Восточной и Средиземноморской Европы, Карибский бассейн и части Южной Америки, как показано в этом списке и этой карте распространенности HBV;

– младенцы, рожденные от матерей с хронической инфекцией HBV (e-антиген ГВ [HBeAg]-положительный или -отрицательный);

– беременные женщины.

2. В случае неполной вакцинации (а также те, кто не прошел тестирование на HBV до вакцинации), при условии наличия факторов риска горизонтальной передачи:

– дети, не вакцинированные в младенчестве, которые живут в сообществах, где HBV является эндемичным, а также рожденные от родителей-иммигрантов из эндемичных районов;

– люди, имевшие бытовые и сексуальные контакты с лицами, инфицированными HBV;

– люди, которые ведут себя высокорискованно (в эту категорию входят те, кто употребляет внутривенные или интраназальные наркотики, занимается незащищенным сексом с инфицированным партнером или более чем с одним партнером, люди, которые занимаются незащищенным анальным сексом, и те, у кого в анамнезе есть заболевания, передающиеся половым путем).

– любые пациенты с HCV или ВИЧ-инфекцией из-за распространенных путей передачи. Коинфекция HCV и HBV увеличивает риск прогрессирующего заболевания печени, ГЦК и реактивации HBV во время лечения HCV.

Скрининг также необходим любому человеку, который его запрашивает, независимо от истории вакцинации или факторов риска (потому что он может не желать раскрывать личную информацию или не знать о факторах риска). Кроме того, тестирование на инфекцию HBV необходимо любому человеку с необъяснимым повышением уровня АлАТ (например, более чем в 2 раза выше верхней границы нормы) в рамках диагностической оценки.

**Лечение гепатита В** зависит от формы заболевания.

**Лечение острого ГВ** необходимо проводить всем пациентам в условиях стационара из-за возможности развития тяжелых форм и осложнений, высокой частоты хронизации в детском возрасте. Рекомендуются всем пациентам назначение щадящей диеты. Из рациона исключают жареные, копченые, маринованные блюда, тугоплавкие жиры (свинина, баранина).

Острая инфекция HBV у детей обычно лечится только поддерживающим лечением. Данных о лечении детей с острой инфекцией нет. Для тех, у кого тяжелый острый гепатит, можно рассмотреть лечение аналогом NUC. Для людей с фульминантным гепатитом, вызванным HBV, может потребоваться пересадка печени. Риск повторного заражения HBV после трансплантации при фульминантном HBV относительно низок, в отличие от более высокого риска повторного заражения после трансплантации печени при ХГВ.

Рекомендуется проведение дезинтоксикационной терапии в пероральном и/или инфузионном режиме по клиническим показаниям с учетом степени тяжести заболевания для купирования синдрома интоксикации.

Рекомендуется назначение препаратов желчных кислот (урсодезоксихолевая кислота) при продолжительной гипербилирубинемии, симптомах внутрипеченочного холестаза в дозе 10–15–25 мг/кг/сут (на ночь) внутрь.

Рекомендуется в случае тяжелого течения заболевания с формированием печеночной недостаточности, фульминантного (прекома, кома, признаки массивного некроза печени) течения, гепатита без признаков печеночной прекомы–комы, но с выраженными проявлениями интоксикации и их прогрессированием, назначение глюкокортикоидов, несмотря на проводимую активную инфузионную терапию с целью подавления иммунопатологических, воспалительных реакций и предотвращения отека-набухания головного мозга. Препаратом выбора является преднизолон. Длительность терапии определяется индивидуально, по клиническим показаниям. Рекомендовано при тяжелом течении острого ГВ с нарушением альбумин-синтезирующей функции (гипоальбуминемии) назначение 10 % раствора альбумина человека. Альбумин играет важную роль в поддержании внутрисосудистого онкотического давления. В сочетании с диуретиками способствует исчезновению асцита. При лечении пациентов с острым ГВ необходимо следить за регулярным опорожнением кишечника в соответствии с физиологической нормой. С этой целью используются слабительные средства (лактолоза).

**Лечение ХГВ.** Для детей, в отличие от взрослых, рекомендаций относительно оптимальных сроков и показаний к терапии немного. По данным ESPGHAN, AASLD, APASL, основными показателями к началу терапии независимо от возраста являются: наличие цирроза печени, наличие активного гепатита HBeAg(+) или (–) с повышением уровня АлАТ и ДНК HBV, гистологическими признаками воспаления.

Конечная цель лечения — снизить риск прогрессирования цирроза и ГЦК. На сегодняшний день эффективность лечения оценивается только по промежуточным результатам, таким, как изменения краткосрочных вирусологических, биохимических и гистологических параметров. Долгосрочные результаты выводятся из промежуточных вирусологических и биохимических результатов лечения, но не доказаны клинически. Поскольку прогрессирование цирроза, по-видимому, связано с интенсивностью и продолжительностью хронической воспалительной активности и положительным результатом на HBeAg, разумно предположить, что успешное лечение HBV, вероятно, снижает риск цирроза, но неясно, снижает ли оно риск ГЦК. Отбор пациентов для лечения в первую очередь определяется фазой хронической инфекции HBV. Не рекомендуется лечить пациентов в иммунотолерантной фазе. В этой фазе лечение любым из доступных в настоящее время препаратом не приводит к более высоким показателям сероконверсии HBeAg по сравнению с отсутствием лечения и связано с развитием лекарственной устойчивости, что может снизить чувствительность к тем же препаратам в более поздние сроки, когда поражение печени будет активным. По этим причинам лечение детей в этой фазе следует рассматривать только как часть комплексного клинического исследования.

В исключительных клинических ситуациях, когда у ребенка цирроз или другие признаки тяжелого заболевания печени, ребенок может рассматриваться для лечения, даже если уровень АлАТ в норме. Эта стратегия используется для терапии взрослых с циррозом и постоянно повышенным уровнем DNA HBV, независимо от уровня АлАТ в сыворотке. Лечение пациентов, у которых постоянно наблюдается аномальный уровень АлАТ ( $> 2$  раз выше ВН или  $> 60$  ЕД/л, в зависимости от того, что ниже) и уровень DNA HBV  $> 20\,000$  МЕ/мл или  $10^5$  копий/мл в течение как минимум 4–6 месяцев. Почти все эти дети будут HBeAg-положительными, но терапию можно также рассматривать для тех немногих пациентов, у кого HBeAg отрицательный, при условии, что активная инфекция HBV подтверждена наличием виремии  $> 10^4$  копий/мл и постоянно повышенным уровнем АлАТ.

Если есть доказательства печеночной декомпенсации, такие, как желтуха или коагулопатия, лечение следует начинать раньше. Интерфероны (INF) нельзя использовать у пациентов с декомпенсированным заболеванием. Пациенты, которые переживают спонтанную сероконверсию (положительный HBeAg в отрицательный HBeAg с последующей DNA HBV  $< 2000$  МЕ/мл), не должны лечиться, но должны находиться под постоянным наблюдением. В этом состоянии anti-HBe обычно положительные. Мониторинг состоит из измерения АлАТ каждые 6 месяцев, а HBeAg и anti-HBe — каждые 12 месяцев. DNA HBV следует измерять, если АлАТ повышается. У этих пациентов неактивное заболевание, но их следует периодически контролировать, поскольку некоторые из них реактивируются в HBeAg-отрицательную иммуноактивную фазу, как обсуждается ниже, в то время как другие возвращаются в иммуноактивную фазу (положительный HBeAg). Если это состояние сохраняется, лечение оправдано для снижения риска прогрессирующего повреждения печени.

Некоторые люди в неактивной хронической фазе HBV реактивируются в HBeAg-отрицательную иммуноактивную фазу, характеризующуюся повышенным уровнем DNA HBV, АлАТ, которая периодически или постоянно повышена, и отрицательным HBeAg. Это состояние редко встречается у детей. У большинства этих пациентов есть варианты HBV с мутациями прекорového или корového промотора. У пациентов в этой фазе, как правило, наблюдается вирулентное заболевание печени, и им показано тщательное наблюдение. Противовирусная терапия показана для минимизации повреждения печени, хотя долгосрочное очищение сыворотки от HBV встречается редко. Взрослых с этим состоянием обычно лечат неопределенно долго. Специфических для детей рекомендаций по ведению этой фазы нет, поскольку она встречается редко в детском возрасте.

Пациенты, коинфицированные HCV, HDV или ВИЧ, требуют особого внимания при выборе времени и методов лечения. Пациентам, которым предстоит иммуносупрессивная, цитотоксическая или биологическая модифи-

цирующая терапия (например, химиотерапия, лечение противоопухолевым фактором некроза альфа или трансплантация органов), подходит лечение, используемое при неактивной хронической фазе HBV. В этом случае NUC часто используется в попытке предотвратить реактивацию. Эти препараты могут быть отменены после завершения иммуносупрессивной терапии и при условии, что DNA HBV остается  $< 20\ 000$  МЕ/мл, а АлАТ в норме. Варианты лечения ХГВ у детей обычно включают IFN или аналоги NUC, такие как энтекавир или тенофовир. Каждый из этих препаратов является разумным выбором для лечения первой линии, выбор зависит в первую очередь от возраста пациента. IFN имеет преимущество в виде ограниченной продолжительности лечения.

IFN является хорошим выбором для пациентов, которые с наибольшей вероятностью отреагируют, т. е. для пациентов с сывороточной АлАТ более чем в 2 раза выше верхней границы нормы, имеют положительный HBeAg, готовы пройти курс подкожных инъекций и не имеют сопутствующих заболеваний, которые могут обостриться при приеме иммуностимулирующего средства. IFN не связан с развитием резистентных вариантов. IFN не является хорошим вариантом для пациентов с фоновым аутоиммунным расстройством, пересадкой органов, декомпенсированным заболеванием печени или серьезным нейропсихиатрическим заболеванием из-за его побочных эффектов. Энтекавир или тенофовир являются хорошими вариантами для пациентов, которые предпочитают долгосрочное лечение пероральным препаратом (неопределенная продолжительность лечения, за исключением меньшинства пациентов, которые подвергаются сероконверсии) вместо ограниченного лечения интерферонами путем инъекций (обычно шесть месяцев лечения). Эти препараты также подходят для тех, кто не реагирует на интерфероны (определяется по определяемой DNA HBV и повышенному уровню АлАТ в сыворотке через 6 месяцев после завершения курса IFN- $\alpha$ ) или для тех, у кого есть противопоказания к IFN.

Выбор между энтекавиром и тенофовиром зависит в первую очередь от истории пациента о предшествующем лечении нуклеозидами, если таковое имеется:

– энтекавир имеет низкий уровень лекарственной устойчивости у пациентов, не принимавших NUC (взрослые данные), но он выше у пациентов, ранее подвергавшихся воздействию ламивудина, поэтому его, как правило, следует избегать в этой группе пациентов. В США энтекавир одобрен для использования у детей от двух лет и старше;

– тенофовир дизопроксил фумарат (TDF) лицензирован в США и Европе для детей  $\geq 2$  лет, а тенофовир алафенамид (TAF) лицензирован для лиц  $\geq 12$  лет. Любая из этих форм является разумной альтернативой первой линии энтекавиру. Они не вызывают вирусную резистентность и часто эффективны для пациентов, у которых развилась резистентность при лече-

нии другими аналогами нуклеозидов. Хотя существуют опасения по поводу нефротоксичности и снижения минеральной плотности костной ткани при применении TDF, в крупном клиническом исследовании были продемонстрированы только незначительные изменения, поэтому он, как правило, считается безопасным и хорошей альтернативой для детей с опытом приема ламивудина или продемонстрированной резистентностью к энтекавиру HBV. TAF имеет меньшую почечную или костную токсичность.

