

# Хронический вирусный гепатит В у детей и подростков: современный взгляд на проблему

Г.В. Волынец<sup>1</sup>, В.Н. Панфилова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

## Chronic viral hepatitis B in children and adolescents: a modern view of the problem

G.V. Volynets<sup>1</sup>, V.N. Panfilova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Voyno-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Социальная и медицинская значимость хронического гепатита В обусловлена высокой распространенностью инфекции, невозможностью элиминации вируса из ткани печени, наличием оккультной формы инфекции, которая плохо диагностируется и при длительном существовании в организме человека может привести к таким грозным поражениям печени, как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома.

Цель. Обзор современного состояния проблемы хронического гепатита В у детей и подростков.

Результаты. Приведены данные о строении вируса гепатита В (HBV), путях инфицирования, патогенезе заболевания, его течении, современных подходах к терапии, в том числе показаниях к лечению и особенности ведения пациентов с хронической HBV-инфекцией.

Заключение. Несмотря на повсеместную вакцинацию детей против гепатита В, проблема этого заболевания остается актуальной. Имеются значительные трудности как в диагностике, так и в лечении, хотя появление препаратов прямого противовирусного действия для лечения детей и подростков обуславливают значительный прорыв в борьбе с этой инфекцией.

**Ключевые слова:** дети, подростки, вирус гепатита В, хронический гепатит В, диагностика, лечение, профилактика.

**Для цитирования:** Волынец Г.В., Панфилова В.Н. Хронический вирусный гепатит В у детей и подростков: современный взгляд на проблему. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 47–60. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-47-60

The social and medical significance of chronic hepatitis B is conditioned by a high prevalence of this infection, the impossibility of eliminating the virus from the liver tissue and the presence of an occult poorly diagnosed form of infection leading to formidable liver damage such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma over time.

Objective. To review the current state of chronic hepatitis B in children and adolescents.

Results. The study presents the structure of hepatitis B virus (HBV), infection paths, the pathogenesis of the disease, its course, modern therapy approaches, including indications for treatment and management features of patients with chronic HBV infection.

Conclusion. Despite the widespread vaccination of children against hepatitis B, the problem remains relevant. There are significant difficulties in both diagnosis and treatment, although the direct antiviral drugs for children and adolescents are a significant breakthrough in the fight against this infection.

**Key words:** children, adolescents, hepatitis B virus, chronic hepatitis B, diagnosis, treatment, prevention.

**For citation:** Volynets G.V., Panfilova V.N. Chronic viral hepatitis B in children and adolescents: a modern view of the problem. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2020; 65:(3): 47–60 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-47-60

**Х**ронический гепатит В — потенциально опасная для жизни инфекция печени. По оценкам ВОЗ, более 250 млн человек в мире заражены вирусом гепатита В (HBV), ежегодно в мире почти 2 млн человек заражаются этой инфекцией, и чаще — дети раннего возраста. В эндемичных регионах HBV наиболее

часто передается либо от матери ребенку при родах (перинатальная передача), либо в результате горизонтальной передачи (контакт с зараженной кровью) в течение первых 5 лет жизни. HBV-инфекция может протекать в острой и хронической форме, тяжесть варьирует от бессимптомной инфекции или легкого заболевания до тяжелого или молниеносного гепатита. У детей, инфицированных от матери или заразившихся в возрасте до 5 лет, в 95% случаев развивается хроническая HBV-инфекция.

Социальную и медицинскую значимость данного заболевания обуславливают высокая распространенность инфекции, невозможность элиминации вируса из ткани печени, наличие оккультной формы инфекции, которая плохо диагностируется и при длительном существовании в организме человека может

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Волынец Галина Васильевна — д.м.н., рук. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова ORCID: 0000-0002-5413-9599  
e-mail: volynets\_g@mail.ru;

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Панфилова Виктория Николаевна — д.м.н., доц. кафедры педиатрии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого ORCID: 0000-0003-0681-8279

660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

привести к таким грозным поражениям печени, как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома.

### Строение вируса гепатита В

HBV известен с 1963 г., когда B.S. Blumberg открыл «австралийский антиген», за что впоследствии получил Нобелевскую премию. В дальнейшем британский ученый D. Dane в 1970 г. идентифицировал собственно HBV.

HBV человека принадлежит к семейству гепатотропных ДНК-вирусов *Hepadnaviridae* и реплицируется в организме человека исключительно в гепатоцитах. Вирион HBV (вирус вне клетки хозяина) состоит из нуклеопротеида, капсида и суперкапсида. Капсид — икосаэдр (многогранник с 20 гранями) размером 28 нм, внутри которого заключена ДНК вируса (нуклеопротеид). В состав капсида входит основной белок ядра (HBcAg — аббревиатура от «Hepatitis B core Antigen»). Суперкапсид представляет собой липидную мембрану, в которую встроены молекулы белка наружной оболочки — поверхностного антигена (HBsAg — от «Hepatitis B surface Antigen»). Диаметр вирусной частицы 42 нм.

Вирусный геном (рис. 1) компактен и представлен частично двухцепочечной релакс-кольцевой ДНК (гсДНК) длиной примерно 3200 нуклеотидов (имеются различия длины у разных изолятов). Одна из цепей ДНК (плюс-цепь, длина 1700–2800 нуклеотидов) короче другой (минус-цепь), тоже не замкнута и к ее 5'-концу ковалентно присоединена молекула полимеразы (Р). ДНК имеет 4 открытые рамки считывания, кодирующие 7 белков:

- HBeAg (антиген е HBV, секретируемый димерный белок);
- HBcAg (основной антиген HBV, вирусный капсидный белок);

— HBV Pol/RT (полимераза, активность обратной транскриптазы);

— PreS1/PreS2/HBsAg (гликопротеины с большой, средней и малой поверхностной оболочкой);

— HBx (антиген х HBV, регулятор транскрипции, необходимый для инициации инфекции) [1, 2].

Отличительная особенность генома ДНК-содержащего HBV — наличие РНК-стадии в жизненном цикле (рис. 2). После проникновения вируса в клетку вирусная ДНК перемещается в клеточное ядро, где происходит транскрипция с образованием полно-размерной прегеномной РНК и трех мРНК меньшей длины. Синтезированные РНК перемещаются в цитоплазму, где мРНК транслируются и прегеномная РНК вместе с полимеразой упаковывается в белковую оболочку. Полимераза HBV способна осуществлять обратную транскрипцию, и на матрице прегеномной РНК синтезируется новая гсДНК: вначале минус-цепь вирусной ДНК, а на ее матрице — плюс-цепь ДНК.

Еще одна важная особенность HBV заключается в способности его вирусного генома полностью или частично интегрироваться в геном гепатоцита хозяина. При поглощении вируса гепатоцитами нуклеокапсид HBV транспортируется в ядро для высвобождения генома гсДНК. В нуклеоплазме гсДНК превращается в ковалентно замкнутую кольцевую ДНК (сссДНК), которая обволакивается гистонами, образуя эписомальную хроматинизированную структуру. Затем он служит шаблоном транскрипции для всех вирусных транскриптов, которые транслируются в различные вирусные белки [3].

