Клинические рекомендации – Хронический гепатит В (ХГВ) у детей – 2025-2026-2027 (08.07.2025) – Утверждены Минздравом РФ

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: B18.1

Год утверждения (частота пересмотра): 2025

Пересмотр не позднее: 2027

ID: 923_1

Возрастная категория: Дети

Специальность:

Разработчик клинической рекомендации: Международная общественная организация "Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням"

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России

По состоянию на 08.07.2025 на сайте МЗ РФ

Официально применяется с 01.01.2025 в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 17.11.2021 N 1968

Список сокращений

ANA – антинуклеарные антитела

ASMA – антитела к гладким мышцам

ALKM-1 – антитела к микросомам-1 печени и почек

HBcAg – Ядерный антиген вируса гепатита В

HBeAg – Конформационно измененный ядерный антиген вируса гепатита В

HBsAg – Поверхностный антиген вируса гепатита В

HBV – Вирус гепатита В

HBxAg – х-антиген вируса гепатита В

HDV – Вирус гепатита D

Ig M, G – Иммуноглобулины класса M, G

METAVIR – шкала для оценки тяжести и степени активности печеночного фиброза

RT-PCR – полимеразная цепная реакция в реальном времени, позволяющая определить вирусную нагрузку методом амплификации

YMDD – мутация в участке генома ГВ на фоне терапии НИОТ

АД – Артериальное давление

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

Анти-HBe – Антитела к HBe-антигену

Анти-HBs – Антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В

Анти-HDV – Антитела к вирусу гепатита D

Анти-HBc – Антитела к ядерному антигену вируса гепатита В

АСТ – Аспартатаминотрансфераза

АФП – альфа-фетопротеин

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГВ – Гепатит В

ГГТП – Гаммаглютаминтранспептидаза

ДВС – Диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДЖВП – Дискинезия желчевыводящих путей

ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖВП – Желчевыводящие пути

ИВЛ – Искусственная вентиляция легких

ИТШ – Инфекционно-токсический шок

ИФА – Иммуноферментный анализ

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

ИНФ-α 2b – Интерферон альфа-2b**
кзкДНК – Ковалентно замкнутая кольцевая ДНК
МО – Медицинская организация
МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации
МКБ-10 – Международная классификация болезней, травм, и состояний, влияющих на здоровье 10-го пересмотра
МНО – международное нормализованное отношение
НИОТ – нуклеозиды и нуклеотиды – ингибиторы обратной транскриптазы
ОКАК – Общий клинический анализ крови
ОКАМ – Общий клинический анализ мочи
ОАРИТ – Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии
ОГВ – Острый гепатит В
ОПН – Острая печеночная недостаточность
ПВТ – противовирусная терапия
ПТИ – протромбиновый индекс
ПЦР – Полимеразная цепная реакция
ркДНК – Релаксированная кольцевая двухцепочечная ДНК
СЗФО – Северо-Западный федеральный округ
СКД – Средняя курсовая доза
СОЭ – Скорость оседания эритроцитов
ССД – Средняя суточная доза
ФЗ – Федеральный закон
ХГВ – Хронический гепатит В
ХЛИА – Хемилюминесцентный иммунный анализ
ЧД – Частота дыхания
ЧСС – Частота сердечных сокращений
ЩФ – Щелочная фосфатаза

Термины и определения

Доказательная медицина – надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента.

Заболевание – возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма.

Инструментальная диагностика – диагностика с использованием для обследования больного различных приборов, аппаратов и инструментов.

Исходы заболеваний – медицинские и биологические последствия заболевания.

Качество медицинской помощи – совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата.

Клинические рекомендации – документ, основанный на доказанном клиническом опыте, описывающий действия врача по диагностике, лечению, реабилитации и профилактике заболеваний, помогающий ему принимать правильные клинические решения.

Клиническая ситуация – случай, требующий регламентации медицинской помощи вне зависимости от заболевания или синдрома.

Лабораторная диагностика – совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специального оборудования.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

Медицинское вмешательство – выполняемые медицинским работником по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, исследовательскую, диагностическую, лечебную, реабилитационную направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности.

Уровень достоверности доказательств – отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций – отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Хронический гепатит В (ХГВ) – инфекционно-воспалительное заболевание печени длительностью более 6-ти месяцев, в основе которого лежит некроз с лимфомоноцитарной инфильтрацией печеночных долек и портальных трактов, вызываемое ДНК-содержащим вирусом гепатита В (Hepatitis B virus – HBV), с парентеральным и гемоконтактным механизмом инфицирования и естественными и искусственными путями передачи [1, 2, 3, 4]. Заболевание отличается клиническим полиморфизмом, особенностями течения и исходами: от латентных форм без клинических проявлений до высокоактивных (агрессивных). На поздних стадиях ассоциировано с формированием цирроза печени и/или гепатоцеллюлярной карциномы, может оставаться без изменений или регрессировать под влиянием терапии или спонтанно. Гепатит В при хроническом течении протекает как системная инфекция [1, 2, 3, 4, 5, 7].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология. Возбудитель ХГВ – вирус гепатита В – мелкий ДНК – содержащий вирус, относящийся к семейству Hepadnaviridae, роду Orthohepadnaviridae. HBV характеризуется высокой ткане- и видоспецифичностью, уникальной организацией генома и механизма репликации [6, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Вирион HBV (вирус вне клетки хозяина) – частица диаметром 42-45 нм, состоящая из липопротеидной оболочки (суперкапсид), внутренней оболочки (капсид) и нуклеопротеида (ДНК) [1, 8, 10, 12, 13]. Суперкапсид представляет собой липидную мембрану, в которую встроены белки антигена наружной оболочки – HBsAg (от "Hepatitis B surface Antigen", в переводе с английского "поверхностный антиген вируса гепатита В"). В исторических источниках можно встретить упоминание HBsAg, как "австралийского антигена". "Австралийским" антиген назван его первооткрывателем B.S. Blumberg, так как впервые был обнаружен в крови туземцев Австралии. Помимо HBsAg, суперкапсид содержит pre-S1 и pre-S2 протеины [1, 8, 9, 10, 12, 13]. Капсид (нуклеокапсид) имеет форму многогранника (икосаэдра) размером 28 нм. В состав капсида входит HBcoreAg/HBcAg (от Hepatitis B core Antigen, в переводе с английского "основной/сердцевинный/ядерный антиген вируса гепатита В"), его субъединица HBeAg (трансформированный HBcAg), HBxAg. Внутри капсида содержатся ферменты – ДНК-полимераза, обратная транскриптаза и нуклепротеид – генетический материал вируса. Геном HBV имеет нетипичное строение и представляет собой релаксированную кольцевую частично-двухцепочечную ДНК [1, 8, 10, 12, 13].

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

ДНК HBV имеет 4 открытые рамки считывания, кодирующие 7 белков:
- ген P (полимераза): Pol/RT HBV, – полимераза, обратная транскриптаза;
- ген S (поверхностный): pre-S1, pre-S2, HBsAg;
- ген C (ядерный): HBcAg, HbeAg;
- ген X: HBxAg [10, 12, 13].

Антигены вируса и соответствующие им антитела отражают стадию инфекционного процесса (подробнее см. в разделе "Диагностика"). Каждый из белков HBV имеет свою функцию и играет роль в жизненном цикле вируса. HBsAg совместно с pre-S1 и pre-S2-белками ответственны за интеграцию вируса в гепатоциты. HBcAg обладает высокой иммуногенностью, с которой связан адекватный иммунный ответ организма. HBcAg можно обнаружить только в гепатоцитах. В периферической крови циркулирует трансформированный вариант HBcAg-HbeAg, являющийся маркером активной репликации вируса и высокой ДНК-полимеразной активности. HBxAg активирует экспрессию всех вирусных генов и усиливает синтез вирусных протеинов [1, 8, 9, 10, 12, 13].

Исследования последних лет демонстрируют особую роль HBxAg в развитии эпигенетических мутаций и онкогенезе (формировании гепатоцеллюлярной карциномы) [11, 14, 15, 16]. Мутации, происходящие в отдельных участках гена, особенно, ответственных за pre-S-pre-S1 и pre-C зоны, приводят к образованию новых мутантных штаммов вируса [10, 17].

Наиболее консервативной антигенной детерминантой, является а-детерминанта (HBsAg), мутации в которой приводят к ускользанию от вакцины [18, 19, 20, 21, 22].

К настоящему времени описано 10 генотипов HBV (A-J), различие в нуклеотидных последовательностях между разными которыми составляет около 8%. Наиболее хорошо изученными являются варианты A-D [10, 17, 23].

Генотипы имеют филогенетически сложившееся географическое распределение (таб. 1). Различия между ними имеют клиническую значимость – оказывают влияние на эффективность проводимой терапии, частоту формирования хронической инфекции, тяжесть заболевания и пр. [11, 12, 13, 24]. К настоящему времени клиническая роль генотипов HBV изучена недостаточно, работы в этом направлении ведутся по всему миру. В нашей стране наиболее часто встречается генотип D [25].

Таблица 1. Географическое распространение различных генотипов HBV [17, 25]

Генотип	Географическое распространение
A	США, Африка, Индия, Европа
B	Китай, Индонезия, Вьетнам
C	Азия, Корея, Китай, Вьетнам, Япония, Тайвань, Вьетнам, Полинезия, Австралия, США
D	Россия, Средиземноморье, Средний Восток, Индия, США
E	Африка
F	Южная и Центральная Америка, Полинезия
G	Европа
H	Мексика, Никарагуа
I	Южный Китай, Вьетнам, Лаос, Индия
J	Единичные изоляты в Японии, Малайзии (Борнео)

Вирус чрезвычайно устойчив во внешней среде и жизнеспособен при комнатной температуре в течение 3-х месяцев, при замораживании – 15-20 лет, в бытовом холодильнике сохраняется до 1 года, при прогревании до 60 °С – 4 часа. Не чувствителен к лиофилизации, ультрафиолетовому облучению, эфиру, низким концентрациям хлорсодержащих веществ и формалина. Гибель вируса при автоклавировании происходит через 45 минут, при стерилизации в сухожаровом шкафу –

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

через 60 минут. Раствор 1-2% хлорамина инактивирует вирус через 2 ч, а 1,5% раствор формалина – через 7 суток [1, 2, 3, 5, 6, 2].

Патогенез. После попадания в организм человека (инфицирования), HBV гематогенно проникает в печень. HBsAg обладает высоким сродством к рецепторам, расположенным на поверхности гепатоцитов – их взаимодействие обеспечивает проникновение вируса в клетку [1, 26]. Впоследствии вирус освобождается от оболочки, и в виде релаксированной кольцевой двухцепочечной ДНК (ркДНК) попадает в ядро гепатоцита. В нуклеоплазме ркДНК трансформируется в ковалентно замкнутую кольцевую ДНК (кзкДНК), обволакивается гистоновыми и негистоновыми белками, формируя структуру "бусин на нитке" [1, 10, 11, 12, 27]. КзкДНК – матрица транскрипции HBV, она является непосредственной причиной хронической инфекции и персистенции вируса. Внутри ядра гепатоцита она находится в виде мини-хромосомы. Поддержание кзкДНК необходимо для сохранения вируса. Далее при помощи полимеразы на матрице прегеномной РНК синтезируется новая ркДНК [9, 11, 12, 87, 28, 29, 30].

HBV не обладает цитотоксичностью. Избыток синтезированных HBsAg и HBeAg поступает в кровь, а сборка вируса заканчивается презентацией HBcAg и HBeAg на мембране гепатоцита, в результате чего происходит "узнавание" их иммуноцитами. Вследствие взаимодействия вируса и иммунной системы макроорганизма происходит активация различных звеньев этой системы (Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, цитокинов, где ведущая роль принадлежит Т-клеточному ответу) [18, 21, 27, 31, 32]. Цитолиз гепатоцитов, элиминация вируса и исход ГВ зависят от иммунного ответа организма: продукции эндогенного интерферона, реакции естественных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов, антителозависимых киллеров, макрофагов и антител на антигены HBV, печеночно-специфического липопротеина и ряда измененных тканевых структур печени. Следствием этого является развитие некробиотических и воспалительных изменений в паренхиме печени. В результате патологических изменений в печеночной ткани возникают цитолитический, мезенхимально-воспалительный и холестатический синдромы с определенными клиническими и лабораторными проявлениями. Т-клетки оказывают как прямое цитолитическое действие, так и непрямой противовирусный эффект посредством экспрессии антивирусных цитокинов (интерферонов) и активации В-клеток, продуцирующих нейтрализующие антитела, которые предотвращают распространение вируса. Поражение клеток происходит по иммуноопосредованному механизму. Течение и исход болезни зависит от многих факторов, в том числе и от характера и степени выраженности иммунного ответа, возраста, генетической детерминированности, особенностей самого вируса. При адекватном иммунном ответе будет наблюдаться тяжелое течение болезни, но в результате достигается элиминация вируса. При гипериммунном ответе возможен запуск аутоиммунных процессов. Слабый же иммунный ответ обуславливает низкую активность заболевания, течение гепатита будет легким или даже стертым. Однако, при таких стертых и легких формах значительно выше вероятность формирования хронического гепатита [8, 9, 18, 21, 32].

Интеграция генома HBV в геном гепатоцита является одним из механизмов, обусловливающих развитие персистирующих (ациклических) форм течения ГВ и первичной гепатоцеллюлярной карциномы. Гуморальный ответ заключается в накоплении специфических антител (анти-HBc, анти-HBe, анти-HBs) и связывании ими соответствующих антигенов, в результате свободная циркуляция антигенов в крови прекращается [9, 11, 12].

ХГВ развивается у 80-90% младенцев, инфицированных в перинатальный период, у 30-60% детей, инфицированных в возрасте до 6 лет, и менее 5% случаев наблюдается среди здоровых в других отношениях взрослых [33, 34, 35, 36].

Иммунный ответ генетически детерминирован и связан с антигенами гистосовместимости (HLA). У больных с гипериммунным ответом в крови чаще всего выявляются антигены B8, A1-B8, а при замедленном или ослабленном – B7, B18, B35 [37]. Последние исследования указывают на новый антивирусный ген INTS10 (хромосомная локализация 8p21.3), подавляющий репликацию HBV в клетках печени с помощью интерферон-зависимого регуляторного фактора 3-го типа и

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

способствующем элиминации вируса из организма [37, 38].

Доказана возможность внепеченочной репликации вируса в клетках крови, костного мозга, селезенки, лимфатических узлов. Это позволяет HBV "ускользать" от иммунного надзора, т.к. лимфоциты и моноциты не контролируются иммуноцитами. Другими путями персистенции вируса и хронизации процесса являются способность вируса интегрировать свой генетический аппарат в геном гепатоцита и способность к мутациям. Описаны мутации в различных областях генома HBV, приводящие к образованию вирусов, резистентных к терапии (precore-мутант, YMDD-мутант) или не нейтрализующихся антителами, вырабатывающимися в ответ на введение используемых в настоящее время коммерческих вакцин [1, 9, 21, 27, 31].