Другие препараты, которые разрешены для лечения детей, — ламивудин и адефовир дипивоксил. Ламивудин не является предпочтительным препаратом из-за высоких показателей резистентности; адефовир не является предпочтительным из-за слабой противовирусной активности.

Генотипическое тестирование может быть полезным для HBeAg-положительных пациентов, которые в противном случае не определились с выбором лечения, поскольку пациенты с генотипами А и В имеют более благоприятный ответ на IFN, а пациенты с генотипом С, как правило, менее склонны к ответу. Ответ на энтекавир или тенофовир не отличается среди четырех основных генотипов (А, В, С и D).

Комбинированная терапия (например, IFN с аналогом нуклеоз[т]ида или комбинация двух аналогов нуклеоз[т]ида) не показала улучшения клинических результатов по сравнению с монотерапией, на основе исследований у взрослых.

PegIFN  $\alpha$ -2a одобрен для использования у детей трех лет и старше с HBV в США и Европе. Доза для детей составляет 180 мкг/1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела (максимальная доза 180 мкг), вводится подкожно один раз в неделю в течение 48 недель. PegIFN заменил стандартный интерферон (IFN  $\alpha$ -2b), который имел схожую эффективность, но требовал ежедневного приема и больше не доступен, хотя на него часто ссылаются в литературе по лечению. Положительный ответ на лечение определяется как переход в неактивное хроническое состояние HBV, т. е. потеря сывороточной DNA HBV и HBeAg (у пациентов, которые были HBeAg-положительными). После 48-недельного курса лечения следует период наблюдения от 6 до 12 месяцев, поскольку сероконверсия может быть отсрочена. Небольшое количество пациентов переходит в HBsAg-отрицательное, HBs антитело-положительное. Те, кто не достигает сероконверсии HBeAg, могут рассматриваться для лечения аналогами NUC или наблюдаться, если активность заболевания слабая.

Рекомендовано проведение этиотропной терапии пациентам с признаками неблагоприятного течения и угрозой формирования хронического процесса препаратом ламивудин в дозе 3 мг/кг (но не более 100 мг/сутки). Длительность курса от 2 до 6 месяцев.

**Побочные эффекты терапии.** Лечение IFN связано с множеством побочных эффектов. Тем не менее, большинство детей могут завершить курс

терапии, хотя и не всегда с начальной дозой. Примерно 15 % детей испытывают гриппоподобные симптомы (лихорадку, миалгию, головную боль, артралгию и анорексию), которые обычно проходят после нескольких доз. Для смягчения этих симптомов можно использовать профилактический ацетаминофен и/или ибупрофен. Во время лечения часто наблюдается повышение уровня АлАТ в сыворотке. Подавление костного мозга, особенно нейтропения, наблюдается примерно у 20–40 % детей. Тяжелая нейтропения, приводящая к инфекциям, встречается редко. Описано множество других побочных эффектов:

- замедление роста; данные противоречивы относительно того, являются ли эти эффекты обратимыми. Долгосрочные эффекты были менее выраженными в исследованиях детей, получавших лечение PegIFN от инфекции HCV;
- изменения личности (в основном раздражительность и истерики), которые обратимы после отмены лечения. Нет исследований относительно использования антидепрессантов у детей, получающих IFN. Разумно направить детей на обследование, если у них развивается умеренная депрессия или поведенческие симптомы. Лечение следует прекратить у детей, у которых развивается тяжелая депрессия;

- после нескольких первых доз IFN- $\alpha$  у детей возможна лихорадка;
- снижение качества жизни из-за побочных эффектов лекарств и страха перед инъекциями. Качество жизни возвращается к исходному уровню в течение трех месяцев после прекращения приема.

*«Неответчики» на интерферон.* Большинство пациентов, лечившихся IFN, не достигают сероконверсии. Долгосрочный исход у таких пациентов не был хорошо описан. Небольшие исследования показывают, что заболевание остается относительно стабильным в краткосрочной перспективе. Варианты лечения для таких пациентов могут включать энтекавир и тенофовир. Второй курс терапии IFN- $\alpha$ , по-видимому, не увеличивает показатели сероконверсии.

**Аналоги NUC.** Предпочтительными препаратами для пероральной терапии являются тенофовир и энтекавир, оба из которых лицензированы в США для детей в возрасте от двух лет и старше.

*Тенофовир* принимается перорально в виде одного из двух пролекарств:

- тенофовир дизопроксил фумарат (TDF) — лицензирован для использования у детей в возрасте  $\geq 2$  лет (и массой тела  $\geq 10$  кг) с ХГВ в США и Европе. Это пероральный аналог нуклеотида с превосходным подавлением вируса и хорошим профилем безопасности; его можно использовать как в качестве первичной терапии, так и в качестве вторичной терапии для пациентов с резистентностью к ламивудину. Исследования этой формулы у взрослых и подростков не показали никаких доказательств того, что она вызывает резистентность. Соображения безопасности включают нефротоксичность,

снижение плотности костной ткани и риск тяжелого обострения ГВ при прекращении приема TDF;

– тенофовир алафенамид лицензирован для использования у лиц в возрасте  $\geq 12$  лет с ХГ в США и Европе. Похоже, что он имеет меньшую почечную и костную токсичность, чем тенофовир дизопроксил фумарат, на основании косвенных доказательств от взрослых с HBV и взрослых и детей с ВИЧ.

*Дозировка и способ применения.* TDF для пациентов  $\geq 2$  лет и массой тела  $\geq 17$  кг дозировка в таблетках составляет:

–  $\geq 17$ –22 кг — таблетка 150 мг перорально ежедневно;

–  $\geq 22$ –28 кг — таблетка 200 мг перорально ежедневно;

–  $\geq 28$ –35 кг — таблетка 250 мг перорально ежедневно;

–  $\geq 35$  кг — таблетка 300 мг перорально ежедневно, что соответствует дозе, используемой для взрослых.

Для детей  $\geq 2$  лет и массой тела  $\geq 10$  кг дозировка TDF в виде порошка для приема внутрь составляет 8 мг/кг массы тела (максимум 300 мг) один раз в день.

TDF для детей  $\geq 12$  лет и взрослых доза составляет 25 мг один раз в день.

Для TDF одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарствами США для подростков с HBV было основано на 24-недельном исследовании, которое показало аналогичную безопасность, фармакокинетику и эффективность по сравнению со взрослыми. Исследование с участием детей младшего возраста находится в процессе (NCT02932150).

*Энтекавир* — пероральный нуклеозид с мощной активностью против HBV. В США он одобрен для использования у детей от двух лет и старше. Энтекавир — хороший вариант для пациентов, которые соответствуют критериям для противовирусного лечения и предпочитают долгосрочное лечение пероральным препаратом (обычно неопределенная продолжительность лечения), а не конечное лечение IFN путем инъекций (обычно один год лечения). Он также подходит для тех, у кого есть противопоказания к IFN или для тех, кто не реагирует на IFN (определяется по определяемой DNA HBV и повышенному уровню АлАТ в сыворотке через шесть месяцев после завершения курса IFN- $\alpha$ ). Для пациентов, ранее лечившихся ламивудином, энтекавир связан с высокими показателями резистентности. Поэтому тенофовир предпочтительнее для этой группы пациентов, но если тенофовир недоступен, энтекавир можно использовать в двойной обычной дозе.

Дозировка энтекавира основана на массе тела для детей весом менее 30 кг. Для пациентов, ранее не получавших лечения, дозы начинаются с 0,15 мг один раз в день для детей весом 10 кг (при использовании жидкой лекарственной формы) и увеличиваются до максимальной дозы 0,5 мг в день для детей весом 30 кг и более. Если энтекавир выбран для пациентов,

ранее лечившихся ламивудином, его назначают в дозе, вдвое превышающей эту.

Если тенофовир недоступен, можно использовать энтекавир, если оправдана дополнительная терапия, но рекомендуемая доза в два раза больше, чем для лиц, не подвергавшихся воздействию ламивудина, при этом необходимо установить мониторинг развития резистентности.

После начала терапии нуклеоз(т)идами ответ на лечение следует оценивать с помощью периодического лабораторного мониторинга. Рекомендуется использовать следующий подход:

- измерять уровни сывороточной аминотрансферазы, DNA HBV, электролиты, азот мочевины крови и креатинин на исходном уровне и каждые 3 месяца в течение первого года терапии, затем каждые 6 месяцев после этого. Пациентам с нарушением функции почек может потребоваться корректировка дозы;

- измерять HBsAg на исходном уровне и ежегодно после этого, если ДНК HBV не определяется;

- если HBsAg исчезает, проверить антитела к HBs.

**Продолжительность лечения.** Большинство детей, которые являются кандидатами на терапию нуклеозидами, имеют HBeAg-положительный хронический гепатит без цирроза. Для этих пациентов продолжительность лечения зависит от реакции пациента на терапию:

- пациенты с персистирующим HBeAg: для большинства пациентов лечение TDF или энтекавиром приведет к низкой виремии (DNA HBV < 2000 международных единиц/мл) с персистирующим HBeAg, в этом случае лечение обычно следует продолжать неопределенно долго;

- пациенты, которые становятся HBeAg-отрицательными: для большинства пациентов, которые подвергаются сероконверсии во время лечения этими препаратами (конверсия в HBeAg-отрицательную, неактивную хроническую фазу HBV), оптимальная продолжительность терапии не определена. Практика у взрослых заключается в продолжении лечения в течение как минимум одного года после сероконверсии, а иногда и неопределенно долго. Дети, которые прекращают противовирусную терапию, должны наблюдаться каждые три месяца в течение как минимум одного года для выявления вспышек, реактивации или декомпенсации.

Прекращение лечения следует рассматривать только для пациентов, которые становятся HBeAg-отрицательными и имеют DNA HBV < 2000 МЕ/мл (что имеет место почти у всех пациентов после сероконверсии) и согласны на тщательное наблюдение. Пациенты, прекратившие лечение, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков вирусного рецидива (АлАТ, ДНК HBV и HBeAg) в течение как минимум одного года, хотя рецидивы могут возникнуть и после этого. Были изучены и другие биомар-

керы устойчивого вирусологического ответа, но ни один из них не установил роль для принятия решений относительно продолжительности лечения, особенно у детей. Прогностическое значение количественного HBsAg (qHBsAg) было оценено в систематическом обзоре исследований среди взрослых, которые прекратили лечение нуклеозидами. Примерно у 10 % тех, у кого qHBsAg < 100 международных единиц/мл в конце лечения, наблюдался вирусологический рецидив через 12–24 месяца после окончания терапии, по сравнению с 30–87 % тех, у кого qHBsAg > 100 МЕ/мл.