Помимо полных инфекционных вирионов (диаметр 42 нм), инфицированные клетки в большом количестве продуцируют не содержащие генома неинфекционные субвирусные сферические или нитевидные частицы размером 22 нм. Интеграция вирусного

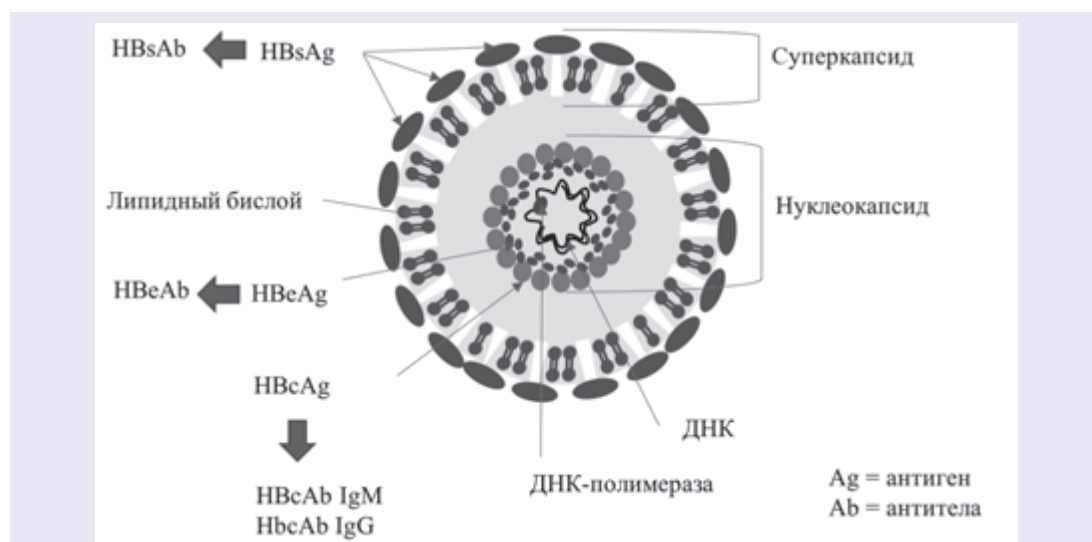


Рис. 1. Схема строения вириона вируса гепатита В (заимствовано и адаптировано из интернет-ресурсов).  
Fig. 1. Schematic structure of the virion of hepatitis B virus (borrowed and adapted from Internet resources).

генома в геном хозяина не требуется для репликации вируса, но служит одним из важных механизмов, участвующих в трансформации гепатоцитов.

Отсутствие активности по проверке обратной транскриптазы приводит к частым мутациям вирусного генома. Это обуславливает сосуществование генетически различных вирусных видов у инфицированных людей, также называемых вирусными квази-видами, которые эволюционируют в зависимости от воздействия среды хозяина. Считается, что взаимодействие между вирусом, гепатоцитом и иммунным ответом или противовирусным препаратом способствует появлению мутантов HBV, которые способны избежать иммунного ответа или эффекта противовирусной терапии. Анализ расхождения нуклеотидов по всему геному позволил идентифицировать девять генотипов (А–I) и несколько субгенотипов HBV.

### Инфицирование HBV и течение заболевания

Передача вируса может произойти во время медицинских, хирургических и стоматологических процедур при повторном использовании инструмен-

тария; среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики, при нанесении татуировок, в результате использования бритвенных лезвий и аналогичных приспособлений, контаминированных инфицированной кровью. Инфицирование может быть результатом плохого санитарного контроля безопасности при медицинских процедурах и таких традиционных манипуляциях, как татуаж или обрезание крайней плоти [4, 5]. Инфицирование детей HBV чаще всего происходит перинатально от матери, а также парентерально при контакте с кровью или другими биологическими жидкостями, содержащими HBV.

В отличие от детей у взрослых хроническая HBV-инфекция развивается менее чем у 5% инфицированных HBV, и примерно у 20–30% взрослых с хронической HBV-инфекцией формируется цирроз и/или гепатоцеллюлярная карцинома. Основные пути заражения HBV в популяции взрослых — это небезопасные инъекции и половые контакты. HBV способен выживать вне организма человека, сохраняя вирулентность, минимум 7 дней. Инкубационный период инфекции составляет в среднем 75 дней, с колебаниями от 30 до 180 дней. Вирус может обнаруживаться

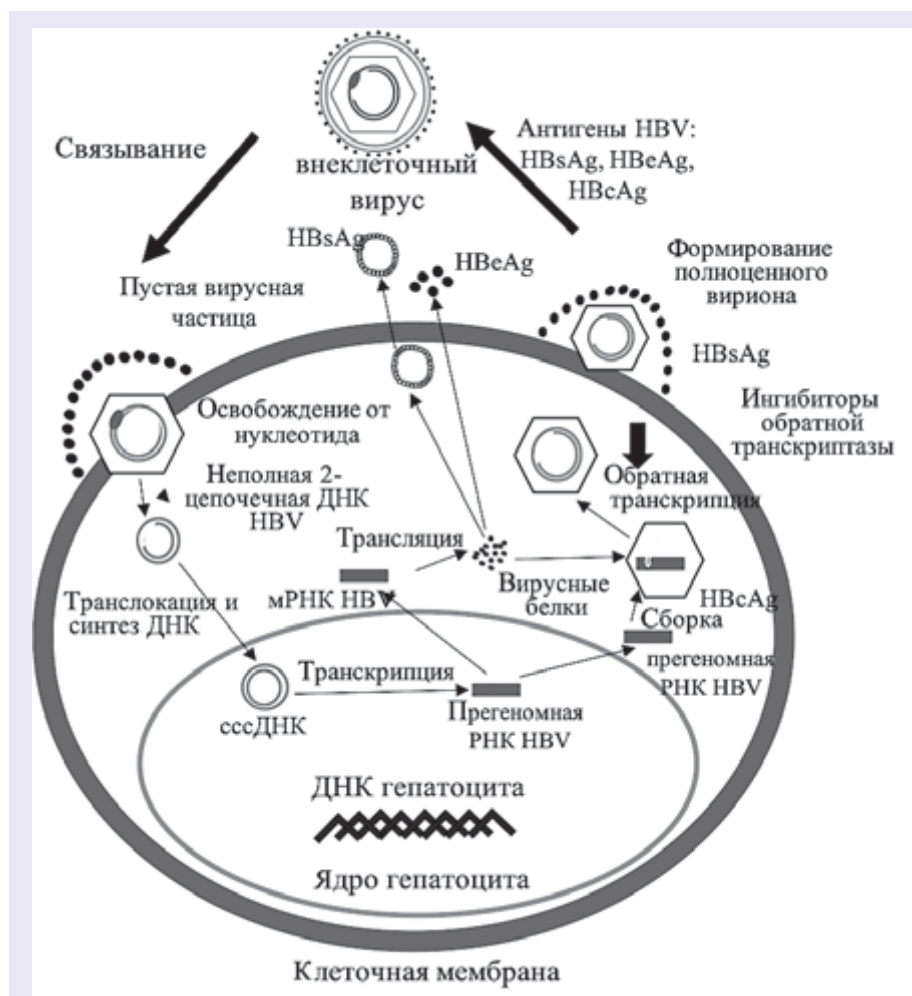


Рис. 2. Схема жизненного цикла вируса гепатита В (HBV). Рисунок автора.  
Fig. 2. Schematic of the hepatitis C virus life cycle (HBV). Drawing by the author.

в крови в течение 30–60 дней после инфицирования и в дальнейшем способен персистировать в организме.

Существенное улучшение ситуации произошло после разработки в 1987 г. и введения в широкую практику, начиная с 90-х годов XX века, вакцины против HBV, которая обеспечивает защиту от заболевания на 98–100%. Тем не менее проблема хронического гепатита В у детей в России остается актуальной в силу как сохраняющейся вероятности заражения, особенно новорожденных, так и недостаточного выявления инфицированных, отсутствия единого регистра зараженных как механизма контроля инфекции, а также отсутствия возможности медикаментозной эрадикации вируса.

При *острой HBV-инфекции* эффективная и своевременная реакция иммунной системы на HBV, присутствие В-клеток, продуцирующих HBV-специфические антитела, и функциональных Т-клеток, специфичных к HBV (с хелперным или цитотоксическим действием), определяют исход HBV-инфекции [5–7]. Элиминация вируса происходит в результате индукции Т-клеток, определяющих как цитолитический (зависимый), так и независимый противовирусный эффект посредством экспрессии антивирусных цитокинов, в частности интерферонов, а также активации В-клеток, продуцирующих нейтрализующие антитела, которые предотвращают распространение вируса. Сменяемость гепатоцитов в результате гибели инфицированных клеток приводит к растворению ссДНК [8].