Недосягаемость вируса – одна из причин хронического течения инфекции. Мутантные "вакцинускользающие" штаммы вируса – одна из основных причин заболеваемости ГВ в группе привитых детей [6, 9, 23, 26, 30].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ГВ относится к антропонозным инфекциям. Источником инфицирования всегда является человек – больной различными формами гепатита В (острыми (больной заразен с середины инкубационного периода вплоть до полной санации организма от вируса) и хроническими). Особую опасность представляют больные бессимптомными формами гепатита В, а все варианты манифестной хронической инфекции могут представлять пожизненную опасность как источник заражения [9, 16, 39, 40]. Механизм передачи – парентеральный (гемоконтактный). Инфицирование может происходить как естественными, так и искусственными путями. К естественным путям относятся половой, бытовой (гемоконтактный), перинатальный. Заражение происходит при контакте с кровью, ее продуктами, спермой, слюной, вагинальными выделениям от лиц с выраженными и невыраженными формами острого и хронического гепатита В, носителей HBsAg при бытовых микротравмах (маникюр, причесывание у парикмахера острыми гребешками, бритье чужим бритвенным прибором и т.п.), при половых контактах [1, 3, 5, 6, 7, 9, 41, 42].

Среди детей наиболее часто реализуется перинатальный путь – инфицирование плода и новорожденного во время беременности и родов [1, 9, 12, 33, 35, 43]. Исследования показали, что у новорожденных от матерей позитивных по HBsAg и HBeAg, риск заражения выше (70-100% по данным исследователей в Азии и 40% по данным африканских исследователей), по сравнению с теми детьми, чьи матери позитивны только по HBsAg (5-30% в Азии и 5% в Африке) [39]. Наибольший риск инфицирования детей от матерей с высоким показателем репликации вируса и биохимической активностью [44]. Ряд авторов указывают на то, что кесарево сечение снижает риск передачи HBV в перинатальный период от HBsAg-позитивных матерей [9]. Грудное молоко не является фактором риска передачи инфекции [31].

У детей старшего возраста и взрослых основными путями инфицирования являются медицинские и немедицинские манипуляции, сопровождающиеся повреждением кожи и слизистых оболочек. Заражение HBV при переливании инфицированной крови и ее компонентов, проведении инструментальных обследований в медицинских учреждениях возможно, но оно регистрируется сегодня крайне редко. Ведущими путями передачи вируса являются немедицинские – инфицирование через поврежденную кожу и слизистые оболочки при внутривенном введении наркотиков, татуаже, пирсинге, ритуальных обрядах, косметических, маникюрных, педикюрных и других процедурах с использованием контаминированных инструментов [1, 12, 31, 39, 41].

Инвазивность HBV в 500-1000 раз выше, чем у ВИЧ, для инфицирования достаточно 0,0005 мл крови [8]. Вирус способен выживать вне организма человека, сохраняя вирулентность, минимум 7 дней. Инкубационный период составляет в среднем 75 дней, с колебаниями от 30 до 180 дней [3, 8, 9, 12]. Эпидемическую опасность представляют больные ОГВ с конца инкубации и

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

до полного периода выздоровления, а при хроническом течении этот срок не ограничен. По оценкам ВОЗ, о наличии у них ХГВ знают лишь примерно 10% инфицированных людей в мире. Этот факт вызывает большую настороженность, т.к. лица, живущие с гепатитом В, не имея информации о своей заразности, представляют собой большую угрозу будучи "скрытым" резервуаром инфекции [41, 45].

В июне 2021 года ВОЗ опубликовала "Временное руководство для стран по валидации программы элиминации вирусных гепатитов", по данным которого, в 2019 году количество людей, живущих с ГВ в мире составило порядка 296 миллионов, другими словами, 3,8% населения земного шара инфицированы HBV [45].

Заболеваемость значительно колеблется в различных регионах. Так, в Африканском (82 миллиона человек) и западной части Тихоокеанского регионов (116 миллионов человек) около 6,7% населения живут с HBV-инфекцией. В Юго-Восточной Азии инфицировано около 60 миллионов человек. В то же время, в Европейском и Американском регионах показатели значительно ниже – 15 миллионов и 5 миллионов соответственно [43]. Большинство пациентов в странах с высокой распространенностью HBV были инфицированы перинатальным путем, еще до внедрения программ вакцинопрофилактики гепатита В [45]. Таким образом, в будущем можно ожидать существенного снижения распространенности HBV-инфекции. На сегодняшний день уже достигнуты большие успехи – согласно последним оценкам ВОЗ, доля детей в возрасте до пяти лет, инфицированных HBV, сократилась до 0,9% (2019 г.), тогда как до начала эпохи вакцинации (1980 – начало 2000-х гг.), этот показатель составлял 4,7% [41, 45]. В то же время, несмотря на наличие высокоэффективной вакцины, ежегодно в мире инфицируются около 1,5 миллионов человек [45].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

B18.1 – Хронический гепатит В без дельта-агента

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.5.1. По стадиям патологического процесса при естественном течении HBV-инфекции (выделяют 5 фаз):

- HBeAg-положительная хроническая HBV-инфекция
- HBeAg-положительный хронический гепатит В
- HBeAg-негативная хроническая HBV-инфекция
- HBeAg-негативный хронический гепатит В
- HBsAg-негативная HBV-инфекция (оккультный гепатит В)

Данная классификация принята в 2017 г. Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL), поскольку ранее использовавшиеся названия фаз не подтверждены иммунологическими данными и не являются определяющими в решении вопроса о показаниях к противовирусной терапии. Предложенная новая формулировка диагноза основана на описании двух основных характеристик хронизации: инфекция/гепатит [3, 5, 6, 7, 9, 12, 46].

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

Таблица 2 – Классификация фаз патологического процесса у больных с хронической HBV-инфекцией

Маркеры	Фазы процесса/прежнее название фазы				
	HBeAg – положительная, хроническая HBV-инфекция/иммунотолерантная фаза	HBeAg – положительный хронический ГВ/фаза иммунной реактивности	HBeAg – негативная хроническая HBV-инфекция неактивного носительства	HBeAg – негативный хронический ГВ/фаза реактивации	HBeAg – негативная латентная (оккультный ГВ)
HBeAg	+	+	-	-	-
Антн-HBe	-	-	+	+	-
ДНК HBV	+++	++	+	++	+
АЛТ	N	> N	N	> N	N/> N
HBeAg/	+/-	+/-	+/-	+/-	– / ±
антн-HBs					
Анти-HBc	+	+	+	+	+

В случае хронического течения по типу гепатита заболевание оценивается по уровню вирусологической, биохимической активности, по наличию осложнений и степени выраженности фиброза [2, 3, 5, 6, 7, 9, 12, 47]:

1.5.2. По фазам репликативной активности инфекционного процесса:
- репликативная
- интегративная

1.5.3. По активности цитолитического синдрома:
- без цитолитической активности
- низкая цитолитическая активность
- умеренная цитолитическая активность
- высокая цитолитическая активность

1.5.4. По стадиям фиброза:
- F0 – без фиброза
- F1 – слабовыраженный фиброз
- F2 – умеренный фиброз
- F3 – выраженный фиброз
- F4 – цирроз печени

В Приложении Г1 представлена таблица стадий фиброза печени по шкале METAVIR, в Приложении Г2 – оценка цирроза по Child-Pugh, в Приложениях Г3, Г4 – расчеты индекса фиброза APRI и FIB-4.

1.5.5. По наличию осложнений:
- без осложнений
- с наличием осложнений

Общепринятым является оценка репликативной, вирусной активности по уровню вирусной нагрузки (ВН), которая подразделяется на: "низкую" (до 200 МЕ/мл) и "высокую" (более 20000 МЕ/мл). Допустимо выделение "умеренной" ВН, под которой подразумевается количество ДНК

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

HBV от 2000 МЕ/мл до 20000 МЕ/мл [2, 6, 7, 9, 12].

Активность цитолитического синдрома оценивается по кратности превышения верхней границы нормы (ВГН) показателей АЛТ и АСТ – минимальная – в 1,5-2 раза выше нормы; низкая – в 2-5 раз; умеренная в 5-10 раз; выраженная (высокая) – более чем в 10 раз выше ВГН [3, 5, 6, 7].

Примеры формулировки диагноза:

Предварительный диагноз (впервые выявленное заболевание – случай подозрительный на ХГВ/вероятный случай ХГВ): Хронический гепатит В (ИФА крови – HBsAg положительно, анти-HBc положительно);

Клинический диагноз (подтвержденный случай ХГВ): HBeAg-позитивный хронический гепатит В (HBsAg положительно, HBeAg положительно, ДНК HBV положительно), высокая вирусная нагрузка, умеренная степень активности, стадия фиброза F1 по METAVIR.

Заключительный (окончательный клинический) диагноз ХГВ: В18.1 HBeAg-позитивный хронический гепатит В (HBsAg положительно, HBeAg положительно, ДНК HBV положительно), высокая ВН, высокая степень активности. Осложнение: Цирроз печени, класс В по Child-Pugh. Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода II степени.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина ХГВ весьма вариабельна от бессимптомного носительства до тяжелых холестатических форм с развитием цирроза и фиброза печени и зависит от фазы патологического процесса, как уже было сказано выше. Однако у большинства детей с перинатальным инфицированием HBV-инфекция протекает малосимптомно. Гепатомегалия может быть единственным клиническим проявлением болезни. Желтушность кожных покровов и слизистых оболочек чаще умеренные и непродолжительные (повышение уровня билирубина до 2-6 норм). Гиперферментемия может быть от умеренной до выраженной (уровень АЛТ от 4-5 до 10-25 ВГН). Однако темпы развития фиброза значительно ниже, чем у взрослых, раннее прогрессирование фиброза регистрируется достаточно редко (1-2,5%), причем, как правило это выявляется у детей, имеющих другие компрометирующие заболевания, в том числе и печени. У детей также могут развиваться "внепеченочные признаки" заболевания: кожные проявления (телеангиэктазии, пальмарная эритема), поражения других органов и систем, но они регистрируются существенно реже, чем у взрослых. Наиболее частым внепеченочным проявлением ХГВ у детей являются поражение почек (гломерулонефрит) [3, 5, 7, 12, 46].

Течение и исходы заболевания печени, вызванного HBV, во многом определены взаимоотношениями иммунной системы организма человека и вируса. Как отмечено выше, сегодня выделяют 5 фаз, не обязательно последовательно сменяющих друг друга, отличающихся присутствием тех или иных серологических маркеров и показателей биохимического анализа крови (HBeAg, HBV DNA, АЛТ) [5, 6, 31]. Ниже приводится более подробная их характеристика.

- Фаза 1. HBeAg-положительная хроническая HBV-инфекция – типична для лиц, инфицированных перинатально, и ассоциируется с выявлением HBV при сохранной специфической функции Т-клеток, по крайней мере, до зрелого возраста. Маркеры данной фазы:
- наличие в сыворотке крови HBeAg;
- очень высокий уровень ДНК HBV;
- стабильно нормальный уровень АЛТ (< 40 Ei/л);
- минимальные некровоспалительные изменения в ткани печени;
- отсутствие или медленное прогрессирование фиброза;
- высокий уровень интеграции ДНК HBV и клональной экспансии гепатоцитов (это свидетельствует о возможном начале гепатоканцерогенеза уже в этой фазе инфекции).

В этой фазе очень низка частота спонтанной элиминации HBeAg. Пациенты значительно

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

инфекциозны из-за высокого уровня ДНК HBV. Особенностью детского возраста является длительность сохранения этой фазы в течение многих лет, до десятилетий [12, 31, 48].

- Фаза 2. HBeAg-положительный хронический гепатит В – характеризуется:
- наличием HBeAg в сыворотке крови;
- высоким уровнем ДНК HBV;
- повышенным уровнем АЛТ;
- умеренным или тяжелым воспалительным процессом в печени;
- ускоренным прогрессированием фиброза.

Эта фаза может наступить через несколько лет после первой фазы и чаще и/или быстрее возникает у лиц, инфицированных в зрелом возрасте. Результат ее различен: большинство пациентов могут достичь сероконверсии HBeAg на анти-HBe и подавления ДНК HBV с переходом в фазу HBeAg-негативной инфекции; у других пациентов контроль репликации HBV может отсутствовать, и процесс будет прогрессировать до HBeAg-негативной фазы ХГВ в течение многих лет [12, 31].

- Фаза 3. HBeAg-негативная хроническая HBV-инфекция характеризуется:
- отсутствием HBeAg в сыворотке крови;
- наличием анти-HBe
- неопределяемым или низким (< 2000 МЕ/мл) уровнем ДНК HBV;
- нормальным уровнем АЛТ.

Частота регистрации этой фазы в детском возрасте может достигать 50%. Однако у некоторые пациенты могут иметь ВН выше 2000 МЕ/мл (но обычно < 20 000 МЕ/мл), с устойчиво нормальным уровнем АЛТ, минимальной печеночно-воспалительной активностью и незначительным фиброзом. Эти пациенты, если у них сохраняется данная фаза, имеют низкий риск прогрессирования до цирроза или ГЦК, но может произойти прогрессирование до ХГВ, что обычно наблюдается у HBeAg-негативных пациентов. Исчезновение HBsAg и/или его сероконверсия на анти-HBs могут происходить спонтанно (1% случаев в год). Как правило, у таких пациентов отмечается низкий (< 1000 МЕ/мл) уровень HBsAg в сыворотке крови [12, 31, 49].

- Фаза 4. HBeAg-негативный хронический гепатит В – характеризуется:
- отсутствием HBeAg в сыворотке крови;
- наличием анти-HBe;
- постоянным или изменяющимся, умеренным или высоким уровнем ДНК HBV в сыворотке крови (чаще более низкий, чем у HBeAg-позитивных пациентов);
- периодически или постоянно повышенным уровнем АЛТ;
- некровоспалением и фиброзом по данным гистологического исследования ткани печени.

У большинства этих пациентов имеются мутации HBV в предъядерной (pre-core) и/или в ядерной (core) промоторных областях ядра, что исключает или сводит к минимуму экспрессию HBeAg. Эта фаза связана с низкой частотой спонтанной ремиссии заболевания [12, 31].

- Фаза 5. HBsAg-негативная фаза (оккультная HBV-инфекция), характеризуется:
- отрицательным HBsAg в сыворотке крови (иногда отсутствие HBsAg может быть связано с чувствительностью анализа, используемого для его обнаружения);
- положительными антителами к HBcAg (анти-HBc) с или без обнаруживаемых антител к HBsAg (анти-HBs);
- нормальным уровнем АЛТ;
- низким, либо неопределяемым уровнем ДНК HBV в сыворотке крови;
- ДНК гепатита В (кзкДНК) часто можно обнаружить в печени.