Ламивудин и адефовир дипивоксил в настоящее время редко используются в качестве препаратов первой линии для лечения хронического HBV из-за ограниченной эффективности и высоких показателей лекарственной устойчивости. Они, как правило, были вытеснены более новыми и более эффективными аналогами NUC — энтекавиром и тенофовиром. Энтекавир или тенофовир также предпочтительны для пациентов, которые подвержены риску реактивации HBV из-за иммуносупрессивной, цитотоксической или биологической модифицирующей терапии.

Всем пациентам с ХГВ, осложненным декомпенсированным циррозом печени с развитием печеночной энцефалопатии, рекомендуется применение невсасывающихся дисахаридов (лактолозы) для уменьшения концентрации аммиака в системном кровотоке (off-label) и с целью коррекции кишечного дисбиоза.

Всем пациентам с ХГВ, осложненным декомпенсированным циррозом печени, рекомендуется применение рифаксими́на в качестве терапии печеночной энцефалопатии любой стадии для снижения уровня аммиака в крови, улучшения психического статуса. Рифаксимин имеет широкий спектр антибактериальной активности, воздействуя на большинство Gr+ и Gr– аэробных и анаэробных бактерий. Практически не всасывается из ЖКТ. Отмечено положительное действие как при монотерапии, так и в комбинации с лактулозой. У детей до 12 лет доза 30 мг/кг в сутки в три приема, старше 12 лет применяется в дозе 400 мг (20 мл) каждые 8 ч.

В случае тяжелого течения ГВ и неэффективности консервативных мероприятий рекомендовано использование экстракорпоральных методов детоксикации — плазмафереза, плазмообмена, каскадной плазмафильтрации. Показаниями к экстракорпоральным методам является выраженный холестаз (уровень билирубина более 300 мкмоль/л, упорный зуд кожи), наличие признаков печеночной энцефалопатии с явлениями начинающегося отека мозга и судорожным синдромом.

Исход заболевания благоприятен, в большинстве случаев имеет гладкое, циклическое течение и заканчивается выздоровлением. Однако у 10–14 % пациентов формируется ХГВ. После выписки проводится диспан-

серное наблюдение за реконвалесцентами в течение 6–12 месяцев, при необходимости и более.

Критериями выздоровления являются:

- отсутствие интоксикации;
- нормализация уровня аминотрансминаз и билирубина;
- нормализация или значительное уменьшение размеров печени и селезенки;
- отсутствие в крови ДНК и антигенов HBV;
- появление в крови anti-HBs.

**Профилактика.** Включает следующие меры:

1. Обследование на HBV и HCV беременных женщин.
2. Использование презервативов при половых контактах до вступления в брак и в семье, где один из партнеров болен или является носителем HBV.
3. Соблюдение правил личной гигиены (индивидуальные средства обихода) в семье больного острым или хроническим ГВ.
4. Использование при маникюре и педикюре (даже в салонах, парикмахерских) личных наборов инструментов (щипчики, ножницы).
5. Использование одноразовых игл при прокалывании ушей, при иглоукалывании. Татуаж лучше проводить в специализированных косметических салонах.
6. Вакцинация против HBV.

Основная мера борьбы с HBV-инфекцией — активная иммунизация. Первые вакцины против HBV, коммерчески доступные с 1982 г., были вакцинами, полученными из плазмы бессимптомных хронических («здоровых») носителей HBsAg. Эти первые вакцины против HBV были произведены под названиями Hepavax B (Merck) и Hevac B (Institut Pasteur). В 1986 г. была разработана первая генетически модифицированная вакцина против HBV с рекомбинантным HBsAg, что привело к появлению второго поколения вакцин против HBV, которые полностью заменили вакцины, полученные из плазмы. Разработка технологии рекомбинантной ДНК для экспрессии HBsAg в дрожжах, а позднее и в клетках млекопитающих, открыла потенциал для производства больших количеств вакцины. Рекомбинантные вакцины, полученные из дрожжей, которые являются наиболее широко используемыми, производятся путем экспрессии белка HBsAg в генетически модифицированных дрожжевых клетках, которые содержат ген S. HBsAg HBV самоорганизуется в вирусоподобные частицы (VLP), и его использование в качестве вакцины приводит к защитному противовирусному иммунитету против инфекций HBV.

Было показано, что различные схемы иммунизации вызывают уровни серопротекции более 95 % у здоровых младенцев, детей и молодых людей. Однако исследования показали, что пожилые люди (> 40 лет) с меньшей веро-

ятностью достигают серопротективного ответа на вакцинацию, и этот показатель падает до 60–70 % у взрослых в возрасте 60 лет и старше. Ожирение, курение, ВИЧ-инфекция, генетические факторы и хронические заболевания также могут приводить к более низким показателям ответа. Рекомбинантные частицы HBsAg отличаются от природных вирусных частиц отсутствием домена preS HBsAg и отсутствием гликозилирования из-за их производства в дрожжах. Новые вакцины (третье поколение), полученные из клеток млекопитающих, содержат гликозилированные белки pre-S1 и pre-S2 в дополнение к основному белку HBsAg. Охватывая не только эпитоп HBsAg S, эти вакцины, а также некоторые новые формулы адъювантов вакцин, которые были и находятся в разработке, показали себя более иммуногенными по сравнению с вакцинами второго поколения. Хотя пока они слишком дороги, чтобы быть включенными в универсальные программы вакцинации, они могут обеспечить защиту лицам с ослабленным иммунитетом и не отвечающим на вакцину.

На данный момент вакцины против HBV независимо от производителя взаимозаменяемы и доступны в виде моновалентных формул для доз при рождении или для вакцинации взрослых лиц из группы риска, а также в виде комбинированных вакцин (например, вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша, гемофильной палочки типа b и инактивированная полиомиелитная вакцина). Вакцину применяют трехкратно: повторное введение через 1 и 6 месяцев, что приводит к продукции анти-HBs у 90 % и более здоровых реципиентов. Вакцина вводится внутримышечно в дельтовидную мышцу или переднелатеральную часть бедра в дозе 2,5–10 мкг для детей.

Сегодня рекомендуется несколько вариантов добавления вакцины против HBV к существующим графикам иммунизации младенцев. Для младенцев считается целесообразным несколько вариантов: 1 (моновалентная) доза при рождении, за которой следуют либо 2 дозы моновалентной или комбинированной вакцины, содержащей HBsAg, в возрасте 1 и 6 месяцев; или в возрасте 2, 4 и 6 месяцев; или в возрасте 3, 5 и 11 месяцев; или в возрасте 8, 12, 16 недель и 12 или 15 месяцев; или в возрасте 6, 10 и 14 недель, согласно Расширенной программе иммунизации ВОЗ.

Вакцинопрофилактика ГВ в Республике Беларусь начала осуществляться с 1993 г. С 2000 г. была определена основная стратегия и тактика вакцинации на следующие 12 лет как среди населения в целом в виде вакцинации новорожденных сначала в первые 24 ч жизни, затем в первые 12 ч жизни, так и среди определенных групп (не привитые подростки 13 лет, отдельные профессиональные группы, лица в очагах парентеральных вирусных гепатитов и др.). В последующем был определен порядок иммунизации против HBV детей, родившихся от HBsAg-позитивных матерей, лиц в рекомендательном порядке и по эпидемическим показаниям. В настоящее время в Республике Беларусь накоплен большой опыт применения вакцин

для профилактики ГВ. Охват новорожденных первой дозой вакцины против HBV составил: 2020 г. — 97,3 %, 2021 г. — 97,6 %, 2022 г. — 97,8 %, 2023 г. — 97,9 %. Охват законченной вакцинацией против HBV детей первого года жизни составил: 2020 г. — 96,9 %, 2021 г. — 97,6 %, 2022 г. — 97,9 %, 2023 г. — 97,4 %. В настоящее время в стадии завершения находится новая редакция Инструкции по тактике иммунопрофилактики отдельных инфекционных заболеваний в Республике Беларусь, где в разделе «Тактика проведения профилактических прививок против ГВ» предусмотрены следующие позиции:

1. При проведении вакцинации против HBV допустимо использование сочетанных схем использования моновалентных и комбинированных вакцин, содержащих HBV-компонент.

2. Доза для иммунокомпromетированных лиц, а также пациентов, находящихся на гемодиализе (диализотерапии, программном диализе) и регулярно получающих препараты крови, увеличивается в 2 раза по сравнению с дозой, определенной в соответствии с инструкцией по медицинскому применению ИЛП.

3. Детям, родившимся от HBsAg-позитивных матерей (независимо от массы тела), в течение 12 часов после рождения вводится ГВ-специфический иммуноглобулин (способ введения и доза — согласно инструкции по медицинскому применению) одновременно с моновалентной вакциной против HBV в разные участки тела. Далее в 1 месяц вводится «нулевая доза» моновакцины против HBV. В дальнейшем такие дети прививаются в соответствии с инструкцией по медицинскому применению используемых комбинированных вакцин. Если инструкцией по их медицинскому применению не определена иная схема иммунизации, то в дальнейшем они прививаются в возрасте 2, 3 и 4 месяцев (прил. 4).

Недоношенные, чьи матери HBsAg-серонегативны, вакцинируются аналогично доношенным. Недоношенные дети прививаются против HBV в первые 12 ч после рождения, при этом детям с массой тела при рождении менее 2000 г вводится «нулевая» доза вакцины, а затем с хронологического возраста 1 месяц начинают вакцинацию против HBV по стандартной 4 (3)-дозовой схеме, в том числе с использованием комбинированных вакцин. Недоношенные дети, не привитые при рождении, должны быть вакцинированы в возможно кратчайшие сроки в роддоме или на 2-м этапе выхаживания.

Перерыв в схеме вакцинации не требует возобновления всего курса профилактических прививок. Если курс прерван после первой дозы, вторая доза должна быть введена как можно раньше, а интервал между второй, третьей и четвертой дозами должен быть минимум 4 недели. Если задержано введение только четвертой дозы, она должна быть введена как можно раньше до достижения возраста 2 лет.

При составлении индивидуального календаря допустимо использование 3-дозовой схемы иммунизации против HBV с учетом минимальных интервалов между введением вакцины. Интервал между введением вакцины против HBV и ГВ-иммуноглобулина составляет не более 7 дней.

**Неонатальный ГВ.** При вертикальном пути передачи у 80–90 % детей формируется ХГВ, в то время как при заражении детей в возрасте до 6 лет риск развития ХГВ составляет 30 %, а при инфицировании в старшем возрасте этот риск снижается до 12 %. Передача инфекции плоду при рождении не зависит от времени заражения матери во время беременности. Однако риск врожденного ГВ увеличивается при заражении беременной в III семестре и достигает 60 %. Риск хронической неонатальной инфекции среди детей, родившихся у HBeAg-положительных матерей, достигает 90 %, у HBeAg-негативных — около 15 %.

Пути передачи HBV-инфекции от матери ребенку:

- пренатально (внутриутробно или трансплацентарно вследствие повреждения фетоплацентарного комплекса (отслойка плаценты, фетоплацентарная недостаточность);
- интранатально (во время родов в результате контакта с кровью, выделениями родового канала;
- постнатально (во время ухода за детьми или при грудном вскармливании).