При *хронизации HBV-инфекции* наблюдается прогрессирующее ухудшение специфической функции Т-клеток. Инфекция прогрессирует через различные фазы заболевания, которые тесно связаны с возрастом хозяина. Так, у детей и молодых людей с хронической HBV-инфекцией иммунная система менее компрометирована, чем у взрослых пациентов, что ранее трактовалось как фаза «иммунной толерантности». Известно, что HBV сохраняется при общей и вирус-специфической дисфункции Т-клеток, без четко выраженных нарушений иммунных функций Т-клеток для конкретного клинического фенотипа или клинической фазы инфекции. Однако существуют противоречия и неопределенности, касающиеся специфических для HBV В- и Т-лимфоцитов, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения [6]. Результаты исследований в китайской популяции свидетельствуют о новом антивирусном

гене *INTS10* (хромосомная локализация 8p21.3), подавляющем репликацию HBV в клетках печени с помощью зависимого от интерферона регуляторного фактора 3-го типа (IRF3) и способствующем элиминации вируса из организма [9].

Хроническая HBV-инфекция в отсутствие терапевтического вмешательства претерпевает несколько периодов взаимодействия вируса и хозяина, что традиционно было разделено на 5 фаз в зависимости от наличия HBeAg, уровня вирусной нагрузки по показателю ДНК HBV, цитолитической активности по активности аланинаминотрансферазы, наличия воспаления в печени (диагностически значимые показатели, используемые в оценке инфекции, представлены в табл. 1): иммунная толерантность → иммунная реактивность → неактивное носительство → HBeAg-негативный хронический гепатит В → HBsAg-негативная фаза.

Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) в 2017 г. была принята новая номенклатура HBV-инфекции, поскольку признано, что ранее использовавшиеся названия фаз не подтверждены иммунологическими данными и не являются определяющими в решении вопроса о показаниях к противовирусной терапии. Эта новая номенклатура пока еще не принята другими профессиональными сообществами [10]. Номенклатура основана на описании двух основных характеристик хронизации: инфекция/гепатит. Для классификации фазы инфекции требуется последовательный мониторинг уровней HBeAg, ДНК HBV и уровня аланинаминотрансферазы в сыворотке. Важно, что фазы хронической HBV-инфекции не обязательно могут быть последовательными:

**Фаза 1. HBeAg-положительная хроническая HBV-инфекция** (ранее называвшаяся «иммунотолерантная фаза») — типична для лиц, инфицированных перинатально, и ассоциируется с определением 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 аланинаминотрансферазы (при верхней границе нормы около 40 МЕ/л);
- минимальные некровоспалительные изменения в ткани печени;

Таблица 1. Диагностически значимые показатели в оценке HBV-инфекции

Table 1. Diagnostically significant indicators in the assessment of HBV infection

Маркер HBV	Поражение печени
HBsAg	Биохимические показатели: АлАТ
HBeAg/анти-HBe	Маркеры фиброза: неинвазивные маркеры фиброза (эластография или биомаркеры)
ДНК HBV	или биопсия печени в отдельных случаях

Примечание. АлАТ — аланинаминотрансфераза.



- 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 инфицированы из-за высокого уровня ДНК HBV [8, 11].

**Фаза 2. HBeAg-положительный хронический гепатит В** (ранее называвшаяся «фаза иммунной реактивности») характеризуется следующими особенностями:

- наличие HBeAg в сыворотке крови;
- высокий уровень ДНК HBV;
- повышенный уровень аланинаминотрансферазы;
- умеренный или тяжелый воспалительный процесс в печени;
- ускоренное прогрессирование фиброза.

Эта фаза может наступить через нескольких лет после первой фазы и чаще и/или быстрее возникает у лиц, инфицированных в зрелом возрасте. Результат этой фазы различен: большинство пациентов могут достичь сероконверсии HBeAg на HBeAb 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-отрицательной фазы хронического гепатита В в течение многих лет [8].

**Фаза 3. HBeAg-негативная хроническая HBV-инфекция** (ранее называемая «фаза неактивного носительства») характеризуется следующими особенностями:

- наличие в сыворотке антител к HBeAg (HBeAb);
- необнаруживаемый или низкий (<2000 МЕ/мл) уровень ДНК HBV;
- нормальный уровень аланинаминотрансферазы в соответствии с традиционными пороговыми значениями (верхняя граница нормы около 40 МЕ/л).

Однако у некоторых пациентов в этой фазе уровни ДНК HBV могут быть выше 2000 МЕ/мл (но обычно <20 000 МЕ/мл), с устойчиво нормальным уровнем аланинаминотрансферазы, минимальной печеночно-воспалительной активностью и незначительным фиброзом. Эти пациенты, если у них сохраняется данная фаза, имеют низкий риск прогрессирования до цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы, но может произойти прогрессирование до хронического гепатита В, что обычно наблюдается у HBeAg-негативных пациентов. Исчезновение HBsAg и/или его сероконверсия на HBsAb могут происходить спонтанно (1–3% случаев в год). Как правило, у таких пациентов отмечается низкий (<1000 МЕ/мл) уровень HBsAg в сыворотке крови [12].

**Фаза 4. HBeAg-негативный хронический гепатит В**, которая характеризуется следующими особенностями:

- отсутствие HBeAg в сыворотке крови;
- наличие HBeAb;

- постоянный или изменяющийся, умеренный или высокий уровень ДНК HBV в сыворотке крови (чаще более низкий, чем у HBeAg-позитивных пациентов);

- периодически или постоянно повышенные уровни аланинаминотрансферазы;

- некровоспаление и фиброз 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.

**Фаза 5. HBsAg-негативная фаза** (известна также как «окультная HBV-инфекция»), характеризуется следующими особенностями:

- отрицательный HBsAg в сыворотке крови (иногда отсутствие HBsAg может быть связано с чувствительностью анализа, используемого для его обнаружения);
- положительные антитела к HBcAg (HBcAb) с или без обнаруживаемых антител к HBsAg (HBsAb);
- нормальные уровни аланинаминотрансферазы;
- как правило (но не всегда!), не обнаруживаемая ДНК HBV в сыворотке крови;
- ДНК гепатита В (сссДНК) часто можно обнаружить в печени.

Элиминация HBsAg до начала цирроза связана с минимальным риском развития цирроза, декомпенсации и гепатоцеллюлярной карциномы, а также улучшением выживаемости. Однако если цирроз развился до элиминации HBsAg, пациенты по-прежнему подвержены риску возникновения гепатоцеллюлярной карциномы, поэтому следует продолжить наблюдение за пациентами, чтобы вовремя предупредить ее формирование. У этих пациентов к реактивации HBV может привести иммуносупрессия.

Вероятность развития хронической HCV-инфекции зависит от возраста, в котором человек заразился вирусом гепатита. Наибольшая вероятность развития хронической инфекции наблюдается у детей: до 80–90% у детей грудного возраста, инфицированных в первый год жизни, и около 30–40% у детей, инфицированных в возрасте до 6 лет. Важно понимать, что распространенность HBV-инфекции среди детей в значительной степени зависит от вакцинации младенцев при рождении. До 30% случаев заражения HBV может быть связано с горизонтальной передачей в раннем детстве, внутрисемейно, среди непривитых детей [13, 14].

Риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы зависит от иммунного ответа хозяина и продолжающейся репликации вируса. В отсутствие лечения кумулятивная частота развития цирроза печени в течение 5 лет после установления диагноза хронического гепатита В составляет 8–20%, а при наличии компенсированного цирроза печени 5-летняя

кумулятивная частота развития печеночной недостаточности достигает 20%. Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой при хроническом гепатите В составляет 2–5% у пациентов с циррозом печени, и, что особенно важно, он может развиваться даже у больных, которые эффективно лечились [15, 16]. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы повышают следующие факторы:

- цирроз печени;
- хронический гепатит;
- пожилой возраст;
- мужской пол;
- африканское происхождение;
- злоупотребление алкоголем;
- хронические сочетанные инфекции (другие вирусные гепатиты, вирус иммунодефицита человека – ВИЧ);
- сахарный диабет или метаболический синдром;
- активное курение;
- негативный семейный анамнез.