Об истинно латентной HBV-инфекции можно говорить лишь при отсутствии HBsAg в сыворотке при определении его лабораторными методами с чувствительностью не ниже 0,01

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

МЕ/мл. Клиническое значение латентной инфекции пока окончательно не определено, у детей регистрируются единичные случаи оккультного гепатита. Изучается онкогенный потенциал данного варианта, его роль в прогрессии заболевания у больных с поражением печени другой этиологии (ВГС, алкоголь и т.д.), а также возможность передачи вируса при переливании крови или органном донорстве [9-13, 22, 30, 45].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления заболевания/состояния.

Окончательный диагноз острого и хронического гепатита В устанавливается при комплексном учете эпидемиологических, клинических, биохимических и серологических данных. Для постановки диагноза следует выявлять специфические серологические маркеры инфицирования ВГВ (HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HBc, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe) и ДНК ВГВ.

В качестве скринингового обследования используется выявление поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в крови пациента, вне зависимости от наличия или отсутствия характерного симптомокомплекса и/или отклонений в результатах лабораторного обследования, т.к. помимо клинически манифестных форм возможно и латентное течение заболевания. Критерием дифференциальной диагностики острого и хронического гепатита является длительность течения заболевания. При течении заболевания менее 6 месяцев диагноз формулируется как острый гепатит В.

2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на ХГВ при опросе обратить внимание на данные эпидемиологического анамнеза: наличие перинатального, бытового, полового контакта с лицами, инфицированными HBV, обязательно уточняются возможности парентерального инфицирования (операции, гемотрансфузии, инъекции), которые являются опорными признаками при диагностике ГВ [1-3, 6-8, 50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Для детей раннего возраста первостепенное значение имеют сведения о наличии HBV-инфекции у матери.

- Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на ХГВ при опросе выяснять данные вакцинального статуса: сведения о наличии/отсутствии вакцинации против ГВ [1-3, 6-8, 50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: В случае диагностики заболевания у детей первого года жизни из перинатального контакта по гепатиту В факт вакцинации не должен быть основополагающим, т.к. инфицирование могло произойти в пренатальном периоде (до вакцинации).

- Рекомендуется при сборе жалоб у всех пациентов с подозрением на ХГВ обратить внимание на общее недомогание, повышение температуры, утомляемость, слабость, снижение аппетита вплоть до анорексии, тошноту, рвоту, периодическое появление желтухи и/или потемнения мочи, увеличение живота в размерах, появление отеков, периодических спонтанных кровотечений и/или кровоизлияний у пациентов с подозрением на ХГВ [5, 6, 52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.2. Физикальное обследование

- Рекомендуется всем детям с подтвержденным диагнозом ХГВ или подозрением на

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

заболевание провести общий визуальный осмотр терапевтический с оценкой окраски кожного покрова и слизистых оболочек (выявление желтушного окрашивания кожи и слизистых) оболочек, оценить трофический статус с измерением роста, массы тела для уточнения степени тяжести и формы заболевания [5, 6, 52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется визуальная и мануальная оценка состояния живота и органов брюшной полости: оценивают размеры живота, его форму, участие в акте дыхания, пальпируют и определяют границы печени и селезенки, болезненность в точках пальпации желчного пузыря и поджелудочной железы для определения патологических изменений органов а также наличия асцита [1-3, 6-8, 50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Гепатомегалия может быть выражена слабо или быть единственным клиническим признаком ХГВ. Чем меньше ребенок, тем чаще регистрируется спленомегалия. Степень выраженности гепатомегалии и спленомегалии коррелируют со степенью тяжести болезни.

- Рекомендуется всем пациентам с ХГВ или подозрением на него оценить окраску мочи и кала для выявления нарушений пигментного обмена [1-3, 6-8, 50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: У детей потемнение мочи и "пятнистый" или ахоличный стул появляется на 1-2 дня раньше, чем желтушность кожи.

- Рекомендуется провести определение признаков декомпенсации функции печени (энцефалопатия, асцит, периферические отеки, геморрагический синдром) пациентам с подозрением на ХГВ для диагностики степени тяжести заболевания и назначения корригирующей терапии [5, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

На этапе постановки диагноза

- Рекомендуется всем пациентам с подозрением на ХГВ выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) [91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Данные клинического анализа (лейкопения, анемия, тромбоцитопения, признаки воспалительных реакций) позволяют своевременно выявить осложнения и неотложные состояния, развивающиеся при ХГВ.

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи пациентам с подозрением на ХГВ во время первичного обследования для исключения сопутствующей (или сопряженной с HBV) патологии почек и мочевыводящих путей [113].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: При развитии внепеченочных проявлений, таких как гломерулонефрит и тубулоинтерстициальный нефрит данные общего (клинического) анализа мочи (наличие лейкоцитов, белка, эритроцитов цилиндров) указывают на поражение почек или мочевыводящей системы.

- Рекомендуется пациентам с подозрением на ХГВ проведение анализа крови

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

биохимического общетерапевтического: исследование уровня общего, свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, определение активности гамма-глютамилтрансферазы в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, определение соотношения белковых фракций методом электрофореза для определения степени нарушений функций печени [41, 115].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Данные обследования позволяют оценить степень активности заболевания и выраженность нарушений функции печени (синдром цитолиза, холестаза и снижение белково-синтетической функции печени). Коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ : АЛТ) > 1,0 свидетельствует в пользу длительного воспалительного процесса в печени.

- Рекомендуется пациентам с подозрением на ХГВ проведение коагулограммы (ориентировочное исследования системы гемостаза) (исследование уровня фибриногена, протромбинового индекса (ПТИ), определение международного нормализованного отношения (МНО) в плазме) для оценки степени тяжести заболевания [6, 7, 8, 50, 51, 72, 114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Данные коагулограммы необходимы для оценки степени тяжести заболевания. Снижение уровня фибриногена и ПТИ – показателей указывает на нарушение белково-синтетической функции печени (признаки гепатоцеллюлярной недостаточности).

- Рекомендуется определение серологических маркеров вируса гепатита В: определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антигена (HbeAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антигена (HbcAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови в крови и антител к ним (определение антител классов к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к е-антигену (anti-HBe) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови пациентам с подозрением на ХГВ для подтверждения этиологии заболевания [116, 117, 118, 119].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: выполняется для подтверждения этиологического диагноза и установления фазы процесса. Для скрининга бессимптомных форм проводится тестирование на выявление поверхностного антигена (HBsAg) вируса гепатита В и поверхностных антител к вирусу гепатита В (анти-HBs). Также может быть проведен дополнительный скрининг на определение антител класса G к ядерному антигену (anti-HBc IgG) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови) с целью дифференциальной диагностики перенесенной инфекции (положительный анти-HBc/положительный анти-HBs) и поствакцинального иммунитета (отрицательный анти-HBc/положительный анти-HBs). Определение анти-HBc антител также позволяет идентифицировать людей с латентной инфекцией ВГВ. Тестирование на анти-HBc антитела особенно важно для пациентов, которым требуется иммуносупрессивная терапия, поскольку реактивация HBV может произойти у тех, кто в прошлом был инфицирован HBV (положительный анти-HBc/отрицательный HBsAg).

- Рекомендуется определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование и определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование, при положительном качественном тесте всем пациентам [91, 92, 93, 94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется определение основных групп крови по системе АВ0 (определение основных

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

групп по системе АВ0), определение антигена D системы Резус (резус-фактор) пациентам с тяжелым и осложненным течением заболевания для возможного оказания неотложной помощи (проведения гемотрансфузии либо трансфузии компонентов крови) [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: проводится у пациентов с тяжелым течением ХГВ и развитием жизненно угрожаемых осложнений.

На этапе обследования во время проведения ПВТ:

- Рекомендуется детям с ХГВ, получающим ПВТ через 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев и далее раз в год проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) для динамического контроля безопасности проводимой терапии, выявления нежелательных явлений [71, 73, 95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется всем пациентам с ХГВ, получающим ПВТ проведение анализа крови биохимического общетерапевтического: исследование уровня общего, свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, определение активности гамма-глютамилтрансферазы в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови через 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев и далее раз в год. Частота может быть увеличена до одного раза в шесть месяцев у пациентов с негладким течением заболевания [12, 70, 48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: выполняется с целью мониторинга вирусологического ответа на терапию, оценки нежелательных явлений на противовирусные препараты системного действия. При использовании тенофовира** (у детей с 12 лет) следует контролировать уровень креатинина. Пациентам с декомпенсированным циррозом, пациентам с нарушением функции почек, получающих терапию #ламивудином** следует чаще контролировать уровень креатинина (каждые один-три месяца).

- Рекомендуется всем пациентам с ХГВ, получающим ПВТ, определение серологических маркеров HBV (определение антигена (HbeAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к е-антигену (anti-HBe) вируса гепатита В в крови через 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев и далее раз в год [72, 73, 94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: выполняется для мониторинга серологического ответа на ПВТ и установления фазы процесса. Если произошла сероконверсия HBeAg, требуется повторное исследование HBeAg и анти-HBe, чтобы подтвердить результат.

- Рекомендуется всем пациентам с ХГВ, получающим ПВТ, определение серологических маркеров HBV (определение антигена (HBsAg) вируса гепатита В в крови и определение антител к поверхностному антигену (anti-HBs) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, качественное исследование) 1 раз в год [72, 73, 94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: выполняется для мониторинга серологического ответа на ПВТ. Если произошла сероконверсия HBsAg, требуется повторное исследование HBsAg и анти-HBs, чтобы подтвердить результат. Появление анти-HBs на фоне исчезновения HBsAg, сероконверсии по е-антигену HBeAg(-)/анти-HBe(+) и отсутствии ДНК вируса в крови свидетельствуют о выздоровлении пациента. Однако такие случаи единичны.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

- Рекомендуется определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование и определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование, при положительном качественном тесте всем пациентам, получающим ПВТ [72, 73, 92, 94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: выполняется для оценки эффективности терапии, вирусологического ответа на ПВТ, а также мониторинга в отношении развития резистентности к терапии препаратами #ламивудин**, #энтекавир** и тенофовир** (с 12 лет) 1 р в 3 месяца до тех пор, пока вирусная нагрузка в крови не станет неопределяемой (по крайней мере, в течение двух последовательных посещений). При достижении неопределяемой вирусной нагрузки данное исследование проводится 1 р в 12 мес.

На этапе диспансерного наблюдения:

- Рекомендуется всем пациентам с ХГВ проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) в целях динамического контроля косвенных признаков хронической вирусной инфекции, гиперспленизма, содержания тромбоцитов, эритроцитов и гемоглобина не реже 1 раза/год [5, 6, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Выполняется для динамического контроля косвенных признаков хронической вирусной инфекции (лимфоцитоз, СОЭ), гиперспленизма (анемия, лейко- и тромбоцитопения), содержания эритроцитов и гемоглобина. Кратность обследования может определяться индивидуально в зависимости от клинико-биохимической картины заболевания, предшествующих показателей, наличия цирроза печени и сопутствующих заболеваний. Кратность 1-2 раза в год, в зависимости от активности заболевания.

- Рекомендуется всем пациентам с ХГВ проведение анализа крови биохимического общетерапевтического: исследование уровня общего, свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, определение активности гамма-глютамилтрансферазы в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови для динамического контроля выраженности синдромов цитолиза и холестаза, нарушения синтетической функции печени, своевременной диагностики внепеченочных проявлений ХГВ [5, 6, 31, 48, 70, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется всем пациентам с ХГВ проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) (исследование уровня фибриногена в крови, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение международного нормализованного отношения (МНО) для оценки степени тяжести заболевания не реже 1 р в 12 месяцев. [6, 7, 8, 56, 57, 79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется всем пациентам с ХГВ определение соотношения белковых фракций методом электрофореза для оценки степени тяжести заболевания не реже 1 р в 12 месяцев [6, 7, 8, 50, 51, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Кратность обследования может определяться индивидуально в зависимости от клинико-биохимической картины заболевания, предшествующих показателей, наличия цирроза печени и сопутствующих заболеваний. Кратность обследования при HbeAg (+) хроническом гепатите В 1 р в 6 месяца, при HbeAg (-) хроническом гепатите В и ДНК HBV менее 2000 МЕ/мл –

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

1 р в 12 месяцев, при HbeAg (-) хроническом гепатите В и ДНК HBV более 2000 МЕ/мл – 1 р в 6 месяца в течение года, затем 1 р в 12 месяцев. Данные протеинограммы и коагулограммы необходимы для оценки степени тяжести заболевания. Снижение уровня общего белка, альбумина, фибриногена и ПТИ – показателей указывает на нарушение белково-синтетической функции печени (признаки гепатоцеллюлярной недостаточности). Значительное повышение концентрации общего белка, – и -глобулинов – указывает на развитие мезенхимально-воспалительного синдрома и активацию аутоиммунных реакций. Кратность обследования при неактивном ХГВ 1 р в 6-12 месяцев в зависимости от активности и степени тяжести заболевания.

- Рекомендуется у пациентов с ХГВ определение серологических маркеров HBV (определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антигена (HbeAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к е-антигену (anti-HBe) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови пациентам для определения показаний к лечению, исключения спонтанного (или вызванного лечением) исчезновения HBsAg, мониторинга вирусологического ответа после терапии не реже 1 раза в 12 мес. [31, 48, 66, 70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Обследование на HBsAg проводится для исключения спонтанного (или вызванного лечением) исчезновения HBsAg и, в случае утраты HBsAg, контроль анти-HBs, 1 р в год. Обследование на HBeAg проводится однократно, если после первого обследования диагностируется HBe-негативный ХГВ, исследование повторно проводится в случае ферментативного обострения. В случае HBeAg-позитивного ХГВ обследование на HBeAg, анти-HBe проводится 1 раз в 3-6 месяцев. Если в результате лечения достигнута сероконверсия HBeAg/анти-HBe в последующем контроль HBeAg проводится только в случае возврата виремии и ферментативного обострения [51, 31, 48, 70, 72].

- Рекомендуется всем детям с ХГВ определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование для определения фазы заболевания, показаний к проведению терапии, динамического контроля устойчивости вирусологического ответа 1 р. в 12 мес. [31, 48, 70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: В случае если до выполнения количественной ПЦР была выполнена качественная, и ДНК HBV в крови пациента не обнаружена, количественный анализ не проводится, если результат качественного анализа отрицательный.

- Рекомендуется у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени (F3-4) при ХГВ определять в процессе наблюдения уровень альфа-фетопротеина (АФП) для своевременной диагностики гепато-целлюлярной карциномы не реже 1 раза в 12 месяцев [5, 6, 31, 52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: проводится у пациентов с ХГВ и выраженным фиброзом или циррозом печени (F3-4). При диспансерном наблюдении мониторинг уровня альфа-фетопротеина (АФП) и проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексное) 1 раз в год, позволяют своевременно выявлять развитие ГЦК.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

На этапе постановки диагноза:

- Рекомендуется всем детям с подозрением на ХГВ выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (комплексного) для оценки состояния органов [1-3, 6-8, 50, 51].