Хотя у инфицированных женщин HBV выделяется через грудное молоко, ВОЗ не рекомендует отказываться от грудного вскармливания. Но при остром ГВ, а также в случае развития мастита или при кровоточивости сосков грудное вскармливание следует временно прекратить.

*Клиническая картина.* У большинства новорожденных HBV протекает бессимптомно, но при этом развивается хроническая субклиническая инфекция, которая характеризуется стойкой циркуляцией HBsAg в крови и периодически повышающейся активностью трансаминаз. При манифестных формах преджелтушный период отсутствует, желтуха выражена и быстро нарастает, выявляется вялость, отсутствие аппетита, срыгивания, субфебрилитет, нарушение прибавки веса, гепатолиенальный синдром, вздутие живота, ахолия, клинико-лабораторные признаки нарушения пигментного обмена и геморрагического синдрома. Редко заболевание протекает молниеносно и даже с летальным исходом. Молниеносная форма чаще встречается у новорожденных детей, матери которых являются хроническими носителями HBV.

*Диагноз* неонатальной HBV-инфекции устанавливается с помощью определения уровня HBsAg, HBeAg, anti-HBe и количественного определения DNA HBV в крови. Дополнительные начальные обследования включают общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, исследование уровней АлАТ и  $\alpha$ -фетопротеина, коагулограмму и УЗИ печени.

*Лечение.* В лечении необходимыми являются этиотропная, симптоматическая терапия и адекватное питание. У детей с ХГВ может быть эффективным назначение противовирусных препаратов (ламивудина в дозе 3 мг/кг/сут 1 раз в день), но назначать их следует только после консультации с детским гепатологом.

*Профилактика.* Основа профилактики — вакцинация неиммунных женщин при планировании или во время беременности рекомбинантными вакцинами. В 2019 г. профилактика передачи HBV от матери ребенку была усилена включением этапа лечения тенофовиром у беременных с уровнем вирусной нагрузки DNA HBV более 200 000 МЕ/мл.

Беременные женщины в первом триместре беременности, а также в сроке гестации 28–30 недель обследуются на наличие HBsAg HBV в плазме крови, с последующим определением ВН HBV.

Беременным женщинам с уровнем ВН HBV более 200 000 МЕ/мл или концентрацией HBsAg более 10000 МЕ/мл с 24–28 недели беременности в целях профилактики передачи HBV от матери ребенку назначают тенофовир.

## ГЕПАТИТ D

ГD — антропонозная инфекция, распространена повсеместно, характеризуется высокой степенью хронизации, с последующим развитием цирроза печени и ГЦК. Во всем мире HDV заражено почти 5 % всех людей с ХГВ. HDV — единственный уникальный вирусоподобный агент (он занимает промежуточное положение между вирусами животных и растений). Достоверно неизвестно, как он появился, возможно, что к этому могли привести разрывы и перераспределение генетического материала в вирусах растений (виroidах) и участках матричной РНК человека. HDV — вирус с одноцепочечной кольцевой РНК очень маленького размера. Он является вирусом-сателлитом и не может самостоятельно воспроизводить себя. Для жизни и развития ему обязательно требуется помощник — HBV.

Выделяют 8 генотипов вируса, которые имеют различное по географии распространение. 1-й генотип наиболее распространен, он встречается в Европе и Северной Америке. Характеризуется самым неблагоприятным течением и плохо поддается лечению. 2-й генотип встречается преимущественно в Азии, Египте, Ближнем Востоке и Якутии. 3-й генотип распространен в Южной Америке и имеет часто неблагоприятное течение. 4-й генотип встречается в Японии, Китае, в том числе на Тайване. 5–8-й генотипы в основном преобладают в Африке, но все они относятся к одному серотипу.

HDV способен размножаться в клетках печени только в присутствии вируса HBV, так как для выхода из клетки частицы HDV используют HBV.

Инфицирование происходит парентеральным путем, пути передачи такие же, как и при HBV.

Выделяют два варианта инфицирования: 1) одновременно с заражением HBV — коинфекция, 2) после заражения HBV — суперинфекция. Коинфекция HDV и HBV считается наиболее тяжелой формой ХГ ввиду более стремительного развития ГЦК. HDV обладает выраженным цитопатогенным действием. Дельта-антиген, как и антигены HBV, может экспрессироваться на мембрану гепатоцита и инициировать иммунопатологический ответ. В эксперименте доказана способность HDV вызывать аутоиммунные реакции, это дает основание рассматривать его в качестве одного из факторов развития аутоиммунного гепатита. К группе риска относятся пациенты с гематологическими, онкологическими заболеваниями, находящиеся на диализе и наркоманы. Передача от матери ребенку происходит редко трансплацентарным путем либо в процессе родов в случае травматизации половых путей и контакта крови матери с кровью плода. Инкубационный период длится от 3 до 7 недель.

**Клиническая картина** напоминает клинику HBV, однако течение заболевания как правило более тяжелое. Характерно острое начало, интоксикация, высокая температура тела, частые боли в суставах, в проекции печени или эпигастрии, желтуха. При появлении и усилении желтухи ухудшается самочувствие, нарастает интоксикация, длительно сохраняется субфебрилитет, усиливаются боли в правом подреберье, чаще появляются уртикарные высыпания и спленомегалия. Особенностью ГД является волнообразное течение с клинико-биохимическими или только биохимическими обострениями через 2–3 недели. Начало болезни совпадает с активацией HBV, а повторная волна — с активацией HDV и подавлением репликации HBV.

Течение относительно доброкачественное, протекает в среднетяжелой форме, однако может вызвать тяжелый гепатит с высоким риском развития молниеносного гепатита. Обычно происходит полное выздоровление, развитие фульминантного гепатита происходит нечасто (около 2 %), а хроническая форма ГД развивается редко (менее 5 % случаев острого гепатита). Из всех фульминантных гепатитов 75 % случаев по этиологии связаны с HDV-инфекцией, летальность при котором составляет 20 %. Фульминантный гепатит развивается при суперинфекции или при коинфекции. Клинические проявления аналогичны ГВ. Период выраженных симптомов интоксикации — длительный, а коматозный период не столь молниеносен, поэтому признаки гепатоцеллюлярной недостаточности и комы развиваются в более поздние сроки — на 2–3-й неделе. Геморрагический синдром выражен и постоянен. Отличия биохимических показателей не наблюдаются, при D-коинфекции с первых дней заболевания увеличивается значение тимоловой пробы. При нарастании тяжести заболевания снижается протромбино-

вый индекс. Из всех фульминантных гепатитов 75 % случаев по этиологии связаны с HDV-инфекцией. Летальность при фульминантном ГД составляет 20 %. В случае развития печеночной недостаточности с явлениями печеночной энцефалопатии диагноз формулируют следующим образом: «Острый ГВ с HDV (коинфекция) с печеночной комой».

При суперинфекции HDV + HBV отмечают короткий инкубационный и преджелтушный периоды (3–5 дней) с высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией, повторной рвотой, болевым синдромом, артралгиями. Характерны выраженная желтуха, развитие отечно-асцитического синдрома, выраженная гепатоспленомегалия, повторные клинико-лабораторные обострения. При данном варианте возможно развитие злокачественной (фульминантной) формы заболевания с летальным исходом. В отличие от коинфекции, спонтанная элиминация HDV происходит только у незначительного количества пациентов. Как правило, острый гепатит с коротким инкубационным периодом, приводит к хроническому ГД в 80 % случаев. Хроническая инфекция вызывает ускоренное прогрессирование фиброза и раннюю декомпенсацию при наличии цирроза.

**Диагностика.** Опорные диагностические признаки ГД — данные о парентеральных вмешательствах за 1–6 месяцев до появления болезни и необычно тяжелое ее течение, двухволновой характер гиперферментемии, обострения желтухи или необычное течение болезни у носителей HBsAg. Каждый пациент с положительным HBsAg должен пройти тест на HDV. Первым диагностическим этапом часто является тест на антитела HDV, за которым следует тест на RNA HDV.

**Лечение.** Для лечения ГД обычно рекомендуется назначение PegINF- $\alpha$ . Лечение должно длиться не менее 48 недель, независимо от реакции пациента. Общий уровень устойчивого вирусологического ответа является низким, однако эта схема лечения связана с меньшей вероятностью прогрессирования заболевания. Одним из новых перспективных лекарственных средств для лечения ГД является булевиртид. Нуклеоз(т)идные аналоги считаются неэффективными при лечении ГД, поскольку в краткосрочной перспективе они не предотвращают репликацию HDV, в отличие от HBV. Кроме того, их использование может привести к появлению устойчивости к HBV, и это может иметь неизвестные последствия для высвобождения и репликации HDV. Новые варианты лечения включают ингибитор пренилирования — лонафарниб, полимеры нуклеиновых кислот и ингибитор проникновения HBV — мирклудекс В и  $\lambda$ -интерферон.

Поскольку HDV является вирусом-сателлитом HBV, эффективной мерой предупреждения передачи HDV является профилактика передачи HBV.

## ГЕПАТИТ С

ГС — инфекционное заболевание, вызываемое вирусом, с гемоконтактным механизмом передачи, протекающее преимущественно как хроническая инфекция с частым развитием цирроза печени и ГЦК.

**Этиология.** HCV относится к семейству Flaviviridae, роду Hepacivirus. На основании последовательности нуклеиновых кислот выделяют 8 генотипов, 3 из которых имеют субтипы. На территории Республики Беларусь преимущественно распространены генотипы 1, 2 и 3. Определение генотипов имеет большое значение для назначения курса лечения, прогнозирования течения заболевания и для эпидемиологического мониторинга. Геном HCV представлен однонитевой линейной плюс-РНК, покрыт капсидом (рис. 5).

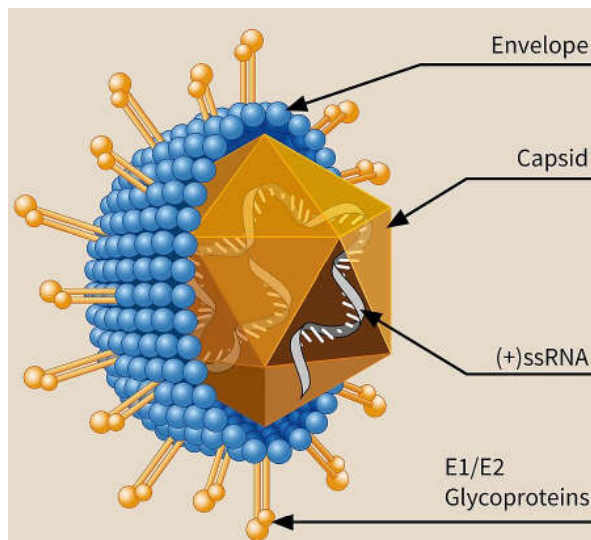


Рис. 5. Строение вириона HCV

Нуклеокапсид имеет кубический тип симметрии. Снаружи вирион окружен липидным суперкапсидом с белковыми выступами E1 и E2. В геноме вируса зашифрована структура 9 белков (3 структурных и 6 неструктурных). В процессе репродукции вируса на рибосомах синтезируется молекула-предшественник (полипептид), которая нарезается на структурные и неструктурные белки. К структурным белкам HCV относятся: белок C — нуклеокапсидный (core — сердцевина) p21/p22 (НСс-антиген); белок E1 — мембранный, суперкапсидный или оболочечный белок (envelope — оболочка) gp35; белок E2 — поверхностный, суперкапсидный или оболочечный белок gp70. Белки E1 и E2 обеспечивают связывание вируса с клеткой и проникновение в нее. Неструктурными белками HCV являются: белок NS1 (p7) — протеаза; белок NS2 (p23) — трансмембранный белок; белок NS3 (p70) — протеаза, хеликаза; белок NS4A (p8) — кофактор других белков; белок NS4B (p27) — кофактор других белков; белок NS5A (p56/58) — белок резистентности к интерферону;

белок NS5B (p68) — РНК-полимераза. Вирионы HCV могут реплицироваться также и в других клетках (внепеченочная репликация): клетки моноклеарного ряда, костный мозг, эпителиальные клетки экзокринных желез, эндотелий сосудов, в ткани сердца и головного мозга, провоцируя тяжелые сопутствующие заболевания (васкулиты, артриты, полимиозит, энцефалопатии).