Расчетные показатели риска (такие, как GAG-HCC, CU-HCC и REACH-B), разработанные на когорте азиатских нелеченных пациентов с хроническим гепатитом В, не обеспечивают точного прогноза относительно развития гепатоцеллюлярной карциномы у представителей европеоидной расы [17, 18]. Новый показатель, основанный на доступных параметрах, – количество тромбоцитов, уровень альбумина, возраст, пол – PAGE-B score (табл. 2, рис. 3), дает возможность достаточно прогнозировать развитие гепатоцеллюлярной карциномы в течение первых 5 лет терапии энтекавиром или тенофовиром у больных хроническим гепатитом В, принадлежащих европеоидной расе, и может быть применен в клинической практике, в том числе у нелеченных пациентов с хроническим гепатитом В [19].

Известны также факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, обусловленные характеристиками вируса:

- высокая виремия HBV (определяется уровнем ДНК и/или HBsAg);

— генотип HBV (генотип С более агрессивен, чем генотип В);

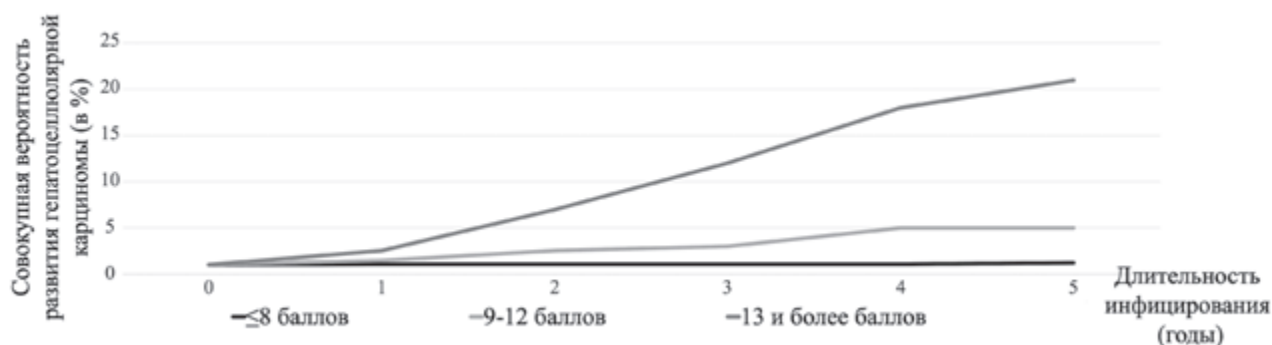
- специфические мутации вируса.

В большинстве случаев инфекция имеет бессимптомное клиническое течение, однако у некоторых пациентов возникают острые состояния с выраженными симптомами, которые сохраняются на протяжении нескольких недель и включают

**Таблица 2. Модифицированная шкала PAGE-B для оценки риска развития гепатоцеллюлярной карциномы**

**Table 2. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma**

Параметр	Риск, баллы
<b>Возраст, годы</b>	
<30	0
30–39	3
40–49	5
50–59	7
60–69	9
>70	11
<b>Пол</b>	
женский	0
мужской	2
<b>Альбумин, г/дл</b>	
≥4,0	0
3,5–4,0	1
3–3,5	2
<3	3
<b>Тромбоциты, ·10<sup>9</sup>/л</b>	
≥250	0
200–250	2
150–200	3
100–150	4
<100	5



**Рис. 3. Модифицированная шкала PAGE-B для оценки риска развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне противовирусной терапии хронического гепатита В [19]. Рисунок автора.**

**Fig. 3. Modified PAGE-B scale for assessing the risk of developing hepatocellular carcinoma with antiviral therapy for chronic hepatitis B. Drawing by the author.**

желтушное окрашивание кожи и склер глаз (желтуху), потемнение мочи, сильную слабость, тошноту, рвоту и боли в брюшной полости. У небольшого числа людей острый гепатит может привести к развитию острой печеночной недостаточности с риском летального исхода.

**Ко-инфекция ВИЧ-HBV.** Около 1% (2,7 млн) людей, живущих с HBV-инфекцией, ко-инфицированы ВИЧ. Средняя распространенность HBV-инфекции среди ВИЧ-инфицированных составляет 7,4%. С 2015 г. ВОЗ рекомендует начинать лечение всем пациентам с хроническим гепатитом В и диагнозом ВИЧ-инфекции, независимо от стадии заболевания. Тенофовир, который входит в состав комбинированных схем лечения, рекомендованных в качестве терапии первой линии при ВИЧ-инфекции, также активен против HBV.

**Клинические проявления HBV-инфекции у детей.** Естественное течение и фазы HBV-инфекции у детей описаны менее четко и лишь в нескольких исследованиях, в том числе 7 крупных (>90 пациентов, наблюдение в течение более 10 лет) [10]. Чаше HBV-инфекция у детей имеет приобретенный (перинатально или в раннем детстве) характер, представляет собой фазу с высокой степенью репликации и низким уровнем воспаления, которая, как принято считать, может длиться несколько десятилетий. Проспективное исследование, которое проводилось на протяжении 29 лет в Италии, показало, что из 91 HBeAg-положительного ребенка у 89 произошла сероконверсия HBeAg на HBeAb в возрасте около 30 лет, наличие активного хронического гепатита В выявлено в подростковом возрасте, цирроз был диагностирован у 1–5% HBeAg-положительных детей [20].

Наиболее важная стратегия борьбы с эпидемией HBV и профилактики HBV-инфекции у детей – вакцинация против HBV в течение 24 ч после рождения с последующим введением как минимум еще двух доз вакцины в течение 6–12 мес; этот режим эффективен на 90–95%. Применение иммуноглобулина против HBV (HBIG), вводимого при рождении младенцам от инфицированных матерей, может дополнительно снизить риск передачи до менее 5% [10]. Кроме того, иммунизация детей против HBV-инфекции также значительно снижает частоту развития гепатоцеллюлярной карциномы в пожилом возрасте.

Однако у 2–10% детей, рожденных от HBeAg-положительных матерей или с высокой вирусемией (ДНК HBV >10<sup>6</sup> МЕ/мл), возможен вертикальный путь заражения HBV, несмотря на вакцинацию и введение HBIG, что, вероятно, обусловлено трансплацентарной, или внутриутробной, передачей инфекции или недостаточной эффективностью вакцины или иммунного ответа. В настоящее время для снижения риска вертикальной передачи HBV доказана эффективность применения нуклеозидных/нуклеотидных аналогов (ламивудин, телбивудин,

тенофовир) во время третьего триместра беременности у высокоинфицированных HBeAg-положительных матерей в сочетании со стандартной иммунопрофилактикой у детей. Препаратом выбора является тенофовир, который может применяться у беременных в последний триместр беременности и затем в течение 1–3 мес после родов [21–23].

По действующей Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) выделяют:

V18.0 Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом.

V18.1 Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента.

В новой классификации МКБ-11 хронический гепатит В кодируется иначе:

1F01.00 Хронический гепатит В с ко-инфекцией вируса иммунодефицита человека.

1F01.0Y Другой хронический гепатит В.

1F01.0Z Хронический гепатит В, неуточненный.

Отдельный код для инфекции, вызванной вирусом гепатита дельта (HDV):

1F01.2 Хронический гепатит D.

## Диагностика

Методы лабораторной диагностики инфекции заключаются в выявлении поверхностного антигена HBV (HBsAg).

**Острая HBV-инфекция** характеризуется наличием HBsAg и иммуноглобулина класса М (IgM) к ядерному антигену (HBcAg). В течение начальной фазы инфекции у пациентов также обнаруживается серопозитивная реакция на HBeAg, который обычно служит маркером высокого уровня репликации HBV. Наличие HBeAg указывает на высокую контагиозность крови и биологических жидкостей инфицированного пациента.

**Хроническая HBV-инфекция** характеризуется персистенцией HBsAg в течение не менее 6 мес (при одновременном наличии HBeAg или без него). Постоянство наличия HBsAg служит главным маркером риска развития хронического заболевания печени и гепатоцеллюлярной карциномы в течение жизни.