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: При УЗИ органов брюшной полости (комплексном) проводится уточнение размеров и структуры печени, селезенки, поджелудочной железы, лимфатических узлов, увеличения диаметра сосудов, наличие или отсутствие выпота, для диагностики объемных образований, исключения сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, что в некоторых случаях может иметь решающее значение в определении стадии заболевания и тактики лечения. Пациенты с неясными очаговыми изменениями в печени и селезенке или неопределенными, противоречивыми данными, полученными при УЗИ, требуют углубленного инструментального обследования.

- Рекомендуется всем детям с ХГВ выполнение неинвазивной диагностики фиброза печени – эластометрии печени (транзиентная ультразвуковая эластография сдвиговой волной) для оценки степени фиброза [1-3, 6-8, 47, 31, 50, 51] и/или выполнение исследования активности воспаления в ткани печени и фиброза на основе теста для определения комплекса сывороточных биомаркеров (исследование уровня альфа-2-макроглобулина в крови, исследование уровня гаптоглобина в крови, исследование уровня аполипопротеина А1 в крови, определение активности гамма-глютамилтрансферазы в крови, исследование общего билирубина в крови, определение активности АЛТ в крови – ФиброТест с учетом пола и возраста) для динамической оценки изменения степени выраженности фиброза печени [31, 56, 135, 136, 137].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Доказана диагностическая точность эластометрии печени и лабораторных тестов крови по определению активности воспаления в ткани печени и фиброза на основе комплекса сывороточных биомаркеров в неинвазивной оценке стадий фиброза печени Комбинация эластометрии печени и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза. Кратность проведения эластометрии печени зависит от фазы инфекционного процесса: при HBeAg-позитивном ХГВ 1 р в год, при HBeAg-негативном ХГВ с ДНК HBV менее 2000 МЕ/мл и HBV-инфекции – 1 р в 2 года, ДНК HBV более 2000 МЕ/мл – 1 р в год.

- Рекомендуется детям с ХГВ при циррозе печени выполнение эзофагогастродуоденоскопии для своевременного выявления варикозного расширения вен пищевода и желудка вследствие развития портальной гипертензии [1-3, 6-8, 31, 56, 57, 69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Одним из проявлений портальной гипертензии является варикозное расширение вен пищевода. Эндоскопический осмотр выполняется для выявления варикозного расширения вен пищевода, определения степени варикозного расширения вен пищевода, а также для наложения клипс и лигатур при кровотечении или его профилактики из расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени.

- Рекомендуется детям с ХГВ при наличии цирроза печени проведение компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием или магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для выявления возможных очаговых образований печени [1-3, 6-8, 138, 139].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием обладает высокой информативностью при выявлении небольших новообразований. Проводится с целью раннего выявления и дифференциальной диагностики очаговых образований печени (гепатоцеллюлярной карциномы, метастатических опухолей, ангиом, аденом, кист).

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

На этапе диспансерного наблюдения:

- Рекомендуется детям с ХГВ выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства не реже 1 раза в год для оценки эффективности патогенетической терапии, динамики размеров печени, селезенки [1-3, 6-8, 50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства проводится для оценки эффективности патогенетической терапии, выявления динамики размеров и изменении структуры печени, селезенки, изменения диаметра сосудов, наличии жидкости в брюшной полости.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.5. Иные диагностические исследования

- Рекомендуется пациентам с тяжелым и осложненным течением ХГВ и имеющим сопутствующую патологию при наличии неотложных состояний прием (осмотр, консультация) врачом анестезиологом-реаниматологом первичный для определения показаний к переводу в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1-3, 6-8, 50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный всех пациентов с хроническим вирусным гепатитом В при наличии интенсивных болей в животе, гипотонии, геморрагическом синдроме с целью выявления и своевременного лечения хирургической патологии со стороны желудочно-кишечного тракта [1-3, 6-8, 50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный при развитии энцефалопатии у пациентов с ХВГ для оказания специализированной помощи [1-3, 6-8, 50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Медикаментозная терапия ХГВ включает базисную (режим, диета) этиотропную (противовирусную), патогенетическую и симптоматическую терапию.

Диета и режим

Режим – важнейший фактор, позволяющий поддерживать компенсацию функции печени. Больным ХГ вне периода обострения необходим облегченный режим, с ограничением физических и эмоциональных перегрузок. При обострении процесса показан домашний режим с отдыхом в середине дня, который создает более благоприятные условия для функции печени в результате увеличения печеночного кровотока в горизонтальном положении и устранения физического и психического напряжения.

Соблюдение специальной диеты при неосложненном течении хронического гепатита В не требуется, однако отягощенный преморбидный фон в виде метаболического синдрома и стеатоза печени, связанного с избыточным содержанием жиров и холестерина в рационе, способствуют прогрессированию патологических процессов в печени [4, 31, 46, 48, 70]. Плохо всасывающиеся дисахариды и растворимые пищевые волокна оказывают влияние на метаболизм азота в толстой кишке и полезны в терапии больных с печеночной недостаточностью.

Дети с бессимптомным течением заболевания и нормальным уровнем АЛТ

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

(иммунотолерантная фаза/хроническая HBV-инфекция HBeAg-положительная и фаза неактивного носительства/хроническая HBV-инфекция HBeAg-отрицательная) не нуждаются в строгом соблюдении режима и диеты. Им назначается общий режим с разрешением занятий физкультуры и основной вариант стандартной диеты (ОВД). Дети в фазе иммунного клиренса (хронический гепатит В HBeAg-положительный) и в фазе реактивации (хронический гепатит В HBeAg-отрицательный) нуждаются в щадящем режиме с ограничением физических нагрузок (занятия спортом, участие в соревнованиях). Категорически запрещается алкоголь в любых видах! [4, 31, 46, 48, 70, 103].

Легкий асцит, вызывающий минимальный дискомфорт и затруднения при движении и дыхании, в большинстве случаев не требует специального лечения. В более тяжелых случаях схема лечения включает в себя, помимо медикаментозной терапии, ограничение употребления соли до 1-2 ммоль/кг в сутки. Длительное ограничение соли и жидкости может приводить к замедлению роста у детей, и должно быть компенсировано повышением энергетической ценности рациона [4, 31, 46, 48, 70, 103].

3.1. Консервативное лечение

Противовирусная терапия:

Целью этиотропной терапии является эффективное и устойчивое подавление репликации HBV, в результате чего предотвращается прогрессирование болезни, снижается риск развития тяжелых осложнений (цирроза, ГЦК) и внепеченочных проявлений, улучшается качество и продолжительность жизни больного [1-8, 12, 31, 39, 46, 48, 50, 51, 145]. Основными факторами, влияющими на тактику противовирусной терапии (ПВТ) являются: наличие/отсутствие в крови HBeAg; цитолитическая активность; степень выраженности фиброза; уровень виремии; возраст пациента; наличие и характер осложнений [31, 48, 70, 71].

Учитывая особенности патогенеза этой инфекции, в том числе и возможность интеграции ДНК вируса в геном человека, добиться полной эрадикации HBV в результате проводимой ПВТ удается редко и окончательно длительность ее не определена, возможен пожизненный прием препаратов [1, 12]. У детей, как правило, ХГВ протекает малосимптомно и в большинстве случаев дети раннего возраста не нуждаются в ее проведении. Поэтому назначение этиотропной терапии детям и подросткам следует осуществлять с осторожностью строго при наличии показаний [31, 46, 48, 70, 145].

- Показания к проведению ПВТ у детей и подростков с хроническим гепатитом В: [31, 48, 70, 71, 145]:

- Вирусологическая и/или серологическая активность гепатита, свидетельствующих о выраженной репликации вируса (HBeAg (+) положительно и ДНК HBV > 2000 МЕ/мл);

- Патологическая активность процесса, определяемая при патолого-анатомическом исследовании биопсийного (операционного) материала печени с применением гистохимических методов или по уровню АЛТ и АСТ в крови (биохимические критерии – АЛТ > 1,5-2 ВГН в течение минимум 6 мес.);

- Фиброз печени равный или более, чем F2 по шкале METAVIR (независимо от уровня АЛТ, ДНК HBV и отсутствия HBeAg).

- Независимо от степени фиброза, биохимической и вирусологической активности в случае: коинфекции (ВИЧ. ВГD) или отягощенный семейный анамнез по циррозу, или раку печени, или иммуносупрессивное состояние, или экстрапеченочные проявления (гломерулонефрит или васкулит), или сопутствующая патология (неалкогольная жировая болезнь печени или другие прогрессирующие хронические заболевания печени, сахарный диабет и пр.)

- Отсутствие противопоказаний к используемым противовирусным препаратам системного действия.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

- Рекомендуется назначение тенофовира** детям с ХГВ старше 12 лет с массой тела более 35 кг, при наличии показаний к ПВТ [1, 72, 98, 99, 101, 145].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендуется назначение #ламивудина** по решению врачебной комиссии детям с ХГВ, имеющим показания к старту терапии, в возрасте старше 2 лет или при наличии возрастных ограничений или противопоказаний к терапии тенофовиром** [31, 46, 98, 99, 102, 121, 122, 145].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: суточная доза препарата 3 мг/кг массы тела (максимально 100 мг/сут) 1 р/день, длительность курса 48-72 недели. В связи с высокими показателями развития резистентности, применение #ламивудина** следует рассматривать только в качестве альтернативного противовирусного препарата системного действия, когда имеются показания к старту терапии, а препараты с высоким профилем резистентности являются противопоказанными или недоступными [31, 46, 74, 98, 99, 102, 121, 122, 145].

- Рекомендуется назначение #энтекавира** по решению врачебной комиссии детям с ХГВ, в возрасте 2 лет и старше, имеющим показания к старту противовирусной терапии при наличии противопоказаний к терапии тенофовиром** или отсутствии эффекта от проводимой терапии [140, 145].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Дозировка #энтекавира** основана на массе тела. Для пациентов, ранее не получавших лечения, дозы 0,015 мг/кг один раз в сутки для детей с массой тела 10-30 кг и увеличиваются до максимальной дозы 0,5 мг один раз в сутки для детей с массой тела более 30 кг. Длительность курса 72-96 нед. [128, 140, 145].

Противовирусную терапию обычно продолжают в течение неопределенного времени для большинства пациентов, у которых не происходит сероконверсии. Для пациентов, достигших сероконверсии, лечение обычно продолжают в течение одного года после сероконверсии [128, 129, 145]. Идеальной точкой эффективности является устойчивое исчезновение HBsAg после окончания терапии с/или без появления анти-HBs. Это ассоциировано с полной ремиссией ХГВ и благоприятным долгосрочным прогнозом. Удовлетворительной эффективностью признается достижение устойчивого вирусологического, биохимического ответа с устойчивой сероконверсией HBeAg, сохраняющихся после отмены терапии (как у изначально HBeAg (+) положительных, так и у изначально HBeAg (-) отрицательных пациентов). Данный результат также ассоциирован с благоприятным прогнозом. Резистентность к НИОТ характеризуется селекцией вариантов HBV с аминокислотными заменами, обеспечивающими сниженную чувствительность к используемому препарату. Может приводить к первичному не ответу или вирусологическому рецидиву [72, 145].

Длительность терапии у детей окончательно не определена, но на данный момент возможна до 3 лет.

Патогенетическая и симптоматическая терапия:

- Рекомендуется проведение инфузионной терапии пациентам при обострении ХГВ (при наличии симптомов дегидратации, интоксикации, выявленными водно-электролитными нарушениями, выраженной цитолитической активностью и другими нарушениями функции печени для их восстановления и профилактики осложнений) [1, 2, 6, 8, 39, 69, 75, 76].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: инфузионная терапия с целью регидратации, дезинтоксикации и коррекции водно-электролитного баланса проводится с использованием растворов для внутривенного введения: растворы электролитов, электролиты в комбинации с углеводами (натрия хлорида раствор сложный** (калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид), калия хлорид + натрия

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

ацетат + натрия хлорид**, калия ацетат + кальция ацетат + магния ацетат + натрия ацетат + натрия хлорид**), коррекции углеводного обмена пациентам с цитолитической активностью и нарушениями функции печени (с учетом возраста детей и показаний).

- Рекомендуется детям старше 12 лет при повышении уровня печеночных трансаминаз назначение препаратов для лечения заболеваний печени: глицирризиновая кислота + фосфолипиды**, при отсутствии клинических и лабораторных признаков холестаза [123, 124].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Допустимо использование других препаратов для лечения заболеваний печени.

- Рекомендуется всем детям с ХГВ при продолжительной гипербилирубинемии, симптомах внутрипеченочного холестаза, повышении уровня печеночных трансаминаз назначение препаратов желчных кислот: урсодезоксихолевая кислота** [141].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: По 10 мг/кг/сутки внутрь. Детям в возрасте до 3-х лет в форме суспензии, детям старше 3-х лет – суспензия или капсулы.

- Рекомендуется пациентам с ХГВ при наличии ферментативной недостаточности поджелудочной железы назначение полиферментных препаратов (липаза, протеаза и т.д.) с целью нормализации пищеварения [25, 27-30, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Пациентам с хроническим гепатитом В и продвинутыми стадиями фиброза печени:

- Рекомендуется всем пациентам с хроническим гепатитом В, осложненным декомпенсированным циррозом печени, умеренным асцитом (IAC) соблюдение диеты с ограничением солей натрия для достижения отрицательного водного баланса [104-106].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется пациентам с декомпенсированным циррозом печени с отечным синдромом назначать спиронолактон** при проведении длительной диуретической терапии [104, 105, 109-112, 142].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендуется пациентам с декомпенсированным циррозом печени с отечным синдромом при недостаточности эффекта спиронолактона** (сохранение отеков) дополнительное введение сульфонамидов – фуросемида** [104, 105, 109-112, 142].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендуется пациентам со снижением белково-синтетической функции печени назначение плазмозамещающих средств (кровезаменители и перфузионные растворы) (инфузий альбумина человека** и/или свежезамороженной плазмы [130, 143].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Инфузии раствора альбумина человека** 10-20% или свежезамороженной плазмы проводятся в случае снижения уровня альбумина сыворотки ниже 30 г/л, формировании безбелковых отеков, асцита. Альбумин играет важную роль в поддержании внутрисосудистого онкотического давления. У пациентов с гипоальбуминемией введение альбумина человека** в сочетании с диуретиками способствует исчезновению асцита, уменьшает рецидивы асцита, снижает частоту осложнений и улучшает прогноз. [130, 142, 143].

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

Примечание.
Нумерация пунктов дана в соответствии с официальным текстом документа.

3.1.2. Симптоматическая терапия

Применяется в зависимости от симптоматики сопутствующих заболеваний/состояний.

3.2. Хирургическое лечение

- Рекомендуется при наличии варикозного расширения вен пищевода рассмотреть возможность выполнения их эндоскопического лигирования (эндоскопическое лигирование варикозных расширений пищевода) [5, 52, 78].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: эндоскопическое лигирование варикозных расширений пищевода проводится как с целью профилактики кровотечения, так и с целью его купирования.