**Патогенез.** HCV обладает высокой изменчивостью и способен длительно персистировать в организме, маскироваться и легко уходить из-под контроля иммунной системы. В организме человека после инфицирования HCV в результате мутаций возникает множество вариантов вирусных частиц, отличающихся от родительского вируса. Такие варианты называются квазивидами, которые способны уклоняться от действия нейтрализующих антител. В каждом квазивидовом наборе существует преобладающий вариант и редкие варианты. Когда иммунная система уничтожает преобладающий вариант, один из редких вариантов занимает его место. Таким способом HCV уклоняется от действия иммунной системы организма, которая вынуждена постоянно идентифицировать и уничтожать новые варианты вируса. HCV оказывает прямое цитопатическое действие на гепатоциты, активирует аутоиммунные реакции и иммунный цитолиз зараженных клеток, вызывает некроз и узловую пролиферацию паренхимы, разрастание соединительной ткани (фиброзирование) печени. Прогрессирующее поражение печени протекает часто бессимптомно, проявляясь клинически только на стадии цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы.

**Эпидемиология.** Источником HCV у детей является инфицированный человек. Пути распространения инфекции у детей — парентеральный и вертикальный (от матери плоду). Основными факторами передачи возбудителя является кровь и ее компоненты. Дети и подростки могут заразиться HCV при непосредственном контакте с инфицированной кровью или ее препаратами при стоматологических и других медицинских оперативных и инъекционных вмешательствах, гемодиализе, трансплантации органов, гемотрансфузии и переливании препаратов крови, процедурах, связанных с повреждением кожных покровов (татуировки, пирсинг, маникюр), а также при совместном использовании инъекционного инструмента в процесс употребления инъекционных наркотиков. HCV также может передаваться от инфицированной матери ребенку, а также при незащищенных половых контактах с инфицированным партнером. Частота перинатальной передачи вируса гепатита С (в родах, при прохождении ребенком родовых путей инфицированной матери) составляет примерно 5 %. При наличии у беременной женщины коинфекции HCV и ВИЧ степень риска инфицирования ребенка HCV возрастает в 3–4 раза. Однако эти механизмы передачи инфекции являются менее распространенными. ГС не передается через грудное молоко, пищевые продукты, воду или при бытовых контактах, например, объятиях, поцелуях, совместном приеме

пищи и напитков с инфицированным лицом. ГС — воспалительный процесс в паренхиме печени при инфицировании HCV парентеральным путем. Вирус способен вызывать как острый, так и хронический гепатит, который может протекать в легкой форме или приводить к циррозу, печеночной недостаточности и злокачественным новообразованиям. В структуре острых гепатитов у детей до 14 лет на острый ГС приходится около 1 %, среди хронических вирусных гепатитов — до 41 %. Хронический гепатит (ХГС) — заболевание печени, вызванное HCV, длительностью 6 и более месяцев. Поскольку заболевание печени, вызванное ХГС, обычно прогрессирует медленно, серьезные последствия, такие, как цирроз или ГЦК, в детском возрасте встречаются редко. HCV, приобретенный в младенчестве/детстве (обычно в результате перинатальной передачи), чаще всего проходит спонтанно, при этом показатели спонтанного излечения колеблются от 20 до 45 %.

Хотя распространенность ХГС у детей ниже, чем у взрослых, по оценкам, от 3,5 до 5 млн детей во всем мире имеют ХГС. Данные Национального обследования состояния здоровья и питания (NHANES) показывают, что 0,2 % детей в возрасте от 6 до 11 лет (31 000 детей) и 0,4 % детей в возрасте от 12 до 19 лет (101 000 подростков) в США являются носителями HCV по наличию антител к HCV. В последнее время в США вызывает озабоченность тот факт, что растет уровень острого ГС среди молодежи, особенно в пригородах. До появления рутинного скрининга препаратов крови, который в Соединенных Штатах начался в начале 1990-х гг., распространенность маркеров HCV отмечалась на уровне от 50 до 95 % у лиц, получавших препараты крови для лечения талассемии или гемофилии. Во всем мире существуют географические различия в распространенности маркеров HCV у детей, причины которых до конца не поняты. Исследования, проведенные в начале 1990-х гг., которые включали популяции детей, подвергшиеся воздействию загрязненных продуктов крови, показали, что показатели распространенности варьируются от 0 % в Японии и Тайване, 0,4 % — в Италии, 0,6 % — в Малайзии, 0,9 % — в Саудовской Аравии, 1,4 % — в Молдове и до 14,5 % — в Камеруне. Перинатальная передача является наиболее распространенным источником инфекции HCV у детей, на долю которой в Соединенных Штатах приходится более 1500 новых случаев в год, хотя многие из этих случаев остаются вероятно недиагностированными. Частота вертикальной передачи HCV составляет примерно от 1 до 5 % у HCV-РНК-позитивных матерей, причем самый высокий риск у матерей с высокой ВН HCV. Риск еще больше возрастает у матерей с нелеченной коинфекцией ВИЧ. Другие люди заражаются в подростковом возрасте в результате поведения с высоким риском, такого как внутривенное или интраназальное употребление наркотиков и использование общего оборудования для нанесения татуировок. Эпидемиология инфекции HCV в развитых странах в современных условиях меняется. Это изменение от-

части связано с устранением гепатита, связанного с переливанием крови, благодаря программам скрининга доноров крови. Кроме того, несколько факторов, возможно, способствовали снижению вертикальной передачи, наблюдаемому в некоторых группах населения. Одним из таких факторов является то, что благодаря профилактическим компаниям меньше женщин детородного возраста инфицируются HCV; другие факторы включают старение женщин, инфицированных в результате переливания крови, и изменение моделей злоупотребления наркотиками. Кроме того, антиретровирусная терапия у женщин с ГС, коинфицированных ВИЧ, снижает частоту вертикальной передачи. Появление высокоэффективных противовирусных препаратов прямого действия для лечения ГС потенциально может еще больше снизить показатели заболеваемости ГС у женщин репродуктивного возраста.

*Естественное течение ГС у детей* изучено не полностью. Поскольку заболевание обычно прогрессирует медленно, серьезные последствия, такие, как цирроз или ГЦК, в детском возрасте наблюдаются редко. Следующие общие наблюдения были получены в результате изучения естественного течения ГС у детей. Установлено, что инфекции, приобретенные в младенчестве (либо путем переливания крови, либо в результате перинатальной передачи), с наибольшей вероятностью проходят спонтанно, причем показатели спонтанного клиренса варьируются от 20 до 45 %. У пациентов с перинатально приобретенным ГС показатели клиренса находятся на нижней границе этого диапазона. Напротив, ГС, приобретенный в более позднем возрасте, с меньшей вероятностью пройдет самопроизвольно. Перинатально приобретенный или «вертикально передаваемый» HCV является основным путем новых инфекций у детей в развитых странах. Риск передачи вируса от инфицированной ГС женщины ее ребенку составляет от 1 до 5 %, причем более высокие показатели наблюдаются, если мать коинфицирована ВИЧ инфекцией. Инфицированные младенцы обычно имеют повышенный уровень сывороточных аминотрансфераз в течение нескольких лет, которые с течением времени часто становятся нормальными. От 10 до 20 % детей с перинатально приобретенной инфекцией HCV избавляются от вируса в течение первых двух лет жизни. Предполагаемые показатели спонтанного клиренса различаются, вероятно, из-за того, что для определения инфицированного статуса при рождении используются разные стандарты. Почти все дети, у которых сохраняется вирусемия после двухлетнего возраста, имеют хронический гепатит. Выявлено несколько других факторов, связанных с прогрессированием заболевания, включая иммуносупрессию (вследствие ВИЧ-инфекции или других причин), хроническое употребление алкоголя, ожирение и, возможно, вирусные факторы. Риск передачи ГС половым путем считается очень низким/редким. Передача половым путем происходит, но, как правило, неэффективна, за исключением ВИЧ-инфицированных мужчин, имеющих незащи-

щенный секс с мужчинами. Подростков с ВИЧ-инфекцией и лиц, имеющих несколько половых партнеров или инфицированных половым путем, следует поощрять к использованию барьерных мер предосторожности для предотвращения передачи HCV и других ИППП. Другим подросткам с ГС следует сообщить, что риск передачи инфекции половым путем низок, но по другим причинам рекомендуются барьерные меры предосторожности.

*Классификация по МКБ-10: V18.2 Хронический вирусный гепатит С.*

В зависимости от характера клинических проявлений острый ГС у детей может иметь типичные (желтушные) и атипичные (безжелтушные) варианты течения. У детей преобладают случаи атипичного течения ГС. Типичный острый ГС у детей обычно протекает в легкой и среднетяжелой формах; крайне редко возможны тяжелые и злокачественные (фульминантные) формы заболевания.

**Клинические симптомы ГС у детей.** Скрытый (инкубационный) период у детей в среднем составляет 7–8 недель. Острый ГС начинается постепенно с развития у ребенка астеновегетативного, абдоминального болевого, интоксикационного синдромов и диспепсических нарушений. У детей отмечаются иногда боли в крупных суставах, возможно повышение температуры тела до субфебрильных значений, обесцвечивание кала и потемнение мочи. Признаки желтухи у детей появляются не всегда (в 15–40 % случаев), желтушный период продолжается от 1 до 3 недель и протекает легче, чем при других парентеральных гепатитах. Острый ГС у детей отмечается в 10–20 % случаев, его частым исходом является формирование хронической формы заболевания. Осложнениями острого ГС могут быть печеночно-клеточная недостаточность, кровотечения, тяжелая бактериальная инфекция, почечная недостаточность.

Заболевание печени, вызванное ХГС, у детей обычно прогрессирует медленно, а цирроз и рак печени возникают нечасто. Хотя часто отмечается повышенный уровень аминотрансфераз в сыворотке крови, у инфицированных HCV детей в возрасте до 3 лет практически никогда не развивается прогрессирующее заболевание печени.

ХГС у детей в течение многих лет может протекать без жалоб, при относительно удовлетворительном самочувствии, без клинически выраженных симптомов, выявляясь при случайных обследованиях. ХГС проявляется гепатолиенальным синдромом, у трети — с астенией, слабостью, повышением температуры тела, тошнотой, рвотой, желтухой и внепеченочными признаками (телеангиэктазии, капилляриты).