**Первичное обследование пациентов с хронической HBV-инфекцией:**

- подробный анамнез;
- полное физическое обследование;
- оценка активности и тяжести поражения печени:
- биохимические параметры:
- аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза;
- гамма-глутамилтранспептидаза;
- щелочная фосфатаза;
- билирубин;
- альбумин в сыворотке крови;
- гамма-глобулины;

- общий анализ крови;
  - протромбиновое время;
  - инструментальные методы:
  - ультразвуковое исследование печени и других органов брюшной полости;
  - гистологическое исследование биоптатов печени или неинвазивные тесты для определения активности заболевания (эластография) — при неоднозначных результатах биохимических и вирусологических тестов;
  - исследование всех маркеров HBV-инфекции:
  - HBeAg и HBeAb — для определения фазы хронической HBV-инфекции;
  - измерение уровня ДНК HBV в сыворотке крови — для диагностики, установления фазы инфекции, принятия решения о необходимости лечения и наблюдении;
  - количественная оценка HBsAg в сыворотке, особенно при HBeAg-негативной хронической HBV-инфекции и у пациентов, которые получают лечение интерфероном-альфа;
  - определение генотипа HBV не является необходимым, но может быть полезным для отбора пациентов для терапии интерфероном-альфа;
  - обследование для исключения сопутствующих заболеваний, включая алкогольное, аутоиммунное, метаболическое заболевание печени со стеатозом или стеатогепатитом, и других причин хронического заболевания печени, включая сопутствующие инфекции вирусом гепатита D, вирусом гепатита C и ВИЧ;
  - тестирование на антитела к вирусу гепатита A (анти-HAV); пациентам с отрицательным анти-HAV следует рекомендовать сделать прививку против HAV;
  - обследование всех родственников и половых партнеров для выявления серологических маркеров HBV (HBsAg, HBsAb, HBcAb) и пройти вакцинацию, если они негативны по этим маркерам [8].
- В табл. 3 приведена интерпретация вирусологических показателей, полученных при обследовании.

В соответствии с перечисленными рекомендациями диагностика HBV-инфекции у детей старше 12 мес и подростков начинается также с обнаружения HBsAg в сыворотке крови с помощью серологического анализа, соответствующего стандарту качества. Анализ на HBsAg может быть повторен минимум через 6 мес после первого положительного теста для подтверждения хронической HBV-инфекции. Тестирование инфицированных детей в первые 6 мес жизни затруднено, поскольку ДНК HBV и HBsAg могут временно определяться при рождении или в первые несколько месяцев жизни и могут не отражать хроническую инфекцию HBV. Дети должны проходить тестирование на HBsAg в 6–12 мес, чтобы снизить риск ложноположительных результатов [24].

В отличие от взрослых пациентов, у которых эластография практически заменила инвазивную диагностику для оценки степени воспалительной активности в печени, стадии фиброза и определения показаний к лечению, у детей по-прежнему считается стандартным тестом гистологическое исследование ткани печени [10]. Несмотря на инвазивность этой процедуры, низкий риск развития осложнений при выполнении подготовленными специалистами делает ее безопасной для детей. Эластография у подростков и детей с хронической HBV-инфекцией формально пока считается невалидизированной, однако исследования по оценке метода эластографии у детей с иными хроническими заболеваниями печени показали ее надежность в определении стадий фиброза [25–27].

### Лечение при хронической HBV-инфекции

Цель противовирусной терапии как у взрослых, так и у детей с хронической HBV-инфекцией — эффективное и устойчивое подавление репликации HBV для снижения риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [8, 10, 24, 28].

Основная цель: повышение выживаемости и улучшение качества жизни путем предотвращения про-

Таблица 3. Интерпретация вирусологических показателей HBV-инфекции

Table 3. Interpretation of virological indicators of HBV infection

Маркер	Значение
HBsAg	Поверхностный антиген HBV. Основной скрининговый показатель HBV-инфекции. Генноинженерный HBsAg используется в вакцинах
HBsAb IgG	Показатель иммунитета к HBV — или реконвалесценция после острого вирусного гепатита В, или успешная вакцинация от гепатита В
HBcAb (или анти-HBcor) IgG	Подтверждение инфицированности вирусом гепатита В — текущей или перенесенной
HBcAb (или анти-HBcor) IgM	Маркер острой инфекции, вызванной HBV
HBeAg	Антиген оболочки ядра HBV, отражает наличие вируса в крови, зависит от генотипа вируса. Маркером репликации в настоящее время не служит
HBeAb IgG	Показатель сероконверсии HBeAg, типичен для генотипа D HBV
ДНК HBV	Прямой маркер репликации вируса



грессирования заболевания и развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Дополнительные цели:

- предотвращение передачи инфекции от матери ребенку;
- предотвращение реактивации гепатита В;
- профилактика и лечение внепеченочных проявлений, связанных с HBV;
- регрессия фиброза и стабилизация цирроза (у пациентов с установленным прогрессирующим фиброзом или циррозом).

*Конечные точки терапии:*

- индукция длительного подавления уровней ДНК HBV (уровень подавления ДНК HBV, который должен быть достигнут для достижения этих целей, не определен, но подразумевается, что чем он ниже, тем лучше);
- индукция элиминации HBeAg с сероконверсией на HBeAb или без нее у HBeAg-положительных пациентов;
- биохимический ответ — нормализация уровня аланинаминотрансферазы;
- элиминация HBsAg с сероконверсией на HBeAb или без нее («функциональное излечение», что указывает на глубокое подавление репликации HBV и экспрессии вирусного белка).

Имеющиеся доступные для лечения HBV-инфекции нуклеозидные/нуклеотидные аналоги позволяют достичь элиминации HBsAg и сероконверсии на HBeAb менее чем у 1% взрослых и у 1–6% детей. Увеличение продолжительности терапии повышает частоту сероконверсии HBsAg [29].

Исследуются новые стратегии комбинированного лечения хронического гепатита В, нацеленные на устранение всех репликативных интермедиатов, включая ковалентно замкнутую кольцевую ДНК в ядре, что позволяет надеяться на принципиальные изменения терапевтической стратегии при HBV-инфекции [30, 31].

*Показания к лечению взрослых пациентов с HBV-инфекцией сформулированы Европейской ассоциацией по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) в 2017 г. следующим образом:*

- все пациенты с HBeAg-положительным или отрицательным хроническим гепатитом В с ДНК HBV >2000 МЕ/мл, уровнем аланинаминотрансферазы выше верхней границы нормы и/или наличием как минимум умеренного воспаления или фиброза печени;
- пациенты с компенсированным или декомпенсированным циррозом нуждаются в лечении при любом уровне ДНК HBV и любом уровне аланинаминотрансферазы (пациенты с ДНК HBV >20 000 МЕ/мл и уровнем аланинаминотрансферазы более чем в 2 раза выше верхней границы нормы должны начинать лечение независимо от степени фиброза);

- пациенты с HBeAg-положительной хронической HBV-инфекцией, стабильно нормальным уровнем аланинаминотрансферазы и высоким уровнем ДНК HBV в возрасте старше 30 лет могут лечиться независимо от тяжести гистологических поражений печени;
- пациенты с HBeAg-положительной или HBeAg-негативной хронической HBV-инфекцией и неблагоприятным семейным анамнезом по гепатоцеллюлярной карциноме или циррозу и с внепеченочными проявлениями могут лечиться даже в отсутствие стандартных показаний к лечению [8].

Для детей, в отличие от взрослых, рекомендаций относительно оптимальных сроков и показаний к лечению немного. Имеются рекомендации Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) и Американской ассоциации по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) [28, 32].

Во всех руководствах решение о начале лечения основано на комбинированной оценке:

- стадии заболевания печени;
- концентрации ДНК HBV и уровня аланинаминотрансферазы;
- статуса HBeAg;
- а также семейного анамнеза по гепатоцеллюлярной карциноме, сопутствующей ВИЧ-инфекции, других заболеваний печени.

*Независимо от возраста терапия рекомендуется следующим пациентам:*

- при наличии цирроза печени;
- при наличии активного гепатита (HBeAg-положительным или HBeAg-негативным) с повышенными уровнями аланинаминотрансферазы и ДНК HBV, гистологическими признаками воспаления и фиброза.