- Рекомендуется всем пациентам с хроническим гепатитом В в случае развития резистентного асцита проведение лапароцентеза (парацентез с регулируемым удалением перитонеального транссудата) с целью эвакуации жидкости из брюшной полости [142, 143, 144].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: в более легких случаях, при ненапряженном асците ограничиваются консервативной терапией. Пациентам с ЦП и напряженным асцитом после проведения лапарацентеза назначать альбумин человека** из расчета 8 г на каждый удаленный литр асцитической жидкости в целях профилактики циркуляторных расстройств. Чтобы предотвратить развитие осложнений после парацентеза, необходимо возмещать недостающий объем. Следует назначать только 20%-й раствор альбумина человека**.

3.3. Иное лечение

- Рекомендуется в случае тяжелого течения (обострения) ХГВ с выраженным холестазом и неэффективности консервативных мероприятий использование экстракорпоральных методов детоксикации – плазмофереза, плазмообмена, плазмофильтрации каскадной [1, 2, 6, 75, 76].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Показаниями к экстракорпоральным методам является выраженный холестаз, уровень билирубина более 300 мкмоль/л, наличие признаков печеночной энцефалопатии с явлениями начинающегося отека мозга и судорожным синдромом. Противопоказаниями являются выраженное нарушение гемокоагуляции и ДВС-синдром.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Для пациентов с ХГВ специализированные реабилитационные мероприятия не разработаны.

Диагноз ХГВ не является противопоказанием для проведения санаторно-курортного лечения.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1. Профилактика

Профилактика ГВ осуществляется в соответствии с СанПин 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" и включает комплекс мер, направленных на источник инфекции, разрыв путей передачи возбудителя и повышение невосприимчивости к вирусу населения.

Карантинно-изоляционные мероприятия в отношении контактных лиц в очаге больного ХГВ не проводятся. Однако проводится осмотр контактных с определением АЛТ, HBsAg, анти-HBs, а далее детей – 1 раз в 2 мес. в течение 6 мес., а взрослый через 6 мес. Лица, у которых анти-HBs выявлены в защитном титре при первом обследовании дальнейшему наблюдению не подлежат (паст-инфекция ГВ либо вакцинированные против ГВ [79].

5.1.1. Специфическая профилактика

Ведущим мероприятием в профилактике гепатита является активная и пассивная иммунизация населения.

- Рекомендуется проведение плановой вакцинации против вирусного гепатита В по схеме 0-1-6 мес. всем детям с целью предупреждения инфицирования HBV [1, 2, 5-7, 9, 31, 41, 45, 47, 51, 70, 81, 145].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: активная иммунизация населения против гепатита В проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям и инструкциями по применению иммунобиологических лекарственных препаратов. В РФ зарегистрированы как монопрепараты для профилактики гепатита В, так и комбинации противовирусных и противобактериальных вакцин. Все зарегистрированные в РФ вакцины взаимозаменяемы и могут вводиться одновременно с вакцинами против других инфекций. Основной схемой иммунизации является внутримышечное введение трех доз вакцины с интервалами в 0-1-6 месяцев (1 доза – в момент начала вакцинации (первые сутки жизни ребенка), 2 доза – через месяц после 1 прививки, 3 доза – через 6 месяцев от начала вакцинации). Для не привитых пациентов, которым планируются хирургические вмешательства экстренная вакцинация проводится по схеме 0-7-21 день с повторным введением через 12 месяцев от начала вакцинации.

Поствакцинальный иммунитет сохраняется около 20 лет.

- Рекомендуется детям из группы риска (мать инфицирована HBV) проведение плановой вакцинации против вирусного гепатита В по схеме 0-1-2-12 и введение Иммуноглобулина человека против гепатита В в первые сутки жизни [1, 2, 5, 6, 7, 9, 31, 41, 45, 47, 51, 70, 80, 81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Детям, относящимся к группам риска (родившихся от матерей носителей HBsAg, больных ГВ или перенесших вирусный гепатит В в третьем триместре беременности, не имеющих результаты обследования на маркеры гепатита В, потребляющих наркотические средства или психотропные вещества) проведение вакцинации против ГВ по схеме 0-1-2-12 месяцев (1 доза – в момент начала вакцинации, 2 доза – через месяц после 1 прививки, 2 доза – через 2 месяца от начала вакцинации, 3 доза – через 12 месяцев от начала вакцинации).

Пассивная иммунизация с использованием Иммуноглобулина человека против гепатита В для профилактики ГВ проводится у новорожденных, родившихся от матерей инфицированных HBV и носительниц HbsAg. Наиболее желательным временем проведения профилактики

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

считаются первые 24 часа жизни. Препарат вводится одновременно с вакциной для профилактики вирусного гепатита В** в разные участки тела. Для пассивной иммунизации детей, родившихся от матерей-носительниц HBV, требуется однократно ввести 2 мл (100 МЕ) Иммуноглобулина человека против гепатита В.

- Рекомендуется проведение экстренной иммунопрофилактики ГВ лицам, подвергшимся риску инфицирования [1, 2, 5, 6, 7, 9, 31, 41, 45, 47, 51, 70, 80, 81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарии: экстренная профилактика ГВ проводится с случае ранения медицинскими инструментами (а также инструментами, применяемыми для выполнения маникюра, пирсинга, нанесения татуировок), используемыми при работе с лицами, зараженными ГВ или после контакта слизистых оболочек с инфицированными биологическими жидкостями: кровью, сывороткой, плазмой, мочой, слюной; незащищенного полового акта с лицом, инфицированным HBV; в/в употребления наркотических средств; лицам, не привитым ранее против ГВ, которым планируются хирургические вмешательства и/или относящимся к группам высокого риска (пациентам центров гемодиализа, больным, получающим по жизненным показаниям частые трансфузии крови и ее компонентов и др.).

Схема экстренной вакцинации – 0-7-21 день с повторным введением вакцины против вирусного гепатита В** через 12 месяцев от начала вакцинации, альтернативной схемой может быть – 0-1-2-12 мес. Вакцина против вирусного гепатита В** применяется либо в сочетании с Иммуноглобулином человека против гепатита В, либо без него.

Наиболее желательным временем проведения экстренной профилактики считаются первые 24-48 часов от свершившегося контакта с HBV-инфекцией (до 15 дней, хотя при этом эффективность профилактики резко снижается), либо до начала процедур (гемодиализа, переливания крови, плановых операций и др.).

Иммуноглобулин человека против гепатита В детям до 10 лет, подвергшимся риску инфицирования, вводится в дозе 100 МЕ, детям старше 10 лет и взрослым препарат вводят из расчета 8-12 МЕ/кг веса.

5.1.2. Профилактика неспецифическая

- Рекомендуется активное выявление источников инфекции (обследование лиц, подверженных повышенному риску инфицирования и/или имеющие особую эпидемиологическую значимость) [5, 6, 52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется профилактика искусственного механизма передачи (переливание крови только по жизненным показаниям, обоснованность инвазивных методов обследования, использовании одноразового инструментария, строгое соблюдение режимов обработки медицинского инструментария и оборудования, использование защитных средств медработниками) [5, 6, 52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется лечение больных острыми и хроническими формами вирусного гепатита В, направленное на полную эрадикацию возбудителя [5, 6, 17, 52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

5.2. Диспансерное наблюдение

Все дети с ХГВ подлежат диспансерному наблюдению до достижения возраста 18 лет, дальнейшие рекомендации по ведению – в соответствии с клиническими рекомендациями по

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

лечению ХГВ у взрослых пациентов. Кратность обследования – не менее 1 раза в год, может быть увеличена при активном течении заболевания либо на фоне противовирусной терапии. В данном разделе представлены суммарные рекомендации по обследованию в рамках диспансерного наблюдения, подробнее – в соответствующих подразделах раздела Обследование.

- Рекомендуется обязательное диспансерное наблюдение всех детей с ХГВ врачом-инфекционистом и/или врачом-педиатром/врачом общей практики/врачом гастроэнтерологом в медицинской организации по месту жительства или в территориальном специализированном центре [5, 6, 31, 73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Частота диспансерного наблюдения и объем проводимых лабораторных и инструментальных обследований зависит от клинико-лабораторных показателей (фазы течения ХГВ) и получаемой пациентом терапии (См. раздел лечение).

- Рекомендуется всем пациентам с ХГВ проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) в целях динамического контроля косвенных признаков хронической вирусной инфекции, гиперспленизма, содержания тромбоцитов, эритроцитов и гемоглобина не реже 1 раза/год, а детям получающим ПВТ через 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев и далее раз в год [5, 6, 71-73, 95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется всем пациентам с ХГВ проведение анализа крови биохимического общетерапевтического: исследование уровня общего, свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, определение активности гамма-глютамилтрансферазы в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови для динамического контроля выраженности синдромов цитолиза и холестаза, нарушения синтетической функции печени, своевременной диагностики внепеченочных проявлений ХГВ не реже 1 раза/год, а детям получающим ПВТ через 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев и далее раз в год. Частота может быть увеличена до одного раза в шесть месяцев и чаще у пациентов с негладким течением заболевания [5, 6, 31, 48, 70, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется всем пациентам с ХГВ проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) (исследование уровня фибриногена в крови, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение международного нормализованного отношения (МНО) для оценки степени тяжести заболевания не реже 1 р в 12 месяцев [6, 7, 8, 56, 57, 79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется всем пациентам с ХГВ определение соотношения белковых фракций методом электрофореза для оценки степени тяжести заболевания не реже 1 р в год [6, 7, 8, 50, 51, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется всем пациентам с ХГВ, получающим ПВТ, определение серологических маркеров HBV (определение антигена (HbeAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к е-антигену (anti-HBe) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови через 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев и далее раз в год. Пациентам, не получающим ПВТ – 1 раз в 12 мес, при необходимости, в случае подозрения на обострения заболевания – чаще. [72, 73, 94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

- Рекомендуется всем пациентам с ХГВ, получающим и не получающим ПВТ, определение серологических маркеров HBV (определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови 1 раз в год [72, 73, 94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование и определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование всем пациентам, с ХГВ 1 раз в год (при необходимости – чаще. При проведении ПВТ – 1 р в 3 месяца до тех пор, пока вирусная нагрузка в крови не станет неопределяемой (по крайней мере, в течение двух последовательных посещений). Затем рекомендовано выполнение исследования 1 р в 12 мес. [72, 73, 94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется у пациентов с ХГВ с выраженным фиброзом или циррозом печени (F3-4) определять уровень альфа-фетопротеина (АФП) для своевременной диагностики гепато-целлюлярной карциномы не реже 1 раза в 12 месяцев [5, 6, 31, 52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется детям с ХГВ выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства не реже 1 раза в год для оценки эффективности терапии, динамики размеров печени, селезенки [1-3, 6-8, 50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется детям с ХГВ выполнение неинвазивной диагностики фиброза печени – эластометрия печени (транзиентная ультразвуковая эластография печени) по показаниям, не реже 1 раза в 2-3 года [5, 6, 52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь оказывается в форме:
- экстренной медицинской помощи;
- неотложной медицинской помощи;
- плановой медицинской помощи.

Условия оказания медицинских услуг

Медицинская помощь оказывается в виде:
- первичной медико-санитарной помощи;
- скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи;
- специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Медицинская помощь детям с ХГВ может оказываться в следующих условиях:

- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);

- в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);

- стационарно в инфекционных отделениях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение, по показанию и в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии с почасовым наблюдением).

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

Первичная медико-санитарная помощь пациентам оказывается в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара.

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь в амбулаторных условиях осуществляется в фельдшерско-акушерских пунктах.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-педиатром участковым, врачом общей практики (семейным врачом) в амбулаторных условиях.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-инфекционистом медицинской организации, оказывающим медицинскую помощь пациентам в амбулаторных условиях (деткой кабинет инфекционных заболеваний – ДКИЗ в детской поликлинике.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается в условиях стационара врачами-инфекционистами и другими врачами-специалистами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1. Экстренная – резкое ухудшение общего состояния больного ХГВ, появление желтухи, боли в животе, головная боль с нарушением сознания [5, 6, 31, 73].

2. Плановая – проведения диагностических мероприятий на этапе постановки диагноза, выполнение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала печени с применением иммуногистохимических методов (при необходимости), начало противовирусной терапии и в случае развития значимых нежелательных явлений в результате ее проведения, ухудшение гематологических и биохимических показателей, обострения хронических заболеваний, развитие внепеченочных проявлений ХГВ и декомпенсация цирроза печени (проявления геморрагического синдрома, возникновение периферических отеков, асцита) [5, 6, 31, 73].

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Факторы, наличие которых увеличивает риск развития печеночной недостаточности и летального исхода:

- микст-инфицирование гепатотропными вирусами и вирусом иммунодефицита человека; соматическая патология – язвенная болезнь, сахарный диабет, заболевания крови;
- инфекция – одонтогенная, тонзилогенная, туберкулез;
- алкоголизм, наркомания и токсикомания;
- лекарственные токсические гепатиты;
- иммунодефицитные состояния;
- алиментарная дистрофия, несбалансированное питание;
- трансплантация печени [5, 6, 23, 67, 77, 78, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89].

Отрицательно влияют на исход противовирусной терапии:

- присоединение нежелательных явлений, требующих снижения дозы противовирусных препаратов системного действия;
- нарушение пациентом режима приема противовирусных препаратов системного действия;
- присоединение нежелательных явлений, требующих проведения медикаментозной коррекции или прерывания курса ПВТ [6, 23, 64, 67, 68, 77, 78, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89].

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

Критерии оценки качества медицинской помощи

N	Критерии качества	Оценка выполнения	
1.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический: исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, проведено определение соотношения белковых фракций методом электрофореза	Да	Нет
2.	Выполнена коагулограмма – ориентировочное исследование системы гемостаза (исследование уровня фибриногена, протромбинового индекса (ПТИ) в плазме и/или определение международного нормализованного отношения (МНО)	Да	Нет
4	Выполнено определение серологических маркеров вируса гепатита В (HBV): определение поверхностного антигена (HBsAg) вируса гепатита В в крови, определение антигена (HbeAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к е-антигену (anti-HBe) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови	Да	Нет
5	Выполнено определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование	Да	Нет
6	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) 1 раз в год	Да	Нет
7	Выполнена неинвазивная диагностика фиброза печени (эластометрия печени не реже 1 раза в 2-3 года)	Да	Нет
8	Выполнена эзофагогастродуоденоскопия (1 раз в год) при наличии цирроза печени	Да	Нет
9	Выполнена КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием при подозрении на очаговое образование печени	Да	Нет

Список литературы

1. Шамшева О.В. и др. Парентеральные вирусные гепатиты у детей: учебное пособие [для студентов медицинских вузов]. Москва: РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2021. 108 р.

2. Вирусные гепатиты/К.В. Жданов, Лобзин Ю.В. [и др.].. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2011. – 307 с.

3. Справочник по инфекционным болезням у детей/Лобзин Ю.В. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2013. 591 с.