У всех детей с ГС в сыворотке крови отмечается повышение активности печеночных ферментов АЛАТ и АсАТ, в некоторых случаях — повышение уровня общего билирубина (прямой фракции), снижение протромбинового индекса, диспротеинемия.

Несмотря на минимальную и низкую степень активности ХГС у детей, наблюдается стойкая тенденция к фиброзированию печени (через год после инфицирования в 50 % случаев, через 5 лет — в 87 % случаев) и риск развития цирроза печени. Генотип HCV не связан с вертикальной передачей.

**Диагностика.** В диагностике ГС у детей учитывают данные клинического осмотра и эпидемиологического анамнеза, результаты биохимического, серологического (ИФА), ПЦР (качественный и количественный варианты) исследований, УЗИ и пункционной биопсии печени.

РНК HCV появляется в плазме крови через 3–4 дня после инфицирования (задолго до образования антител). ПЦР в режиме реального времени является самым ранним методом диагностики ГС у детей, позволяющим обнаружить РНК HCV, определить генотип и концентрацию вируса (ВН) в крови. Чем больше ВН, тем тяжелее прогноз ГС и тем заразнее считается пациент. Генотип HCV является достоверным прогностическим критерием дальнейшего развития инфекции, а также продолжительности и эффективности противовирусной терапии. Наиболее часто у детей с хронической формой заболевания выделяется генотип 1b HCV, для которого характерна 90%-ная хронизация инфекции, более тяжелое течение, меньший процент устойчивого успеха лечения.

ИФА у детей позволяет подтвердить наличие антител к специфическим белкам (анти-HCVcore, NS3-NS5), определить остроту и активность вирусной инфекции (анти-HCV IgM), стадию заболевания, давность инфицирования (анти-HCV IgG авидность).

Антитела к индивидуальным белкам HCV (спектр) — это специфические антитела к отдельным структурным и неструктурным белкам HCV. Их определяют для суждения о ВН, активности инфекции, риске хронизации, разграничении острого и ХГ, степени поражения печени. Подтверждение наличия антител к HCV — метод выявления инфицированности ГС посредством обнаружения в крови специфических антител, образующихся к белкам HCV (core, NS1 NS2, NS3, NS4, NS5) с целью подтверждения предварительных исследований на ГС при получении положительных или сомнительных результатов в исследовании на определение антител к ГС. Исследование считается положительным, если выявляются антитела к двум или более белкам HCV. Выявление антител к HCV не позволяет определить различия между текущей инфекцией и перенесенной инфекцией. Для подтверждения диагноза активной инфекции ГС необходимо сделать анализ на наличие РНК методом ПЦР.

Дети, рожденные матерями с ХГС, должны быть обследованы и протестированы на ГС. Частота передачи инфекции HCV от матери ребенку составляет примерно 5 %, хотя она выше среди женщин с недостаточно контролируемой коинфекцией ВИЧ и женщин с более высоким уровнем РНК HCV ( $> 6 \log_{10}$  МЕ/мл). Рекомендуется выявлять, отслеживать и лечить таких де-

тей. Предпочтительным тестом для оценки ГС-инфекции в раннем возрасте является тестирование РНК HCV, поскольку материнские антитела и, следовательно, положительные результаты теста на HCV могут сохраняться в течение 18 месяцев. От 25 до 50 % инфицированных младенцев спонтанно разрешают инфекцию HCV (потеря ранее обнаруживаемой РНК HCV) к 4 годам.

Рекомендации по тестированию на HCV детей, подвергшихся перинатальному контакту, а также братьев и сестер детей:

1. Все дети, рожденные от HCV-инфицированных женщин, должны быть обследованы на HCV-инфекцию; тестирование рекомендуется с использованием теста на основе антител в возрасте 18 месяцев или старше (уровень доказательности — I).

2. Повторное тестирование RNA HCV в возрасте до 18 месяцев не рекомендуется (уровень доказательности — III, A).

3. Детям с положительной реакцией на HCV в возрасте старше 18 месяцев следует провести тест на РНК ВГС после 3 лет для подтверждения ХГС (уровень доказательности — I).

4. Братья и сестры детей с вертикально приобретенным ХГС должны быть обследованы на HCV, если они родились от одной матери (уровень доказательности — IC).

Ведутся серьезные споры о полезности тестирования RNA HCV в течение первого года жизни. Сторонники утверждают, что использование высокочувствительного анализа на РНК в раннем возрасте увеличивает количество выявленных инфицированных младенцев, и что отрицательный результат убедительно свидетельствует о том, что младенец не инфицирован, в то время как положительный результат помогает выявить случаи ГС раньше. Сторонники также хотят воспользоваться возможностью тестирования в группе пациентов, которая часто теряется для последующего наблюдения. Противники утверждают, что раннее тестирование не отменяет необходимости окончательного тестирования через 18 месяцев или позже; определение RNA HCV дороже, чем тест на основе антител; и нет никаких вмешательств или лечения, которые будут проводиться до 3-летнего возраста — из-за отсутствия одобренных лекарств для этой возрастной группы и для возможного спонтанного излечения. Учитывая эти результаты и значение, придаваемое активизации усилий по элиминации HCV за счет сокращения упущенных возможностей для тестирования, комиссия рекомендует рассмотреть возможность тестирования на RNA HCV уже в возрасте 2 месяцев. Повторное тестирование RNA HCV в возрасте до 18 месяцев нецелесообразно, но тестирование на anti-HCV следует проводить в возрасте 18 месяцев или позже. Мониторинг и медицинское наблюдение за детьми с ХГС представлено в прил. 5.

Заболевание печени, вызванное ХГС, у детей обычно прогрессирует медленно, а цирроз и рак печени возникают нечасто. Хотя часто отмечается повышенный уровень аминотрансфераз в сыворотке крови, у инфицированных HCV детей в возрасте до 3 лет практически никогда не развивается прогрессирующее заболевание печени. Начальная оценка детей с ХГС включает исключение других причин заболевания печени, оценку тяжести заболевания и выявление внепеченочных проявлений. Стадирование заболевания у детей может быть выполнено с помощью физического осмотра и оценки обычных лабораторных параметров, включая альбумин, уровни печеночной аминотрансферазы в сыворотке, общий билирубин, международное нормализованное отношение и количество тромбоцитов каждые 6–12 месяцев. Маркеры сывороточного фиброза также обещают стратифицировать тяжесть заболевания, но требуют дальнейшей проверки.

Следует отметить, что уровни аминотрансфераз в сыворотке крови не всегда отражают тяжесть заболевания у детей. В одном исследовании почти у 33 % детей был нормальный уровень аминотрансфераз, несмотря на существенное некровоспаление при биопсии. Для детей, у которых прогрессирующее заболевание печени вызывает беспокойство, первоначально рекомендуется визуализация печени для оценки спленомегалии или венозных коллатералей с использованием УЗИ печени вместо КТ или МРТ из-за их широкой доступности и отсутствия ионизирующего излучения. Хотя биопсия печени считается золотым стандартом в отношении степени воспаления и стадии фиброза, артефакты при взятии образцов проблематичны, и большинство пациентов и практикующих врачей предпочитают неинвазивные альтернативы, такие, как эластография печени, для определения наличия/отсутствия цирроза, особенно у детей. Ультразвуковая эластография печени у детей требует использования специализированных датчиков и пороговых значений для прогрессирующего фиброза/цирроза, отличающихся от тех, которые используются у взрослых, но этот подход представляется многообещающим для наблюдения за детьми с ХГС.

Из-за медленного темпа прогрессирования фиброза у детей мало установленных достоверных факторов риска прогрессирования заболевания. Развитие прогрессирующего заболевания печени у детей происходит нечасто до тех пор, пока инфекция не превысит 30 лет. Однако, как и взрослых, детей с сопутствующими заболеваниями (ожирением с неалкогольной жировой болезнью печени, врожденными пороками сердца с повышенным давлением в правых отделах сердца) и детей, получающих гепатотоксические препараты, следует тщательно контролировать на предмет развития заболевания. ГЦК и цирроз печени редко встречается у детей. Имеются сообщения о том, что дети с ХГС и лейкемией в анамнезе могут подвергаться повышенному риску развития ГЦК, но данные ограничены. У детей с циррозом рекоменду-

ется проводить УЗИ печени с определением  $\alpha$ -фетопротеина сыворотки или без него каждые 6 месяцев для наблюдения за ГЦК в соответствии с рекомендациями AASLD. Для выявления варикозно расширенных вен пищевода у детей с циррозом целесообразно проведение исходной эндоскопии, а затем каждые 3 года при отсутствии элиминации вируса. После успешной противовирусной терапии риск осложнений цирроза существенно снижается.

Детям с выраженным фиброзом вследствие ХГС следует по возможности избегать применения препаратов, которые, как известно, ускоряют фиброз печени (например, метотрексат). Точно так же настоятельно рекомендуется воздержание от употребления алкоголя, чтобы свести к минимуму прогрессирование заболевания. Хотя кортикостероиды и другие иммунодепрессанты могут усиливать репликацию HCV, они не противопоказаны детям с ГС-инфекцией и должны назначаться по соответствующим показаниям с учетом общего риска и пользы. Следует отметить, что у детей обострения ГС в виде желтухи не были зарегистрированы, в отличие от детей с ХГВ, получающих трансплантацию органов или цитотоксическую химиотерапию, несмотря на то, что основное заболевание печени является фактором риска развития синдрома синусоидальной обструкции после трансплантации костного мозга.

Чтобы оставаться здоровыми, нелеченым детям с ХГС рекомендуется поддерживать здоровую массу. Обычно используемые лекарства, такие, как противомикробные, противосудорожные и сердечно-сосудистые средства, следует дозировать в соответствии со стандартными рекомендациями. Тем не менее, детям с циррозом печени и варикозным расширением вен пищевода следует по возможности избегать назначения нестероидных противовоспалительных препаратов и аспирина из-за опасений желудочно-кишечного кровотечения и нефротоксичности. Ацетаминофен является безопасным и эффективным анальгетиком для детей с ХГС, если дозировка соответствует рекомендациям на упаковке.

Лечение противовирусными препаратами прямого действия по одобренной схеме рекомендуется для всех детей и подростков с HCV-инфекцией в возрасте  $\geq 3$  лет, поскольку противовирусная терапия эффективна независимо от тяжести заболевания (уровень доказательности I, B). Наличие внепеченочных проявлений (криоглобулинемия, сыпь и гломерулонефрит), а также выраженный фиброз являются показанием для ранней противовирусной терапии, что будет способствовать снижению заболеваемости и смертности в будущем (уровень доказательности I, C).

*Глекапревир/Пибрентасвир.* Ежедневная комбинация глекапревира (300 мг)/пибрентасвира (120 мг) с фиксированными дозами была одобрена для подростков 12–17 лет в 2019 г. Этот режим у детей в возрасте 3–12 лет был одобрен для использования в 2021 г. Учитывая его пангенотипическую

активность, безопасность и эффективность у взрослых пациентов, глекапревир/пибрентасвир рекомендуется в качестве первого выбора для лечения ГС у детей и подростков (табл. 1, прил. 6).