AASLD рекомендует лечение HBeAg-положительных подростков и детей с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы и с измеряемой концентрацией ДНК HBV, без указания продолжительности повышения уровня фермента (большинство исследований основаны на повышении аланинаминотрансферазы более чем в 1,3 раза выше верхней границы нормы в течение ≥6 мес) [32].

Рекомендации ESPGHAN: лечение начинается при стойком повышении уровня аланинаминотрансферазы в течение минимум 6 мес у HBeAg-положительных подростков и детей или в течение минимум 12 мес у HBeAg-негативных подростков и детей при наличии хотя бы умеренного воспаления и фиброза, выявленного по результатам гистологического исследования ткани печени [28].

APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver) рекомендует лечение HBeAg-положительных подростков и детей при концентрации ДНК HBV >20 000 МЕ/мл и аланинаминотрансферазы

более чем в 2 раза выше верхней границы нормы в течение более чем 12 мес, и при HBeAg-негативном гепатите с уровнем аланинаминотрансферазы более чем в 2 раза выше верхней границы нормы в случае, если ДНК HBV >2000 МЕ/мл [33].

Семейный анамнез по гепатоцеллюлярной карциноме служит дополнительным фактором, определяющим показания к проведению лечения (ESP-GHAN, APASL).

*Лечение рекомендовано как взрослым, так и детям:*

- пациентам с молниеносной или тяжелой острой HBV-инфекцией;
- HBsAg-позитивным пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию или химиотерапию;
- HBsAg-позитивным пациентам, которым предстоит трансплантация печени;
- пациентам, получающим трансплантаты от HBsAb-позитивных доноров [28, 32, 33].

**Противовирусная терапия.** За последние три десятилетия после появления новых противовирусных препаратов результаты лечения больных хронической HBV-инфекцией изменились. Помимо интерферона-альфа и пегилированного интерферона-альфа (PegIFN-α) разработаны нуклеозидные или нуклеотидные аналоги с низким (ламивудин, адефовир, телбивудин) и высоким (тенофовир, энтекавир) генетическими барьерами устойчивости. Нуклеозидные и нуклеотид-

ные аналоги — это мощные ингибиторы репликации HBV, которые используются длительно или в качестве курсового лечения (в сочетании с интерфероном или без него) с целью получения устойчивого вирусологического ответа после окончания терапии [10, 28].

IFN-α и PegIFN-α действуют как иммуномодуляторы и применяются определенным курсом с целью индукции иммунологического контроля за инфекцией и достижения длительного подавления репликации вируса после окончания лечения. Терапия интерферонами обусловлена высокими показателями элиминации HBsAg [29].

Однако терапия интерферонами имеет ряд побочных эффектов и поэтому не назначается:

- младенцам и беременным женщинам,
- людям с аутоиммунными заболеваниями,
- при декомпенсированном циррозе,
- при неконтролируемом психическом заболевании,
- пациентам с тяжелой цитопенией,
- при наличии тяжелых заболеваний сердца,
- при неконтролируемых судорожных синдромах.

В настоящее время для лечения взрослых пациентов с хроническим гепатитом В используются следующие препараты:

- Интерфероны:
  - PegIFN-α;

Таблица 4. Противовирусные препараты, разрешенные у детей с хронической HBV-инфекцией [10]

Table 4. Antiviral drugs approved in children and adolescents with chronic HBV infection [10]

Препарат	Возраст, в котором препарат одобрен	Дозы	Способ введения
IFN-α-2b*	Старше 1 года (в России — с 1 года)	6 млн МЕ/м <sup>2</sup> 3 раза/неделю	Подкожные инъекции
PegIFN-α-2a	Старше 3 лет	180 мкг/1,73 м <sup>2</sup> 1 раз/неделю	Подкожные инъекции
PegIFN-α-2b	Не одобрен	—	—
Ламивудин**	Старше 3 лет (в России разрешен детям с ВИЧ-инфекцией, при HBV - от 18 лет и старше)	3 мг/кг/сут (максимально 100 мг/сут)	Раствор 5 мг/мл или таблетки 100 мг (только для лечения ВИЧ-инфекции)
Энтекавир	Старше 2 лет (в России — с 18 лет)	При массе тела 10–30 кг: 0,015 мг/кг/сут (максимально 0,5 мг); при весе >30 кг: 0,5 мг/сут	Раствор 0,05 мг/мл или таблетки 0,5 мг и 1 мг (не одобрен в РФ)
Адефовир***	Старше 12 лет	10 мг/сутки	Таблетки 10 мг
Тенофовира* дизопроксила фумарат	Старше 2 лет (в России — с 12 лет)	300 мг/сутки	Порошок 40 мг в 1 г; таблетки 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг Для HBV в России одобрена только дозировка 300 мг
Тенофовира* алафенамид	Старше 12 лет (в России — с 12 лет)	25 мг/сут	Таблетки 25 мг
Телбивудин	Не одобрен	—	—

*Примечание.* \* — одобрен в России для лечения хронического гепатита В у детей и подростков. IFN-α — интерферон-альфа; PegIFN-α — пегилированный интерферон-альфа;

\*\* — не одобрен в РФ у детей и подростков (только с 18 лет);

\*\*\* — адефовир не одобрен в РФ.

- Противовирусные препараты:
  - с низким барьером устойчивости к HBV:
    - › ламивудин (ЛАМ),
    - › адефовир дипивоксил (АДВ),
    - › тельбивудин (ТБВ);
  - с высоким барьером устойчивости к HBV:
    - › энтекавир (ЕТВ),
    - › тенофовира дизопротексил фумарат (ТДФ),
    - › тенофовира алафенамид (ТАФ).

В качестве предпочтительной начальной терапии EASL, AASLD и ВОЗ рекомендуют тенофовир (ТДФ или ТАФ) или энтекавир. Препараты интерферона-альфа рассматриваются APASL, EASL и AASLD в качестве терапии второй линии [8, 28, 32, 33].

*Для лечения хронической инфекции HBV у детей рекомендованы:*

- интерферон-альфа (одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA, Food and Drug Administration) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) детям от 1 года и старше);
- PegIFN- $\alpha$ -2b (одобрен EMA в 2017 г. для применения у детей старше 3 лет);
- энтекавир (рекомендован ВОЗ, EMA в возрасте 2 лет и старше, в России от 18 лет и старше);
- тенофовира диспроксил фумарат (одобрен EMA в 2019 г. детям в возрасте 2 лет и старше, в России от 12 лет и старше) и тенофовира алафенамид (для детей в возрасте 12 лет и старше с массой тела более 35 кг – одобрение EMA от 2018 г., одобрение МЗ РФ от 2019 года);
- ламивудин (одобрен для детей в возрасте 3 лет и старше, в России от 18 лет и старше).

В табл. 4 приведены данные о препаратах, используемых при лечении хронического гепатита В, в том числе у детей в России.

Преимущества интерферона-альфа и PegIFN- $\alpha$  для применения у детей по сравнению с нуклеозидными и нуклеотидными аналогами заключаются в предсказуемой конечной продолжительности лечения и отсутствии вирусной резистентности. Однако применение интерферонов сопряжено с трудностями введения – подкожные инъекции (3 раза в неделю для интерферона-альфа или один раз в неделю для PegIFN- $\alpha$ ) и высоким риском развития осложнений. AASLD предполагает, что использование PegIFN- $\alpha$ -2a, в связи с тем, что он вводится 1 раз в неделю, следует рассматривать для детей старше 5 лет с хронической HBV-инфекцией.

**Оценка эффективности лечения.** Выделяют вирусологический, серологический, биохимический и гистологический ответ на лечение. Оценка эффективности лечения проводится в определенных точках во время его проведения и после окончания терапии.

*Показатели, которые определяют при оценке эффективности лечения:*

- уменьшение количества HBV ДНК в сыворотке крови до неопределяемого уровня;
- элиминация HBeAg;
- нормализация уровня аланинаминотрансферазы.