4. National Clinical Guideline Centre (UK). Hepatitis B (Chronic): Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B in Children, Young People and Adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2013 Jun. PMID: 25473721

5. Руководство по инфекционным болезням. В 2 кн. 4-е издание, переработанное и дополненное/под ред. Ю.В. Лобзина, К.В. Жданова, СПб: Фолиант, 2011, 744.

6. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Белый П.А. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. Библиотека врача-специалиста/ed. Ющук Н.Д. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 368 с.

7. Жданов К.В., Захаренко С.М., Финогеев Ю.П., Винакмен Ю.А., Инфекционные болезни. Изд-е 2-е. Справочник семейного врача. Диля, 2014 – 528 с.

8. Кузнецов Н.И. Вирусный гепатит В//Российский семейный врач. 2012. Т. 16, N 4. С. 13-18.

9. Trépo C., Chan H.L.Y., Lok A. Hepatitis B virus infection//The Lancet. Lancet Publishing Group, 2014. Vol. 384, N 9959. P. 2053-2063.

10. Tong S., Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability//J. Hepatol. 2016. P. 1-26.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

11. Костюшев Д.С. и др. Роль ДНК-метилтрансфераз в жизненном цикле вируса гепатита В и патогенезе хронического гепатита В.//Вопросы вирусологии. 2018. Т. 63, N 1. С. 19-29.

12. Волынец Г.В., Панфилова В.Н. Хронический вирусный гепатит В у детей и подростков: современный взгляд на проблему//Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, N 4. С. 47-60.

13. Seeger C., Mason W.S. Molecular biology of hepatitis B virus infection//Virology. Academic Press Inc., 2015. Vol. 479 – 480. P. 672-686.

14. Tian Y. et al. Hepatitis B Virus X Protein-Induced Aberrant Epigenetic Modifications Contributing to Human Hepatocellular Carcinoma Pathogenesis//Mol. Cell. Biol. 2013. Vol. 33, N 15. P. 2810-2816.

15. Kim S. et al. Hepatitis B virus X protein activates the ATM-Chk2 pathway and delays cell cycle progression//ournal Gen. Virol. 2015. Vol. 96. P. 2242-2251.

16. Zhu M. et al. Hepatitis B virus X protein induces expression of alpha-fetoprotein and activates PI3K/mTOR signaling pathway in liver cells//Oncotarget. Vol. 6, N 14. 12196-12208 p.

17. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance//World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20, N 18. P. 5427-5434.

18. Maini M.K., Gehring A.J. The role of innate immunity in the immunopathology and treatment of HBV infection//Journal of Hepatology. Elsevier B.V., 2016. Vol. 64, N 1. P. S60-S70.

19. Cao L.-H. et al. Effect of hepatitis B vaccination in hepatitis B surface antibody-negative pregnant mothers on the vertical transmission of hepatitis B virus from father to infant.//Exp. Ther. Med. 2015. Vol. 10, N 1. P. 279-284.

20. Liu J. et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: A community-based follow-up study//Gastroenterology. W.B. Saunders, 2010. Vol. 139, N 2. P. 474-482.

21. Bertoletti A., Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection//J. Hepatol. Elsevier B.V., 2016. Vol. 64, N 1. P. 71-83.

22. Brunetto M.R. et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers//Gastroenterology. W.B. Saunders, 2010. Vol. 139, N 2. P. 483-490.

23. Shi W, Zhang Z, Ling C, Zheng W, Zhu C, Carr MJ, Higgins DG. Hepatitis B virus subgenotyping: history, effects of recombination, misclassifications, and corrections. Infect Genet Evol. 2013 Jun; 16: 355 – 61. doi: 10.1016/j.meegid.2013.03.021. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23538336.]

24. Santantonio T, Fasano M. Current concepts on management of chronic hepatitis B. In: Serviddio G, editor. Practical management of chronic viral hepatitis [Internet]. InTech; 2013 Available from: http://www.intechopen.com/books/practical-management-ofchronic-viral-hepatitis/current-concepts-on-management-of-chronic-hepatitis-b (accessed: 19.06.2021).

25. Чуланов, Владимир Петрович. Эпидемиологическое и клиническое значение генетической гетерогенности вирусов гепатита А и В: диссертация... доктора медицинских наук: 14.02.02/Чуланов Владимир Петрович; [Место защиты: ГОУВПО "Российский университет дружбы народов"]. – Москва, 2013. – 276 с.: ил.

26. Ni Y. et al. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes//Gastroenterology. 2014. Vol. 146, N 4. P. 1070-1083.

27. Lucifora J., Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA – The holy grail to hepatitis B cure//J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver, 2016. Vol. 64, N 1. P. S41-S48.

28. Allweiss L. et al. The Role of cccDNA in HBV Maintenance.

29. Diogo Dias J. et al. Early Steps of Hepatitis B Life Cycle: From Capsid Nuclear Import to cccDNA Formation. 2021.

30. Wei L., Ploss A. Hepatitis B virus cccDNA is formed through distinct repair processes of each strand//Nat. Commun. 2021. Vol. 12, N 1591. P. 1-13.

31. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

infection|Elsevier Enhanced Reader [Electronic resource]. URL: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S016882781730185X?token=996B34855DDD70609EE7ADCF455D71735A969FF633F937EFF23051F7A4C119D59EE8800F7057DC95F9265AE3DF0D13FC&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210617135011 (accessed: 17.06.2021).

32. Goh Z.Y. et al. Intracellular interferon signalling pathways as potential regulators of covalently closed circular DNA in the treatment of chronic hepatitis B Conflict-of-interest statement//World J Gastroenterol. 2021. Vol. 27, N 14. P. 1369-1391.

33. Van Damme P. Hepatitis B Vaccines//Vaccines. 6th Edition/ed. Plotkin S., Orenstein W., Offit P. Elsevier Sanders, 2017. P. 1570.

34. Shimakawa Y. et al. Birth order and risk of hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: A case-control study in The Gambia//Liver Int. Blackwell Publishing Ltd, 2015. Vol. 35, N 10. P. 2318-2326.

35. Talla C. et al. Hepatitis B infection and risk factors among pregnant women and their male partners in the Baby Shower Programme in Nigeria: a cross-sectional study//Trop. Med. Int. Heal. Blackwell Publishing Ltd, 2021. Vol. 26, N 3. P. 316-326.

36. Hyams K.C. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: A review//Clin. Infect. Dis. Oxford Academic, 1995. Vol. 20, N 4. P. 992-1000.

37. Kim Y.J. et al. A genome-wide association study identified new variants associated with the risk of chronic hepatitis B

38. Li Y. et al. Genome-wide association study identifies 8p21.3 associated with persistent hepatitis B virus infection among Chinese//Nat. Commun. 2016. Vol. 7.

39. WHO. GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017 [Electronic resource]. 2017. URL:https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (accessed: 19.06.2021).

40. Eke A.C. et al. Hepatitis B immunoglobulin during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus//Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2017. Vol. 2017, N 2.

41. World Health Organization. Гепатит В. Информационный бюллетень ВОЗ [Electronic resource]. 2020. N July. P. 1-8. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en. (accessed: 19.06.2021).

42. Михайлов М.И. и др. Проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов как проблемы общественного здоровья в Российской Федерации//Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7, N 2. С. 52-58.

43. Шилова И.В. и др. Успехи и проблемы профилактики гепатита В у детей. Новые пути решения. 2019. Т. 21, N 3. С. 403-409

44. Ip H.M.H. et al. Prevention of hepatitits B virus carrier state in infants according to maternal serum levels of HBV DNA//Lancet. 1989. Vol. 333, N 8635. P. 406-410.

45. Technical Report. Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination. 2021. N June. 1-96 p.

46. Indolfi G, et. al Hepatitis B virus infection in children and adolescents. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 Jun; 4 (6): 466-476. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30042-1. Epub 2019 Apr 11. Erratum in: Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 May; 5 (5): e4. PMID: 30982722.

47. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Hepatol 2013; 59: 814 – 29.

48. Mason W.S., Gill U.S., Litwin S., Zhou Y., Peri S., Pop O. et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. Gastroenterol 2016; 151: 986-998. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.07.012

49. Cornberg M., Wong V.W., Locarnini S., Brunetto M., Janssen H.L., Chan H.L. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. J Hepatol 2017; 66 (2): 398-411. DOI:

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

10.1016/j.jhep.2016.08.009

50. Тимченко В.Н., Анненкова И.Д., Бабаченко И.В. Инфекционные болезни у детей/ed. Тимченко В.Н. СПб: СпецЛит, 2012. 623 с.

51. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 608 с.

52. World Health Organization. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO member states [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/global_report/en

53. Аутоиммунный гепатит и его вариантные формы: новый взгляд и новые возможности лечения: пособие для врачей/Т.Н. Лопаткина; Клиника нефрологии, внутр. и проф. болезней им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. – М: Форте принт, 2014. – 36 с.

54. Волынец Г.В., Хавкин А.И., Скворцова Т.А., Маткаш В.В. Аутоиммунный гепатит у детей: современное состояние проблемы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; Т. 28 N 5 С. 18-34. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-18-34

55. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015; 63: 971-1004.

56. Лекарственные поражения печени: учеб. пособие для врачей/Хомерики С.В., Хомерики Н.М. – М.: ФортеПринт, 2012. – 40 с.

57. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injuryq European Association for the Study of the Liver Journal of Hepatology 2019 vol. 70 j 1222-1261

58. Sturm E., Piersma F.E., Tanner M.S., Socha P., Roberts E.A., Shneider B.L. Controversies and Variation in Diagnosing and Treating Children With Wilson Disease: Results of an International Survey. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 63 (1): 82 – 7.

59. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson"s disease. J Hepatol. 2012; 56 (3): 671 – 85.

60. American Thoracic/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpfa-1antitrypsin deficiency. Am J Respire Crit Care med 2003; 168: 818-900.

61. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, Bulterys M, Siberry G, Walsh N, Chang MH, Meyers T, Giaquinto C, Wirth S, Chan PL, Penazzato M. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 Jun; 4 (6): 477-487. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30046-9. Epub 2019 Apr 11. Erratum in: Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 May; 5 (5): e4. PMID: 30982721

62. El-Shabrawi M, Hassanin F. Paediatric hepatitis C virus infection and its treatment: Present, past, and future. Arab J Gastroenterol. 2019 Sep; 20 (3): 163-174. doi: 10.1016/j.ajg.2019.09.003. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31585703

63. Pawlowska M, Sobolewska-Pilarczyk M, Domagalski K. Hepatitis C virus infection in children in the era of direct-acting antiviral. World J Gastroenterol. 2018; 24 (24): 2555-2566. doi: 10.3748/wjg.v24.i24.2555

64. Эсауленко Е.В., Алексеева М.В., Сухорук А.А., Понятишина М.В., Прийма Е.Н., Бубочкин А.Б. Фульминантный гепатит в реальной клинической практике, Инфекционные болезни 2017, С. 70-74.

65. Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. J Hepatol 2012; 57: 442 – 50.

66. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. J Hepatol 2008; 48: 335 – 52.

67. Hepatitis B Foundation. Hepatitis B Foundation [Internet]. Doylestown, PA. Available from: http://www.hepb.org/

68. Сухорук А.А., Захаров К.А., Шиманская А.С., Стасишкис Т.А., Эсауленко Е.В., Ковеленов А.Ю. Анализ результатов долгосрочной этиотропной терапии HBeAg-негативного

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

хронического гепатита В. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2019, С. 34-39.

69. Чередниченко Т.В., Московская И.А. Вирусные гепатиты у детей первого года жизни//Детские Инфекции. 2003. Т. 3. С. 11-14.

70. Terrault, N.A., Lok, A.S., McMahon, B.J., Chang, K.-M., Hwang, J.P., Jonas, M.M., Brown, R.S., Jr., Bzowej, N.H. and Wong, J.B. (2018), Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology, 67: 1560-1599. https://doi.org/10.1002/hep.29800

71. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int. 2016; 10 (1): 1-98. doi: 10.1007/s12072-015-9675-4.

72. Медицинское пособие "Диагностика и лечение хронических гепатитов у детей/Горячева Л.Г., Рогозина Н.В., Шилова И.В., Карев В.Е., Грешнякова В.А./Научные труды, Ю Т. 7 "Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей (псвящается 90-летию со дня основания института)"/Под. ред. з.д.н. РФ акад. РАН, д.м.н. проф. Лобзина Ю.В., з.д.н. РФ, проф. Скрипченко Н.В. – СПб.: НИИДИ, 2017 С. 180-224.

73. Interferon alfa-2b therapy in children with chronic hepatitis B/Sokal E. M. et all.//Gut. – 1993. – V. 34. (2 suppi). – P. 587-590.

74. Reversion from precore/core promoter mutants to wild – type hepatits B virus during the course of lamivudin therapy/Cho S. W. et al.//Ibid. – 2000. – V. 32. – P. 1163-1169.

75. Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С. Хронические вирусные гепатиты В, С и D. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Меди, 2015. 194 с.

76. Крамарь Л.В. Особенности лечения вирусных гепатитов у детей//Лекарственный Вестник. 2018. Т. 4. – N 72. – С. 34-40.

77. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hepatitis B (chronic): diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults [Internet]. London: NICE; 2013. Available from: http://www.nice.org.uk/guidance/cg165/resources/guidance-hepatitis-b-chronic-pdf

78. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2095 – 128.

79. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.02.2008 N 14 "Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.1.2341-08" (вместе с "СП 3.1.1.2341-08. Профилактика вирусного гепатита В. Санитарно-эпидемиологические/КонсультантПлюс [Electronic resource]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_75983/(accessed: 22.06.2021).

80. WHO. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy//Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. 2020. N July. 1-58 p.

81. Hu Y., Yu H. Prevention strategies of mother-to-child transmission of hepatitis B virus (HBV) infection.//Pediatr. Investig. Blackwell Publishing Ltd, 2020. Vol. 4, N 2. P. 133-137.

82. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009; 50: 661 – 2.

83. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. Hepatol Int 2012; 6: 531 – 61.

84. World Health Organization. Global Alert and Response (GAR): Hepatitis [Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2015 Mar 31]. Available from: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/en/.

85. Pujol FH, Navas MC, Hainaut P, Chemin I. Worldwide genetic diversity of HBV genotypes and risk of hepatocellular carcinoma. Cancer Lett 2009; 286: 80 – 8.

86. Yousif M, Mudawi H, Bakhiet S, Glebe D, Kramvis A. Molecular characterization of hepatitis B virus in liver disease patients and asymptomatic carriers of the virus in Sudan. BMC InfectDis 2013; 13: 328.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

87. Ahmed CS, Wang Z, Bin Z, Chen J, Kamal M, Hou J. Hepatitis B virus genotypes, subgenotypes, precore, and basal core promoter mutations in the two largest provinces of Pakistan. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 569 – 73.

88. Эсауленко Е.В., Цинзерлинг В.А., Карев В.Е., Шибаева Е.О., Оккультный хронический гепатит В: клинико-морфологические сопоставления, Вестник новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, 2016, 80 – 84.

89. Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, Fu S, Fontana RJ, Askari F, et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. Cancer Epidemiol BiomarkPrev 2012; 21: 793 – 9.

90. Huang J. F. et al. Viral hepatitis and proteinuria in an area endemic for hepatitis B and C infections: another chain of link?//Journal of internal medicine. – 2006. – T. 260. – N. 3. – C. 255-262.

91. B.A. Haber, J.M. Block, M.M. Jonas, S.J. Karpen, W.T. London, B.J. McMahon, et al. Recommendations for screening, monitoring, and referral of pediatric chronic hepatitis B Pediatrics, 124 (2009), pp. e1007-e1013.

92. Raffaele Iorio, Antonietta Giannattasio, Francesco Cirillo, Luca D'Alessandro, Angela Vegnente, Long-Term Outcome in Children with Chronic Hepatitis B: A 24-Year Observation Period, Clinical Infectious Diseases, Volume 45, Issue 8, 15 October 2007, Pages 943-949, https://doi.org/10.1086/521864.

93. Волынец Г.В., Панфилова В.Н., Жаворонок С.В. Хронические вирусные гепатиты у детей. Учебное пособие. – М.: Издательский Дом ТОНЧУ, 2020. – 376 с.

94. Shah U, Kelly D, Chang MH, et al. Management of chronic hepatitis B in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48: 399

95. Torre D, Tambini R. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a meta-analysis. Clin Infect Dis 1996; 23: 131.

96. Lee IC, Lin CH, Huang YH, Huo TI, Su CW, Hou MC, et al. IL28B polymorphism correlates with active hepatitis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. PloS One 2013; 8: e58071.

97. Jolynne Mokaya, Anna L McNaughton, Martin J Hadley, Apostolos Beloukas, Anna-Maria Geretti, Dominique Goedhals, Philippa C Matthews A systematic review of Hepatitis B virus (HBV) drug and vaccine escape mutations in Africa: a call for urgent action. bioRxiv 258350; doi: https://doi.org/10.1101/258350

98. Luo A, Jiang X, Ren H. Virol J.Lamivudine therapy for chronic hepatitis B in children: a meta-analysis. 2019 Jul 4; 16 (1): 88. doi: 10.1186/s12985-019-1193-x.

99. Jonas et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2016 Jan; 63 (1): 307 – 18. doi: 10.1002/hep.28278. Epub 2015 Nov 13. PMID: 26566163.

100. Vajro P, Tedesco M, Fontanella A, et al. Prolonged and high dose recombinant interferon alpha-2b alone or after prednisone priming accelerates termination of active viral replication in children with chronic hepatitis B infection. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 223.

101. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. Hepatology 2012; 56: 2018-2026.

102. Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, Greensmith MJ, Gardner SD, Bell MS, Sokal EM; International Pediatric Lamivudine Investigator Group. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2002 May 30; 346 (22): 1706 – 13. doi: 10.1056/NEJMoa012452. Erratum in: N Engl J Med 2002 Sep 19; 347 (12): 955. Kelley, Deirdre [corrected to Kelly, Deirdre]. PMID: 12037150

103. Строкова Т.В. Павловская Е.В., Зубович А.И., Каганов Б.С. Лечебное питание при заболеваниях печени у детей. Вопросы практической педиатрии, 2009, т. 4, N 1, с. 66-71

104. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосьина Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова, И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (4): 71-102

105. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis//J hepatol. – 2018. – T. 69. – N. 2. – C. 406-460.

106. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, Azzena G, Bonato S, Marra F, et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. Liver 1993; 13: 156 – 62

107. Filippo Morando 1, Silvia Rosi, Elisabetta Gola, Mariateresa Nardi, Salvatore Piano, Silvano Fasolato, Marialuisa Stanco, Marta Cavallin, Antonietta Romano, Antonietta Sticca, Lorenza Caregaro, Angelo Gatta, Paolo Angeli/Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study

108. Morando F, Rosi S, Gola E, Nardi M, Piano S, Fasolato S, Stanco M, Cavallin M, Romano A, Sticca A, Caregaro L, Gatta A, Angeli P. Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study. Liver Int. 2015 May; 35 (5): 1508 – 15. doi: 10.1111/liv.12583. Epub 2014 May 21. PMID: 24811138.

109. Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. Gastroenterology 1986; 90: 1827-1833.

110. Bernardi M, Trevisani F, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Hepatorenal disorders: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. Semin Liver Dis 1994; 14: 23-34.

111. Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, Rusticali AG, Gasbarrini G. Importance of plasma aldosterone concentration on the natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. Digestion 1985; 31: 189-193.

112. Santos J. et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety//Journal of hepatology. – 2003. – T. 39. – N. 2. – C. 187-192

113. Гасилина Е.С., Борисова О.В., Санталова Г.В.. Роль инфекций в формировании хронической болезни почек у детей//Практическая медицина. 2012. 1 (56). С. 7-12.

114. El-Sayed R. et al. Assessment of coagulation and fibrinolysis in children with chronic liver disease//Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 2013. – T. 24. – N. 2. – C. 113-117.

115. Клинический протокол диагностики и лечения хронического вирусного гепатита В у детей от 10 сентября 2015 г. Протокол 10

116. Bortolotti F. et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study//Hepatology. – 2006. – T. 43. – N. 3. – C. 556-562.

117. Winther T. N. et al. Differential plasma microRNA profiles in HBeAg positive and HBeAg negative children with chronic hepatitis B//PloS one. – 2013. – T. 8. – N. 3. – C. e58236.

118. Bortolotti F. et al. Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20-year observation period//Journal of hepatology. – 1998. – T. 29. – N. 2. – C. 184-190.

119. Hsu H. C. et al. Pathology of chronic hepatitis B virus infection in children: with special reference to the intrahepatic expression of hepatitis B virus antigens//Hepatology. – 1988. – T. 8. – N. 2. – C. 378-382.

120. Lebensztejn D. M. et al. Thyroid function in children with diagnosed chronic hepatitis B treated with interferon alpha//Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. – 2000. – T. 8. – N. 48. – C. 378-380.

121. Пономарева М.А, Шилова И.В., Рогозина Н.В. Применение ламивудина при хроническом гепатите В у детей. Детские инфекции. – 2004. – N 1. – С. 30-33.

122. Рейзис А.Р. Противовирусное лечение хронического гепатита В у детей. Российский медицинский журнал 2003. Т 11. N 3. С. 42-46

123. Ковалев О.В., Чередниченко Т.В. Комбинированная терапия хронических вирусных гепатитов у детей.//Детские инфекции. 2003. N 1. – С. 13-16.

124. Учайкин В.Ф., Ковалев О.Б. Применение фосфоглива при острых и хронических

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

вирусных гепатитах у детей. Детские инфекции. 2006. Том 5. N 1. С 38-43.

125. Инструкция по применению препарата Вемлиди – ЛП 005643.

126. Murray et al., HEPATOLOGY, Vol. 56, No. 6, 2012.

127. Инструкция по применению препарата Виреад – ЛП 000779.

128. Study AI463028: Evaluation of the pharmacokinetics, safety, tolerability and efficacy of entecavir (ETV) in pediatric subjects with chronic hepatitis B virus (HBV) infection who are HBeAg-positive. Week 120 clinical study report. Bristol-Myers Squibb Company; 2013. Document Control No. 930070743.

129. Study AI463189: A comparative study of the antiviral efficacy and safety of entecavir (ETV) versus placebo in pediatric subjects with chronic hepatitis B virus (HBV) infection who are HBeAg positive. Week 48 primary cohort clinical study report. Bristol-Myers Squibb Company; 2013. Document Control No. 930071188.

130. Черний В.И. Роль и место альбумина в современной инфузионно-трансфузионной терапии. Медицина неотложных состояний. 2017; 1 (80): 23-31.

131. Szajewska H., Guarino A. et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN working group for probiotics and prebiotics. JPGN2014; 58: 531-539/

132. Szajewska H., Kolodziej M., Zalewski B. M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii for treating acute gastroenteritis in children-a 2020 update//Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2020. – Т. 51. – N. 7. – С. 678-688.

133. Odièvre M. et al. Seroimmunologic classification of chronic hepatitis in 57 children//Hepatology. – 1983. – Т. 3. – N. 3. – С. 407-409.

134. Kansu A. et al. Autoantibodies in children with chronic hepatitis B infection and the influence of interferon alpha//Turk J Gastroenterol. – 2004. – Т. 15. – N. 4. – С. 213-218.

135. Xu Z. et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in young children with chronic hepatitis B virus infection//Hepatology international. – 2021. – Т. 15. – N. 3. – С. 602-610.

136. Sökücü S. et al. The role of the non-invasive serum marker FibroTest-ActiTest in the prediction of histological stage of fibrosis and activity in children with naïve chronic hepatitis B infection//Scandinavian journal of infectious diseases. – 2010. – Т. 42. – N. 9. – С. 699-703.

137. Akyuz M. et al. The evaluation of the use of 2D shear-wave ultrasound elastography in differentiation of clinically insignificant and significant liver fibrosis in pediatric age group//Abdominal Radiology. – 2021. – Т. 46. – N. 5. – С. 1941-1946.

138. Mogul D. B. et al. Characteristics of Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma in children: a multi-center study//Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2018. – Т. 67. – N. 4. – С. 437-440.

139. Chavhan G. B. et al. Gadobenate-dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging for hepatic lesions in children//Pediatric radiology. – 2014. – Т. 44. – N. 10. – С. 1266-1274.

140. Stinco M. et al. Treatment of hepatitis B virus infection in children and adolescents//World Journal of Gastroenterology. – 2021. – Т. 27. – N. 36. – С. 6053.

141. Рейзис, А.Р. Апоптоз лимфоцитов периферической крови в патогенезе вирусных гепатитов и антиапоптотическое действие урсодезоксихолевой кислоты/А.Р. Рейзис, Н.В. Матанина, Д.А. Шмаров//Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, N 2. – С. 1-9.

142. Pinto R. B., Schneider A. C. R., da Silveira T. R. Cirrhosis in children and adolescents: An overview//World journal of hepatology. – 2015. – Т. 7. – N. 3. – С. 392.

143. Применение альбумина: каковы доказательства клинического преимущества? Систематизированный обзор рандомизированных контролируемых испытаний. G.R. Haynes, R.G. Navickist, M.M. Wilkest. European Journal of Anaesthesiology. 2003. 20. 771-793.

144. Yachha S.K., Khanna V. Ascites in childhood liver disease//The Indian Journal of Pediatrics. – 2006. – Т. 73. – N. 9. – С. 819-824.

145. WHO 2024 hepatitis B guidelines: an opportunity to transform care Easterbrook, Philippa J et al. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, Volume 9, Issue 6, 493-495.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

Приложение А1

Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Клинические рекомендации "Хронический вирусный гепатит В у детей" разработаны членами "Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (МОО "ЕАОИБ").

амилии, имена, отчества разработчиков	Место работы с указанием занимаемой должности, ученой степени и звания	Адрес места работы с указанием почтового индекса	Рабочий телефон с указанием кода города	Конфликт интересов
Грешнякова Вера Александровна	ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Руководитель НИО вирусных гепатитов и заболеваний печени, ст. н.с., к.м.н.	197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9	(812) 234-34-16	нет
Жданов Константин Валерьевич	Директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, член-корр. РАН, д.м.н., профессор	197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9	(812) 234-60-04	нет
Лобзин Юрий Владимирович	Президент ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, академик РАН, д.м.н., профессор	197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9	(812) 234-60-04	нет
Горячева Лариса Георгиевна	ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. вед. н.с. НИО вирусных гепатитов и заболеваний печени, д.м.н.	197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9	(812) 234-34-16	нет
Рычкова Светлана Владиславовна	ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Руководитель НИО организации медицинской помощи, д.м.н., профессор	197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9	(812) 234-37-18	нет
Шилова Ирина Васильевна	ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Научный сотрудник НИО вирусных гепатитов и заболеваний печени	197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9	(812) 234-34-16	нет

Приложение А2

Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. Врач-инфекционист;
2. Врач-педиатр;
3. Врач общей практики (семейный врач);
4. Врач-гастроэнтеролог;
5. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.
6. В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДЦ	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

- Федеральный закон от 17.09.1998 N 157-ФЗ "Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний".
- Федеральный закон от 29.11.2010 N 326-ФЗ "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации".
- Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".
- Приказ Минздравсоцразвития России от 9 августа 2005 г. N 494 "О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям".
- Приказ Минздрава России N 804н от 13.10.2017 "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
- Приказ Минздрава России от 06.12.2021 N 1122н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок" (Зарегистрировано в Минюсте России 20.12.2021 N 66435).
- Приказ Минздрава России от 02.05.2023 N 205н "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников" (Зарегистрировано в Минюсте России 01.06.2023 N 73664).
- Приказ Минздрава России от 07.10.2015 N 700н "О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование" (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2015 N 39696).
- Приказ Минздрава России от 10.05.2017 N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи" (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2017 N 46740).
- Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N 4).
- Приказ Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 N 521н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями" (Зарегистрировано в Минюсте России 10.07.2012 N 24867).
- Приказ Минздрава РФ от 23.09.2020 г. N 1008н "Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 30.09.2020 N 60137.

Дифференциальная диагностика ХГВ

Дифференциальная диагностика ХГВ проводится с хроническим вирусным гепатитом С, аутоиммунным гепатитом (АИГ), лекарственно-индуцированным поражением печени, обменными заболеваниями (Болезнь Вильсона-Коновалова, гликогенозы, дефицит альфа1-антитрипсина и др.).

- Хронический вирусный гепатит С (ХГС)

Как правило, течение хронического гепатита С в детском возрасте имеет гладкое,

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

малосимптомное течение. Зачастую гепатомегалия является единственным симптомом заболевания. В ряде случаев наблюдаются такие неспецифические симптомы как головная боль, боли в животе, тошнота, рвота, неустойчивый стул, потеря аппетита, артралгии. Внепеченочные проявления (аутоиммунный тиреоидит, криоглобулинемия, мембранопролиферативный гломерулонефрит) в детском возрасте встречаются крайне редко. Учитывая схожую клиническую симптоматику, дифференциальная диагностика осуществляется по результатам серологического обследования (выявление анти-HCV антител) [61, 62, 63].

- Аутоиммунный гепатит

представляет собой хроническое иммуноопосредованное заболевание печени, характеризующееся развитием воспаления, фиброза и в ряде случаев – печеночной недостаточности. Спектр клинических проявлений АИГ разнообразен – от отсутствия явных проявлений поражения печени до острого и даже молниеносного течения гепатита. При обследовании любого пациента с острым или хроническим поражением печени, особенно при наличии гипергаммаглобулинемии, а также если у пациента имеются другие проявления аутоиммунных заболеваний, следует провести обследование сыворотки крови на аутоиммунную панель печени (определение аутоантител ANA, ASMA, анти-LKM-1, анти-SLA/LP, ANCA) [53, 54, 55].