Таблица 1

**Дозировка глекапревира/пибрентасвира  
в зависимости от веса для детей в возрасте  $\geq 3$  лет**

| Масса ребенка, кг             | Однократная суточная доза<br>глекапревира/пибрентасвира, мг |
|-------------------------------|---|
| < 20                          | 150/60  |
| 20–30                         | 200/80  |
| 30–45                         | 250/100   |
| $\geq 45$ (или $\geq 12$ лет) | 300/120/день  |

Как и у взрослых, не рекомендуется одновременное применение карбамазепина, схем, содержащих эфавиренц, и зверобоя, поскольку эти соединения могут снижать концентрацию глекапревира и пибрентасвира.

*Софосбувир/Велпатасвир.* Софосбувир/велпатасвир был одобрен FDA для педиатрических пациентов в возрасте  $\geq 6$  лет в марте 2020 г. и для детей в возрасте от 3 до 6 лет в июне 2021 г. Учитывая его пангенотипическую активность, безопасность и эффективность, софосбувир/велпатасвир рекомендуется в качестве первого выбора для лечения ГС у детей и подростков (табл. 2).

Таблица 2

**Дозировка комбинации софосбувир/велпатасвир с фиксированной дозой  
в зависимости от веса для детей в возрасте  $\geq 3$  лет**

| Масса ребенка, кг | Однократная суточная доза<br>софосбувира/велпатасвира, мг |
|-------------------|---|
| < 17              | 150/37,5  |
| 17–30             | 200/50  |
| $\geq 30$ кг      | 400/100   |

Согласно сообщениям об опыте применения у взрослых, совместное применение софосбувира/велпатасвира с амиодароном не рекомендуется из-за риска симптоматической брадикардии.

*Ледипасвир/софосбувир.* Ледипасвир/софосбувир одобрен для использования у детей в возрасте от 3 до 17 лет с инфекцией генотипа 1, 4, 5 или 6. У детей младше 12 лет дозировка зависит от веса. 12 недель приема ледипа-

свира/софосбувира рекомендуется для ранее не получавших лечения детей и подростков в возрасте  $\geq 3$  лет без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени (класс А по Чайлд-Пью) (табл. 3, прил. 7).

Таблица 3

**Дозировка ледипасвира/софосбувира в зависимости от веса для детей в возрасте  $\geq 3$  лет**

| Масса ребенка, кг | Разовая суточная доза ледипасвира/софосбувира, мг |
|-------------------|---|
| < 17              | 33,75/150   |
| 17–35             | 45/200  |
| $\geq 35$         | 90/400 в день                                     |

Этот режим также рекомендуется для получавших INF ( $\pm$  рибавирин, с ингибитором протеазы ГС или без него) детей и подростков в возрасте  $\geq 3$  лет с генотипом 1 или 4. 12-недельный курс рекомендуется для пациентов без цирроза печени; 24 недели — для пациентов с компенсированным циррозом.

*Софосбувир + рибавирин.* В сентябре 2019 г. FDA одобрило софосбувир плюс рибавирин в дозах, соответствующих массе тела детей в возрасте  $\geq 3$  лет (табл. 4), ранее не получавших лечения, или ранее получавших лечение INF ( $\pm$  рибавирин) с генотипом 2 или 3, без цирроза печени или с компенсированным циррозом (класс А по Чайлд-Пью).

Таблица 4

**Дозировка рибавирина в зависимости от веса для детей в возрасте  $\geq 3$  лет**

| Масса ребенка, кг | Суточная доза рибавирина (разделенная утром и вечером), мг |
|-------------------|--|
| < 47              | 15   |
| 47–49             | 600  |
| 50–65             | 800  |
| 66–80             | 1000   |
| > 80              | 1200   |

Эта схема больше не является предпочтительной, поскольку в настоящее время пангенотипические препараты без рибавирина доступны для детей в возрасте от 3 лет.

**Профилактика.** Средств специфической профилактики ГС не разработано. Неспецифические меры профилактики ГС у детей включают предотвращение перинатального инфицирования новорожденных, использование одноразовых и стерильных многоразовых медицинских инструментов, тщательное обследование доноров крови и тестирование препаратов крови,

соблюдение правил личной гигиены, борьбу с наркоманией, ежемесячное обследование на наличие в сыворотке (плазме) крови anti-HCV IgG и RNA HCV пациентов отделений гемодиализа, гематологии и трансплантации, пребывающих в медучреждении более 1 месяца.

## САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

**1. Какой из перечисленных вирусов не вызывает развитие хронического гепатита:**

- а) HAV;
- б) HBV;
- в) HCV;
- г) HDV;
- д) HEV?

**2. Наличие в крови HBeAg свидетельствует:**

- а) о репликативном процессе;
- б) хроническом течении вирусного гепатита В;
- в) интегративном процессе.

**3. Кожный зуд при заболеваниях печени связан с повышением в крови уровня:**

- а) прямого билирубина;
- б) непрямого билирубина;
- в) желчных кислот;
- г) мочевины.

**4. Для лечения ХГС используются:**

- а) антиретровирусные препараты;
- б) противовирусные препараты прямого действия;
- в) селективные ингибиторы нейраминидазы;
- г) аналоги пуриновых нуклеозидов.

**Ответы: 1 — а, 2 — а, 3 — в, 4 — б.**

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Вирусный гепатит С у детей: ретроспективный анализ и перспективы на будущее* / Н. Д. Венцловайте [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 208–218.
2. *Еженедельный эпидемиологический бюллетень 7 октября 2022 г. – 2022.* – № 97 (40). – С. 493–512. – URL: <http://www.who.int/we> (date of access: 30.11.2024).
3. *Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 19 мар. 2019 г. № 19.* – URL: [https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/СПротокол/КП%20Диагностика%20и%20лечение%20пациентов%20\(взрослое%20население\)%20с%20хроническими%20вирусными%20гепатитами%20В%20и%20С%2019.03.2019%20№19.pdf](https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/СПротокол/КП%20Диагностика%20и%20лечение%20пациентов%20(взрослое%20население)%20с%20хроническими%20вирусными%20гепатитами%20В%20и%20С%2019.03.2019%20№19.pdf) (дата обращения: 05.11.2024).
4. *Санитарные нормы и правила «Требования к порядку выявления, организации и проведения санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на предотвращение возникновения и распространения парентеральных вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции»: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 01 мар. 2024 № 41.* – URL: [https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/text\\_tnpa/постановление\\_МЗ\\_2024\\_41.pdf](https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/text_tnpa/постановление_МЗ_2024_41.pdf) (дата обращения: 10.10.2024).
5. *Сводное руководство по стратегической информации о вирусных гепатитах: планирование и мониторинг прогресса на пути к элиминации* // ВОЗ. – 2019. – URL: [iris.who.int](http://iris.who.int) (дата обращения: 12.09.2024).
6. *Bulevirtide for patients with compensated chronic hepatitis delta: a review* / E. Degaspero, M. P. Anolli, P. Lampertico // *Liver International*. – 2022. – Vol. 43 (Suppl. 1). – P. 80–86.
7. *EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection* / M. Cornberg, [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2025. – DOI: 10.1016/j.jhep.2025.03.018 (date of access: 15.04.2025).
8. *Epidemiology of chronic hepatitis B in children: a systematic review* / X. Yang [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2021. – Vol. 40 (5). – P. 135–141.
9. *European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B* / *Journal Hepatology*. – 2009. – Vol. 50. – P. 227–242.
10. *Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV, syphilis and hepatitis B virus.* – 2022. – WHO. – 55 p. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039360> (date of access: 15.11.2024).
11. *Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021: towards ending viral hepatitis.* – 2022. – WHO. – 55 p. – URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf> (date of access: 30.04.2025).
12. *Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries* – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672> (date of access: 30.04.2024).

13. *Guidelines* for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection – WHO, 2024. – 226 p. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376353/9789240090903-eng.pdf> (date of access: 30.04.2025).
14. *Hepatitis C* virus infection in children and adolescents / G. Indolfi [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2019. Vol. 4. – P. 477–487.
15. *Immunosuppressive* therapy for autoimmune hepatitis in children / B. Maruani [et al.] // *Pediatric Drugs.* – 2023. – Vol. 25(2) – P. 95–103.
16. *Stockdale, A. J.* Hepatitis D. *Comprehensive guide to hepatitis advances* // New York : Academic Press. – 2023. – C. 281–307.
17. *The 2024* updated WHO guidelines for the prevention and management of chronic hepatitis B: Main changes and potential implications for the next major liver society clinical practice guidelines / G. L. Wong [et al.] // *Journal of Hepatology.* – 2025. – Vol. 82, Iss. 5. – P. 918–925.
18. *The global* prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis / A. J. Stockdale [et al.] // *Journal et Hepatology.* – 2020. – Vol. 73. – P. 523–532.
19. *WHO:* hepatitis – URL: <https://www.who.int/ru/health-topics/hepatitis#> (date of access: 06.11.2024).

**ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ  
ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ**

| <b>Синдром</b>                                       | <b>Изменение биохимических показателей</b>   |
|--|--|
| Цитолиз  | Повышение активности АлАТ, АсАТ, ЛДГ, сывороточного железа   |
| Холестаз   | Повышение прямого билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, 5-нуклеотидазы, холестерина в сыворотке крови, выявление желчных пигментов в моче, исчезновение стеркобилина в кале, исчезновение уробилина в моче |
| Мезенхимально-воспалительный                         | Повышение общего белка, глобулинов, бета- и гамма-глобулинов, IgA, IgG, IgM, изменение показателей осадочных коллоидных проб (увеличение тимоловой пробы)  |
| Недостаточность белково-синтетической функции печени | Снижение общего белка, альбумина, протромбинового комплекса, холинэстеразы, холестерина, фибриногена А, мочевины, глюкозы  |

**ФАЗЫ И ОСНОВНЫЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В**

| Маркеры            | Фазы ХГВ                                 |   |  |  |   |
|--------------------|--|---|--|--|---|
|                    | Иммунной толерантности                   | Иммунной реактивности                   | Иммунного контроля                                       | Поздняя иммуно-активная (реактивации)            | HBsAg-отрицательная   |
| Статус             | НВеAg(+)-хроническая инфекция            | НВеAg(+)-хронический гепатит            | НВеAg(-)-хроническая инфекция                            | НВеAg(-) – хронический гепатит                   | HBsAg-отрицательная   |
| HBsAg, МЕ/мл       | > 10 <sup>4</sup>                        | +                                       | < 10 <sup>3</sup>  | +  | Элиминация  |
| DNA HBV, МЕ/мл     | > 10 <sup>7</sup>                        | 10 <sup>5</sup> -10 <sup>7</sup>        | < 10 <sup>3</sup>  | 10 <sup>3</sup> -10 <sup>5</sup>                 | В сыворотке крови не определяется, возможно, в биоптатах печени |
| Антитела           | anti-НВе –                               | anti-НВе –                              | anti-НВе +   | anti-НВе +                                       | анти-НВс+, возможно, анти-НВс+                                  |
| АлАТ               | Н или немного повышен                    | Повышен (постоянно или периодически)    | Менее верхней границы нормы                              | Повышен (постоянно или периодически)             | Менее верхней границы нормы                                     |
| Печень, гистология | Нет/минимальное некровоспаление и фиброз | Выраженное некровоспаление и/или фиброз | Минимальное/среднее воспаление, но разные стадии фиброза | Выраженное некровоспаление и/или фиброз и цирроз | Высокий риск развития ГЦК                                       |

### КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИРРОЗА ПО CHILD-PUGH

| Клинические или лабораторные параметры   | Число баллов в зависимости от значения параметра |  |  |
|--|--|--|--|
|  | 1 балл   | 2 балла  | 3 балла  |
| Печеночная энцефалопатия   | Отсутствует                                      | Степень I–II (легкая, терапевтически контролируемая) | Степень III–IV (тяжелая, плохо контролируемая) |
| Асцит  | Отсутствует                                      | Мягкий, легко поддается лечению                      | Напряженный, плохо контролируемый              |
| Общий билирубин плазмы, мкмоль/л (мг/дл)   | < 34 (< 2)                                       | 34–50 (2–3)  | > 50 (> 3)                                     |
| Альбумин плазмы крови, г   | > 3,5  | 2,8–3,5  | < 2,8  |
| Протромбиновый индекс (ПТИ), %<br>или протромбиновое время (ПТВ), с<br>или международное нормализованное отношение (МНО) | > 60   | 40–60  | < 40   |
|  | или  | или  | или  |
|  | 1–4<br>или                                       | 4–6<br>или   | > 6<br>или                                     |
|  | < 1,70   | 1,71–2,20  | > 2,20   |

*Примечание:* класс А (Child А) — 5–6 баллов;  
класс В (Child В) — 7–9 баллов;  
класс С (Child С) — 10–15 баллов.

**ТАКТИКА ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В  
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

| HbsAg-статус матери                            | Новорожденные с массой тела > 2000 г  | Новорожденные с массой тела < 2000 г   |
|--|---|--|
| Позитивный                                     | <p>Вакцина против HBV (в первые 12 часов жизни) + HBV-специфический иммуноглобулин (в первые 12 часов жизни и не позже 7 дней с момента рождения). Далее вакцинация в 1 месяц с использованием моновалентной вакцины и по схеме в 2-3-4 месяца при использовании комбинированных вакцин или при использовании моновалентных вакцин схема:<br/>0-1-2-6 (8) месяцев</p>   |  |
|  | <p>Определение HBsAg в возрасте 3 месяцев (при положительном результате — проведение подтверждающего теста для определения DNA HBV для своевременной диагностики врожденного ГВ и назначения этиотропной терапии. Если скрининг на HBV и вакцинация проводится в один и тот же день, важно, чтобы вакцинация проводилась после взятия крови. При положительном результате DNA HBV дальнейшую вакцинацию не проводят</p> |  |
|  | <p>Контроль уровня anti-HBsA через 2 месяца после завершающей дозы вакцины.<br/>У детей, негативных по HBsAg и anti-HBsA (&lt; 10 мМЕ/мл) после первичного курса вакцинации, показано проведение повторного курса вакцинации по схеме 0-1-6 месяцев</p>   |  |
| Неизвестен (мать обследуется как можно скорее) | <p>Вакцина против HBV (в первые 12 часов жизни) + HBV-специфический иммуноглобулин при выявлении HBsAg у матери (не позднее 7 дня с момента рождения ребенка)</p>   | <p>Вакцина против HBV (в первые 12 часов жизни) + Н HBV-специфический иммуноглобулин (в первые 12 часов жизни)</p> |
|  | <p>Дальнейшее решение вопроса о схеме вакцинации по результатам исследования HBsAg-статуса матери (до получения результата клиническое ведение ребенка так, как если бы мать была HBsAg позитивной)</p>   |  |

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОНИТОРИНГУ И МЕДИЦИНСКОМУ ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С ГЕПАТИТОМ С

| Рекомендации  | Уровень доказательности |
|---|-------------------------|
| Рутинные биохимические анализы печени при первоначальном диагнозе и, по крайней мере, ежегодно после этого рекомендуются для оценки прогрессирования заболевания  | I, C                    |
| Для предотвращения этих инфекций детям с ХГС, не имеющим иммунитета к HBV и/или HAV, рекомендуются соответствующие прививки   | I, C                    |
| Всем детям с ХГС рекомендуется оценка тяжести заболевания с помощью рутинных лабораторных анализов и физикального обследования, а также использование новых неинвазивных методов (например, эластографии, визуализации или сывороточных маркеров фиброза)                         | I, B                    |
| Дети с циррозом печени должны подвергаться наблюдению за гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) и эндоскопическому наблюдению за варикозом в соответствии со стандартными рекомендациями  | I, B                    |
| Гепатотоксические препараты следует использовать с осторожностью у детей с ХГС после оценки потенциальных рисков и преимуществ лечения. Использование кортикостероидов, цитотоксической химиотерапии и/или терапевтических доз ацетаминофена не противопоказано детям с ХГС       | II, C                   |
| Трансплантация паренхиматозных органов и трансплантация костного мозга не противопоказаны детям с ХГС   | II, C                   |
| Подросткам с ХГС и их семьям рекомендуется предварительное руководство о потенциальном риске этанола для прогрессирования заболевания печени. Воздержание от алкоголя и меры по содействию прекращению употребления алкоголя, когда это уместно, рекомендуются для всех лиц с ХГС | I, C                    |

**ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ HCV У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ  
БЕЗ ЦИРРОЗА ИЛИ С КОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ  
(КЛАСС А ПО ЧАЙЛД-ПЬЮ)**

| <b>Рекомендации</b>  | <b>Длительность<br/>терапии</b> | <b>Уровень<br/>доказатель-<br/>ности</b> |
|--|---------------------------------|--|
| Комбинация глекапревира/пибрентасвира для детей в возрасте $\geq 3$ лет с любым генотипом <sup>1</sup> | 8 недель                        | I B                                      |
| Комбинация софосбувира/велпатасвира для детей $\geq 3$ лет с любым генотипом                           | 12 недель                       | I B                                      |
| Комбинация ледипасвира/софосбувира для детей в возрасте $\geq 3$ лет с генотипом 1, 4, 5 или 6         | 12 недель                       | I B                                      |

*Примечание.* <sup>1</sup>Более длительная терапия (например, 16 недель) может потребоваться для пациентов с генотипом 3 интерферона

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ,  
ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО  
ДЕЙСТВИЯ, БЕЗ ЦИРРОЗА ИЛИ С КОМПЕНСИРОВАННЫМ  
ЦИРРОЗОМ (КЛАСС А ПО ЧАЙЛД-ПЬЮ)**

| Рекомендации   | Длительность терапии | Уровень доказательности |
|--|----------------------|-------------------------|
| <b>Генотип 1, 2, 4, 5 или 6:</b> ежедневная комбинация глекапревира (300 мг)/пибрентасвира (120 мг) с фиксированными дозами для подростков в возрасте $\geq 12$ лет или с массой тела $\geq 45$ кг, ранее получавших лечение на основе INF ( $\pm$ рибавирин) и/или софосбувир, но без воздействия ингибиторов протеазы (ИП) NS3/4A или NS5A, без цирроза печени | 8 недель             | IC                      |
| <b>Генотип 1, 2, 4, 5 или 6:</b> комбинация глекапревира/пибрентасвира с предварительным применением схемы на основе INF ( $\pm$ рибавирин) и/или софосбувиром, но без воздействия ИП NS3/4A или NS5A при компенсированном циррозе   | 12 недель            | IC                      |
| <b>Генотип 3:</b> комбинация глекапревира/пибрентасвира с предшествующим применением схемы на основе INF ( $\pm$ рибавирин) и/или софосбувиром, но без воздействия ИП NS3/4A или NS5A, без цирроза или при компенсированном циррозе  | 16 недель            | IC                      |
| <b>Генотип 1–6:</b> комбинация глекапревира/пибрентасвира с предшествующим воздействием ИП NS3/4A, но без воздействия ингибитора NS5A, без цирроза печени или с компенсированным циррозом  | 12 недель            | IC                      |
| <b>Генотип 1–6:</b> комбинация глекапревира/пибрентасвира с предшествующим воздействием ингибитора NS5A, но без воздействия ИП NS3/4A, без цирроза печени или с компенсированным циррозом  | 16 недель            | IC                      |
| <b>Генотипы 1–6:</b> комбинация софосбувира/велпатасвира с предварительным применением схемы на основе INF ( $\pm$ рибавирин) и/или софосбувиром, но без воздействия ИП NS3/4A или NS5A, без цирроза или с компенсированным циррозом   | 12 недель            | IC                      |
| <b>Генотипы 1-6:</b> Комбинация софосбувира/велпатасвира с рибавирином в зависимости от массы тела с предварительным применением схемы на основе INF ( $\pm$ рибавирин) и/или софосбувиром, но без воздействия ИП NS3/4A или NS5A при декомпенсированном циррозе   | 12 недель            | IC                      |
| <b>Генотип 1:</b> комбинация ледипасвира/софосбувира для детей и подростков в возрасте $\geq 3$ лет, ранее получавших INF ( $\pm$ рибавирин), плюс схема лечения ИП HCV, без цирроза печени  | 12 недель            | IC                      |

| Рекомендации  | Длительность терапии | Уровень доказательности |
|---|----------------------|-------------------------|
| <b>Генотип 1:</b> комбинация ледипасвира/софосбувира для детей и подростков в возрасте $\geq 3$ лет, ранее получавших INF ( $\pm$ рибавирин), плюс схема лечения ИП HCV, без цирроза печени         | 12 недель            | IC                      |
| <b>Генотип 1:</b> комбинация ледипасвира/софосбувира для детей и подростков в возрасте $\geq 3$ лет, ранее получавших INF ( $\pm$ рибавирин) плюс схема лечения ИП HCV, с компенсированным циррозом | 24 недели            | IC                      |

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |    |
|--|----|
| Список сокращений .....                            | 3  |
| Мотивационная характеристика темы .....            | 4  |
| Введение .....                                     | 6  |
| Клиническая классификация вирусных гепатитов ..... | 7  |
| Гепатит А .....                                    | 8  |
| Гепатит Е.....                                     | 14 |
| Гепатит В.....                                     | 17 |
| Гепатит D .....                                    | 45 |
| Гепатит С.....                                     | 48 |
| Самоконтроль усвоения темы.....                    | 59 |
| Список использованной литературы.....              | 60 |
| Приложение 1 .....                                 | 62 |
| Приложение 2 .....                                 | 63 |
| Приложение 3 .....                                 | 64 |
| Приложение 4.....                                  | 65 |
| Приложение 5 .....                                 | 66 |
| Приложение 6.....                                  | 67 |
| Приложение 7.....                                  | 68 |

Учебное издание

**Романова** Оксана Николаевна  
**Артёмчик** Татьяна Андреевна  
**Манкевич** Римма Николаевна и др.

## **ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск **О. Н. Романова**  
Редактор **О. П. Головницкая**  
Компьютерная верстка **А. В. Янушкевич**

Подписано в печать 30.07.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA Special».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 4,18. Уч.-изд. л. 3,84. Тираж 55 экз. Заказ 539.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.