**Оценка вирусологического ответа.** Для пациентов, получающих аналоги нуклеозидов/нуклеотидов:

- *вирусологический ответ* – не обнаруживаемый в сыворотке уровень ДНК HBV методом полимеразной цепной реакции с пределом обнаружения 10 МЕ/мл;
- *первичное отсутствие ответа* – снижение в сыворотке количества ДНК HBV менее чем на один  $\log^{10}$  через 3 мес терапии;
- *частичный вирусологический ответ* – уменьшение количества ДНК HBV более чем на один  $\log^{10}$  МЕ/мл, но обнаруживаемая ДНК HBV после минимум 12 мес терапии;
- *вирусологический прорыв* – подтвержденное повышение количества ДНК HBV более чем на один  $\log^{10}$  МЕ/мл по сравнению с наименьшим значением ДНК HBV на фоне терапии (может предшествовать биохимическому прорыву, характеризующемуся повышением уровня аланинаминотрансферазы);
- *устойчивость HBV к аналогам нуклеозидов/нуклеотидов* характеризуется выявлением вариантов HBV с мутациями, которые снижают восприимчивость к препаратам;
- *устойчивый вирусологический ответ вне терапии* может быть определен как уровни ДНК HBV в сыворотке крови  $<2000$  МЕ/мл в течение минимум 12 мес после окончания терапии (для пациентов, которые закончили прием препаратов).

Для пациентов, получающих интерферонотерапию (PegIFN- $\alpha$ ):

- *вирусологический ответ* – уровень HBV ДНК  $<2000$  МЕ/мл в сыворотке крови через 6 мес лечения и в конце терапии;
- *устойчивый вирусологический ответ* – уровень HBV ДНК в сыворотке крови  $<2000$  МЕ/мл в течение не менее 12 мес после окончания терапии.

**Оценка серологического ответа.** Серологический ответ на HBeAg:

- элиминация HBeAg и сероконверсия на HBeAb – только для HBeAg-позитивных пациентов;
- элиминация HBsAg и сероконверсия на HBsAb – для всех пациентов.

**Оценка биохимического ответа:** нормализация уровня аланинаминотрансферазы (при традиционной верхней границе нормы около 40 ЕД/л). Поскольку активность этого фермента часто вариабельна, для подтверждения устойчивого биохимического ответа после лечения требуется определение аланинаминотрансферазы не реже одного раза в 3 мес в течение минимум 1 года после окончания лечения.

**Оценка гистологического ответа:** снижение некро-воспалительной активности (более чем на 2 балла

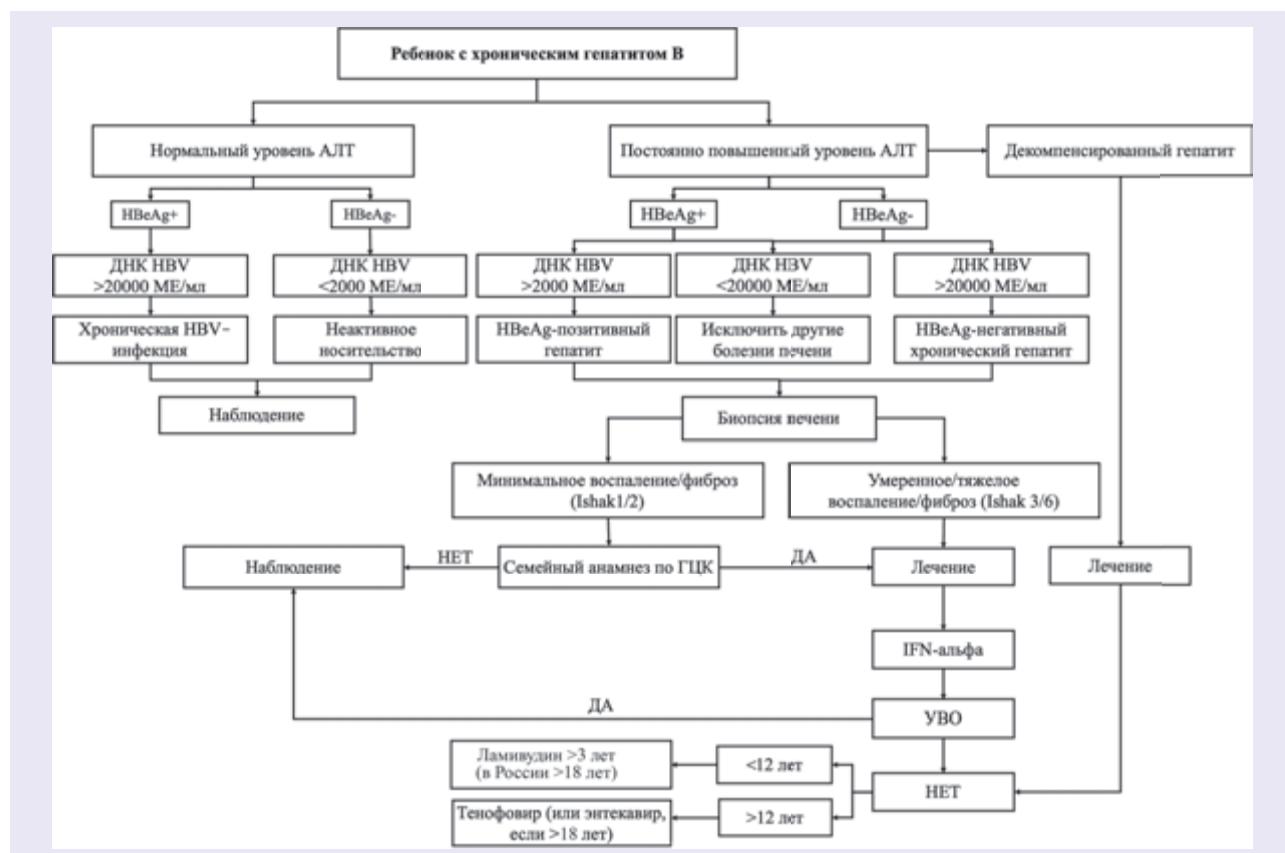


Рис. 4. Алгоритм ведения и лечения детей с хроническим гепатитом В [28]. Рисунок автора.

АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; УВО – устойчивый вирусологический ответ.

Fig. 4. The treatment algorithm for children with chronic hepatitis B [28]. Drawing by the author.

по индексу гистологической активности или по системе Ishak) без прогрессирования фиброза по сравнению с гистологическими данными, полученными до лечения. Хороший ответ ожидается при:

- более высоком индексе гистологической активности;
- исходно повышенном уровне аланинаминотрансферазы;
- более низких исходных концентрациях ДНК HBV.

В целом проблема уровня аланинаминотрансферазы и HBV-инфекции у детей изучена не полностью, нет глобальных баз данных по инфицированности и течению инфекции в детском возрасте, не валидизирован ряд диагностических тестов, нет четких рекомендаций по времени начала терапии, выбору препаратов и схемы лечения. Необходимы дальнейшие исследования в разных странах мира с созданием международного сотрудничества, для получения новых знаний о лучшей практике ведения и лечения детей с HBV-инфекцией.

**Мониторинг пациентов с HBV-инфекцией, которые не получают терапию (рекомендации EASL-2017 для взрослых пациентов) [8].**

Пациенты моложе 30 лет с НБсАг-положительной хронической HBV-инфекцией, не соответствующие ни одному из показаний к лечению, должны наблю-

даться не реже одного раза в 3–6 мес с контролем следующих показателей:

- уровень аланинаминотрансферазы – не реже одного раза в 3 месяца;
- ДНК HBV в сыворотке крови – каждые 6–12 мес;
- степень тяжести фиброза печени с использованием неинвазивных маркеров – каждые 12 мес.

Пациенты с НБсАг-негативной хронической HBV-инфекцией и уровнем ДНК HBV в сыворотке крови <2000 МЕ/мл, состояние которых не соответствует ни одному из показаний к лечению, должны проходить обследование каждые 6–12 мес с контролем следующих показателей:

- уровень аланинаминотрансферазы – каждые 6–12 мес;
- ДНК HBV в сыворотке крови каждые 2–3 года;
- степень тяжести фиброза печени с использованием неинвазивных маркеров – каждые 2–3 года.