- Лекарственно-индуцированное поражение печени

Возникают, как правило, у лиц, обладающих повышенной чувствительностью к данным препаратам, что обусловлено индивидуальными генетическими особенностями человека. Могут быть обусловлены многими лекарственными препаратами, но чаще возникают в тех случаях, когда препарат назначается длительно и в больших дозах. Более половины медикаментозных гепатитов связаны с длительным применением противотуберкулезных препаратов. Возможно развитие как острого, так и хронического поражения печени. При обследовании больных с хроническим гепатитом неясной этиологии в 10% случаев изменение лабораторных показателей можно связать с приемом лекарств. ЛПП не имеют патогномоничных признаков. Ключевым моментом в установлении диагноза является подробный лекарственный анамнез, положительный эффект после отмены предполагаемого средства. Подозрение на развитие ЛПП может возникнуть, при повышении АЛТ в 4 раза и более, появлении желтухи появляются у больного в течение 3 месяцев от начала приема препарата [56, 57].

- Метаболические заболевания печени (при врожденных и наследственных заболеваниях, гемосидерозе, гликогенозе, липидозе, галактоземии, гепатолентикулярной дегенерации, дефиците альфа1-антитрипсина и др.)

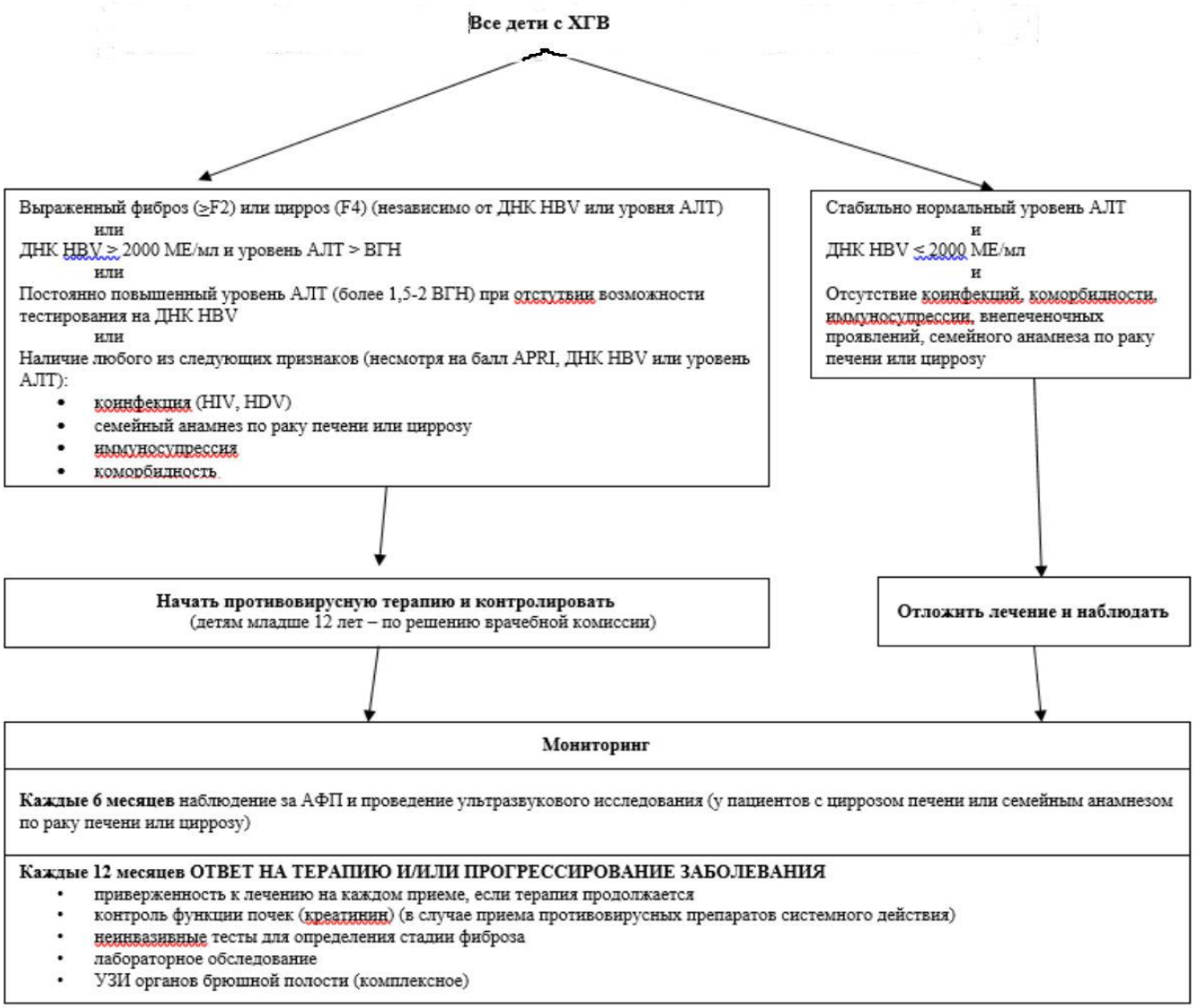
Эти заболевания возникают в детском возрасте и кроме стойкой гепатомегалии и желтухи проявляются грубыми нарушениями ЖКТ и ЦНС и других органов и систем. Цитолиз при них чаще выражен слабо, морфологические исследования указывают на листрофические изменения гепатоцитов и жировой гепатоз. Решающим в диагностике будет выявление различных ферментативных нарушений, являющихся пусковыми в развитии этих заболеваний. Таким образом, необходимо определение уровня церулоплазмина при ГЛД, а-антитрипсина при дефиците а-антитрипсина, глюкозо-6-фосфотазы, гликогена при гликогенозе, галактокиназы при галактоземии, железа при гемосидерозе и других показателей в зависимости от того, с каким заболеванием проводится дифференциальный диагноз [58, 59, 60].

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

Приложение Б

Алгоритмы действий врача

Все дети с ХГВ



Приложение В

Информация для пациента

Хронический вирусный гепатит В – заболевание, протекающее с поражением печени, вызываемое вирусом гепатита В. По данным ВОЗ, около 2 млрд. человек в мире инфицировано HBV, у более 400 млн. человек имеет место хроническое течение инфекции и более 600 тыс. человек ежегодно умирает от осложнений ГВ. Клинические проявления ГВ разнообразны от малосимптомных и бессимптомных форм болезни до тяжелых случаев, нередко заканчивающихся формированием хронического гепатита В, цирроза печени и гепатокарциномой со смертельным исходом.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

Источником заражения является больной человек или носитель этого вируса. Большинство инфицированных лиц, являющихся постоянным резервуаром вируса, не подозревают, что они больны и поэтому не соблюдают никаких мер предосторожности.

Путь заражения парентеральный (при попадании инфицированной вирусом крови в кровь заболевшего). В настоящее время наиболее распространен немедицинский парентеральный путь – инфицирование при внутривенном введении наркотических веществ. Но возможны и другие пути передачи инфекции в быту – гемоконтактный (через зубные щетки, расчески, бритвенные и другие парикмахерские и косметические инструменты, при пирсинге и татуаже), а также половой и перинатальный от больной матери ребенку (во время родов, реже при уходе за новорожденным и чрезвычайно редко внутриутробно). Медицинский парентеральный путь – в медицинских учреждениях при переливании крови, плазмы, при использовании инфицированного (плохо обработанного) медицинского инструментария во время обследования, лечения у стоматолога и других медицинских манипуляциях.

Инкубационный период при ГВ длится от нескольких недель до 6 мес. Скрининговым методом подтверждения диагноза является обнаружение поверхностного антигена – HBsAg. Хроническая инфекция характеризуется его персистенцией в течение не менее шести месяцев (при одновременном наличии HBeAg или без него). Вероятность хронизации вирусного гепатита В зависит от возраста ребенка, в котором произошло инфицирование. Наиболее часто хронические формы развиваются при заражении детей до 6 лет (частота хронизации ГВ у детей грудного возраста достигает 90%).

При хроническом гепатите В может назначаться медикаментозное лечение.

Лечение позволяет замедлить процесс развития цирроза печени, снизить заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой и повысить показатели долгосрочной выживаемости больных. До, во время и после проведения противовирусного лечения необходим мониторинг показателей (клинические и биохимические показатели, серологические маркеры, вирусная нагрузка, инвазивные и неинвазивные методы оценки фиброза печени).

Активная иммунизация – это радикальное решение проблемы профилактики ГВ, дельта гепатита и гепатокарциномы. Вакцинация против ГВ включена в национальный календарь прививок и проводится всем детям с рождения 3-х кратно. Вакцинация обеспечивает защиту от ГВ 7-10 и более лет.

Приложение Г1-ГN

Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1

Шкала оценки степени фиброза печени METAVIR (Meta-Analysis Of Histological Data In Viral Hepatitis) – Метаанализ гистологических данных при вирусных гепатитах

Источник: Bedossa, P., Poynard, T., and The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. Hepatology. 1996; 24: 289-293

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка степени фиброза печени

Оценочный инструмент: шкала

Содержание и ключ:

Значения эластичности печени при различных стадиях фиброза (транзиентная фиброэластометрия) (Эластометрия печени):

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

F0 – менее 6.2 кПа – нет фиброза

F1 – 6.2-8.3 кПа – минимальные фиброзные изменения печени. Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ

F2 – 8.3-10.8 кПа – умеренные фиброзные изменения печени. Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами

F3 – 10.8-14 кПа – выраженные фиброзные изменения печени. Многочисленные портоцентральные септы без цирроза

F4 – более 14 кПа – цирроз печени

Приложение Г2

Шкала Чайлд-Пью – Child-Pugh

Источник: Durand F., Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD//Journal of hepatology. – 2005. – Т. 42. – N. 1. – С. S100-S107

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка степени печеночной недостаточности

Оценочный инструмент: шкала

Содержание и ключ:

Параметр	1 балл	2 балла	3 балла
Билирубин, мкмоль/л, (мг%)	менее 34 (2,0)	34-51 (2,0-3,0)	более 51 (3,0)
Альбумин, г	более 3,5	2.8-3.5	менее 2,8
ПТВ (сек) или ПТИ (%)	1-4 (более 60)	4-6 (40-60)	более 6 (менее 40)
Асцит	Нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, плохо поддается лечению
Печеночная энцефалопатия	Нет	Легкая (I-II степень)	Тяжелая (III-IV степень)

Комментарии:

Оценка степени печеночной энцефалопатии:

- Отсутствует (1 балл)
- Степень I: Смена настроения/спутанность сознания
- Степень II: Неподобающее поведение, развивающийся ступор, сонливость
- Степень III: Выраженная спутанность сознания, ступор, но возможно вывести из ступора
- Степень IV: В состоянии комы/не реагирует

Тяжесть цирроза печени оценивается по системе баллов, которые рассчитываются исходя из 5 или 6 параметров. Всего установлено три класса: A, B и C:

5-6 баллов: Класс А по Чайлд-Пью

7-9 баллов: Класс В по Чайлд-Пью

10-15 баллов: Класс С по Чайлд-Пью

Приложение Г3

Расчет индекса фиброза APRI

Название: Расчет индекса фиброза APRI

Источник: Yen Y. H. et al. APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level//PloS one. – 2018. – Т. 13. – N. 6. – С. e0199760.

Тип: индекс

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

Содержание: Расчетная формула:

APRI = (АСТ / (ВГН АСТ)) * 100 / тромбоциты (109/л)

АСТ – значение аспарагиновой аминотрансферазы пациента, ВГН АСТ – верхняя граница нормы АСТ, Тромбоциты (10^9/л) – число тромбоцитов пациента в 1 л крови

Ключ (интерпретация):

Значение APRI	Вывод	Шкала оценки
> 2,0	F4	METAVIR
>= 1,5	F3-F4	METAVIR
0,5-1,5	Сомнительный результат	
< 0,5	F0-F2	METAVIR

Приложение Г4

Расчет индекса фиброза FIB-4

Название: Расчет индекса фиброза FIB-4

Источник: Yen Y. H. et al. APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level//PloS one. – 2018. – Т. 13. – N. 6. – С. e0199760.

Тип: индекс

Содержание: Расчетная формула:

FIB-4 = Возраст (лет)) * АСТ / тромбоциты (109/л) * $\sqrt{\text{АЛТ}}$

Возраст – возраст пациента (лет)

АСТ – значение аспарагиновой аминотрансферазы пациента

Тромбоциты (109/л) – число тромбоцитов пациента в 1 л крови

$\sqrt{\text{АЛТ}}$ – квадратный корень значения АЛТ пациента

Ключ (интерпретация):

Значение FIB-4	Вывод	Шкала оценки
> 3,25	F3-F4	METAVIR
< 1,45	F0-F2	METAVIR
1,45-3,25	Сомнительный результат	

Приложение Г5

Индекс гистологической активности (Индекс Knodell)

Источник: Knodell R.G., Ishak K.G. Black W.C. [et al.] Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis/R.G. Knodell, K.G. Ishak, W.C. Black [et al.]//Hepatology. – 1981. – Vol. 1 (5). – P. 431-435

Тип: индекс оценки

Назначение: оценка выраженности морфологических нарушений в печени

Оценочный инструмент: индекс

Содержание и ключ:

Показатель	Баллы
Перипортальные и мостовидные некрозы:	
- отсутствуют;	0

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru

- слабовыраженные ступенчатые некрозы;	1
- умеренные ступенчатые некрозы (до 50% большинства портальных трактов);	3
- выраженные ступенчатые некрозы (более 50% большинства портальных трактов);	4
- умеренные ступенчатые и мостовидные некрозы;	5
- выраженные ступенчатые и мостовидные некрозы;	6
- мультилобулярные некрозы;	10
Внутридольковая дегенерация и очаговые некрозы:	
- отсутствуют;	0
- слабовыраженные (ацидофильные тела, баллонная дегенерация и/или разбросанные фокусы гепатоцеллюлярного некроза в 1/3 долек печени);	1
- умеренные (вовлечено от 1/3 до 2/3 долек печени);	3
- выраженные (вовлечено более 2/3 долек печени);	4
Портальное воспаление:	
- отсутствует;	0
- слабое (воспалительная инфильтрация менее чем в 1/3 портальных трактов);	1
- умеренное (воспалительная инфильтрация от 1/3 до 2/3 портальных трактов);	3
- выраженное (обильная воспалительная инфильтрация более чем в 2/3 портальных трактов);	4
Фиброз:	
- отсутствует;	0
- фиброз портальных трактов;	1
- мостовидный фиброз (порто-портальный или портоцентральный);	3
- цирроз;	4

0 = отсутствие активности
1-4 = минимальная активность
5-8 = низкая активность
9-12 = умеренная активность
13-18 = высокая активность

Новые, изданные в 2020-2026 гг. и официально утверждённые Минздравом РФ, клинические рекомендации (руководства, протоколы лечения) – на нашем сайте.
Интернет-ссылка:
http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie_rekomendacii_protokoly_lechenija/54.

Если где-то кем-то данный документ был ранее распечатан, данное изображение QR-кода поможет вам быстро перейти по ссылке с бумажной копии – в нём находится эта ссылка.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске https://disuria.ru