**Количество НБсАг:**

- при уровне <1000 МЕ/мл – контроль аланинаминотрансферазы 1 раз в год, определение ДНК HBV и оценка степени тяжести фиброза с использованием неинвазивных маркеров каждые 3 года;
- при уровне >1000 МЕ/мл – контроль аланинаминотрансферазы каждые 6 мес, определение ДНК HBV и оценка степени тяжести фиброза



с использованием неинвазивных маркеров каждые 2 года.

Пациенты с НВеAg-негативной хронической HBV-инфекцией и уровнем ДНК HBV в сыворотке крови >2000 МЕ/мл, не имеющие показаний к лечению, должны наблюдаться каждые 3 мес в течение первого года и далее каждые 6 мес с контролем следующих показателей:

- уровень аланинаминотрансферазы не реже одного раза в 3 мес в течение первого года и далее каждые 6 мес;

- уровень ДНК HBV в сыворотке крови ежегодно в течение не менее 3 лет;

- степень тяжести фиброза печени с использованием неинвазивных маркеров ежегодно в течение не менее 3 лет.

### Мониторинг HBV-инфекции у детей

До, во время и после проведения противовирусного лечения необходим мониторинг тех же показателей, что и у взрослых с хронической HBV-инфекцией. Частота оценки этих показателей зависит от степени тяжести фиброза печени, серологического профиля пациента (НВеAg-позитивный или НВеAg-негативный), а также уровня аланинаминотрансферазы и ДНК HBV.

*Рекомендации Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN)*

предлагают следующий план мониторинга детей с хронической HBV-инфекцией (рис. 4) [28].

- НВеAg-позитивные пациенты с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы: определение активности аланинаминотрансферазы и уровня ДНК HBV каждые 3–4 мес в течение не менее 1 года для установления показаний к терапии;

- НВеAg-позитивные пациенты с нормальным уровнем аланинаминотрансферазы: определение активности аланинаминотрансферазы и уровня ДНК HBV каждые 6 мес.

- НВеAg-негативные пациенты: определение активности аланинаминотрансферазы и уровня ДНК HBV каждые 3–4 мес в течение не менее 1 года для исключения НВеAg-негативного активного гепатита;

- дети, получающие терапию: мониторинг эффективности, безопасности и приверженности к терапии проводится индивидуально.

### Заключение

Несмотря на повсеместную вакцинацию детей против гепатита В, проблема этого заболевания остается довольно актуальной. Имеются значительные трудности как в диагностике, так и лечении заболевания, хотя появление препаратов прямого противовирусного действия для лечения детей и подростков обусловило значительный прорыв в борьбе с этой инфекцией.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Seeger C., Mason W.S. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology* 2015; 479–480: 672–686. DOI: 10.1016/j.virol.2015.02.031
2. Tong S., Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol* 2016; 64: S4–S16. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.027
3. Lucifora J., Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA—The holy grail to hepatitis B cure. *J Hepatol* 2016; 64: S41–S48. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.009
4. Gupta E., Bajpai M., Sharma P., Shah A., Sarin S. Unsafe injection practices: a potential weapon for the outbreak of blood borne viruses in the community. *Ann Med Health Sci Res* 2013; 3: 177–81. DOI: 10.4103/2141-9248.113657
5. Nishioka Sde A., Gyorkos T.W., Joseph L., Collet J.P., Maclean J.D. Tattooing and risk for transfusion-transmitted diseases: the role of the type, number and design of the tattoos, and the conditions in which they were performed. *Epidemiol Infect* 2002; 128: 63–71. DOI: 10.1017/s0950268801006094
6. Bertolotti A., Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol* 2016; 64: S71–S83. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.026
7. Maini M.K., Gehring A.J. The role of innate immunity in the immunopathology and treatment of HBV infection. *J Hepatol* 2016; 64 (1 Suppl): S60–S70. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.028
8. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2017; 67 (2): 370–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
9. Li Y., Si L., Zhai Y., Hu Y., Hu Z., Bei J.-X. et al. Genome-wide association study identifies 8p21.3 associated with persistent hepatitis B virus infection among Chinese. *Nat Commun* 2016; 7: 11664. DOI: 10.1038/ncomms11664
10. Indolfi G., Easterbrook P., Dusheiko G., Siberry G., Chang M.H., Thorne C. et al. Viral hepatitis in children and adolescents 1 Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4 (6): 466–476. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30042-1
11. 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
12. 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: 10.1016/j.jhep.2016.08.009
13. Belhassen-García M., Pérez Del Villar L., Pardo-Lledias J., Gutiérrez Zufiaurre M.N., Velasco-Tirado V., Cordero-Sánchez M. et al. Imported transmissible diseases in minors coming to Spain from low-income areas. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(4): 370.e5–8. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.11.024
14. Gupta S., Gupta R., Joshi Y.K., Singh S. Role of horizontal transmission in hepatitis B virus spread among household contacts in north India. *Intervirology* 2008; 51: 7–13. DOI: 10.1159/000118790
15. Fattovich G., Bortolotti F., Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48(2): 335–52. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.11.011

16. Raffetti E., Fattovich G., Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2016; 36: 1239–1251. DOI: 10.1111/liv.13142
17. Arends P., Sonneveld M.J., Zoutendijk R., Carey I., Brown A., Fasano M. et al. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Limited role for risk scores in Caucasians. *Gut* 2015; 64: 1289–1295. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307023
18. Papatheodoridis G.V., Dalekos G.N., Yurdaydin C., Buti M., Goulis J., Arends P. et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol* 2015; 62(2): 363–70. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.045
19. Kim, J.H., Kim Y.D., Lee M., Jun B.G., Kim T.S., Suk K.T. et al. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Asians with chronic hepatitis B on antiviral therapy. *J Hepatol* 2018; 69(5): 1066–1073. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.07.018
20. Bortolotti F., Guido M., Bartolacci S., Cadrobbi P., Crivellaro C., Noventa F. et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatol* 2006; 43: 556–62. DOI: 10.1002/hep.21077
21. Brown R.S. Jr., McMahon B.J., Lok A.S., Wong J.B., Ahmed A.T., Mouchli M.A. et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63(1): 319–33. DOI: 10.1002/hep.28302
22. Lin X., Guo Y., Zhou A., Zhang Y., Cao J., Yang M. et al. Immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus in the Chinese population: a hospital-based study and a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(9): 897–903. DOI: 10.1097/INF.0000000000000315
23. Pan C.Q., Duan Z., Dai E., Zhang S., Han G., Wang Y. et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med* 2016; 374(24): 2324–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1508660
24. WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization, 2017; 204.
25. Awad M.E.-D., Shiha G.E., Sallam F.A., Mohamed A., El Tawab A. Evaluation of liver stiffness measurement by fibroscan as compared to liver biopsy for assessment of hepatic fibrosis in children with chronic hepatitis C. *J Egypt Soc Parasitol* 2013; 43: 805–819.
26. Fitzpatrick E., Quaglia A., Vimallesvaran S., Basso M.S., Dhanwan A. Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 72–76. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31826f2760
27. Lee C.K., Mitchell P.D., Raza R., Harney S., Wiggins S.M., Jonas M.M. Validation of Transient Elastography Cut Points to Assess Advanced Liver Fibrosis in Children and Young Adults: The Boston Children's Hospital Experience. *J Pediatr* 2018; 198: 84–89.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.02.062
28. Sokal E.M., Paganelli M., Wirth S., Socha P., Vajro P., Lacaille F. 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(4): 814–829. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.016
29. Jonas M.M., Lok A.S., McMahon B.J., Brown R.S. Jr., Wong J.B., Ahmed A.T. et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63(1): 307–18. DOI: 10.1002/hep.28278
30. Durantel D., Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *J Hepatol* 2016; 64(Suppl): S117–31. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.016
31. Xia Y., Liang T.J. Development of direct-acting antiviral and host-targeting agents for treatment of HBV infection. *Gastroenterology* 2019; 156: 311–24. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.057
32. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., Chang K.M., Hwang J.P., Jonas M.M. et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatol* 2018; 67: 1560–1599. DOI: 10.1002/hep.29800
33. Sarin S.K., Kumar M., Lau G.K., Abbas Z., Chan H.L., Chen C.J. 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

Поступила: 11.10.19

Received on: 2019.10.11

#### Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

#### Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.