

Клинические рекомендации

## **Хронический гепатит В (ХГВ) у детей**

Коды по МКБ 10: **B18.1**

Возрастная категория: **дети**

Год утверждения: 202\_\_

Профессиональные некоммерческие медицинские организации-разработчики:

- **Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области (МОО «АВИСПО»)**
- **Евро-азиатское общество по инфекционным болезням (МОО «ЕАОИБ»)**
- **Ассоциация педиатров-инфекционистов**

## Оглавление

|                                                                                                                                                                           |                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Оглавление .....                                                                                                                                                          | 2                                                                                                               |
| Ключевые слова .....                                                                                                                                                      | <a href="#">4444</a>                                                                                            |
| Список сокращений .....                                                                                                                                                   | <a href="#">5555</a>                                                                                            |
| Термины и определения .....                                                                                                                                               | <a href="#">7777</a>                                                                                            |
| 1 Краткая информация .....                                                                                                                                                | <a href="#">8888</a>                                                                                            |
| 1.1 Определение .....                                                                                                                                                     | <a href="#">8888</a>                                                                                            |
| 1.2 Этиология и патогенез .....                                                                                                                                           | <a href="#">9888</a>                                                                                            |
| 1.3 Эпидемиология .....                                                                                                                                                   | <a href="#">13121212</a>                                                                                        |
| 1.4 Кодирование по МКБ-10 .....                                                                                                                                           | <a href="#">15141414</a>                                                                                        |
| 1.5 Классификация заболевания .....                                                                                                                                       | <a href="#">15141414</a>                                                                                        |
| 1.6 Клиническая картина .....                                                                                                                                             | <a href="#">17161616</a>                                                                                        |
| 2 Диагностика заболевания, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....                                                                | <a href="#">20191919</a>                                                                                        |
| 2.1 Жалобы и анамнез .....                                                                                                                                                | <a href="#">20202020</a>                                                                                        |
| 2.2 Физикальное обследование .....                                                                                                                                        | <a href="#">21202020</a>                                                                                        |
| 2.3 Лабораторная диагностика .....                                                                                                                                        | <a href="#">22212121</a>                                                                                        |
| Инструментальная диагностика .....                                                                                                                                        | <a href="#">37362524</a>                                                                                        |
| 2.4 Иная диагностика .....                                                                                                                                                | <a href="#">40392626</a>                                                                                        |
| 2.5 Дифференциальная диагностика .....                                                                                                                                    | <a href="#">41402727</a>                                                                                        |
| 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения ..... | <a href="#">43412828</a>                                                                                        |
| 3.1 Консервативное лечение .....                                                                                                                                          | <a href="#">49483231</a>                                                                                        |
| 3.1.2 Патогенетическая терапия .....                                                                                                                                      | <a href="#">Ошибка! Закладка не определена.Ошибка! Закладка не определена.Ошибка! Закладка не определена.33</a> |
| 3.2 Хирургическое лечение .....                                                                                                                                           | <a href="#">61603635</a>                                                                                        |
| 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации .....                                                             | <a href="#">62613736</a>                                                                                        |
| 5 Профилактика и диспансерное наблюдение .....                                                                                                                            | <a href="#">63613736</a>                                                                                        |
| 5.1 Профилактика .....                                                                                                                                                    | <a href="#">63613736</a>                                                                                        |
| 6 Организация оказания медицинской помощи .....                                                                                                                           | <a href="#">67644039</a>                                                                                        |
| 7 Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания .....                                                                                                | <a href="#">68664241</a>                                                                                        |

|                                                                                                                                                                                                                |                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Критерии оценки качества медицинской помощи .....                                                                                                                                                              | <a href="#">69674242</a>  |
| Список литературы.....                                                                                                                                                                                         | <a href="#">75724544</a>  |
| Приложение А1. Состав рабочей группы .....                                                                                                                                                                     | <a href="#">87845251</a>  |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....                                                                                                                                           | <a href="#">89865453</a>  |
| Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата..... | <a href="#">93905857</a>  |
| Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента.....                                                                                                                                                                  | <a href="#">96935959</a>  |
| Приложение В. Информация для пациента .....                                                                                                                                                                    | <a href="#">97946060</a>  |
| Приложение Г1. Стадии фиброза печени по шкалам KNODELL, ISHAK, METAVIR .....                                                                                                                                   | <a href="#">99966262</a>  |
| Приложение Г2. Оценка степени тяжести цирроза печени по шкале Child-Pugh ..                                                                                                                                    | <a href="#">101986464</a> |
| Приложение Г3. Противовирусная терапия хронического гепатита В у детей, одобренная в РФ.....                                                                                                                   | <a href="#">102996566</a> |

## **Ключевые слова**

## Список сокращений

~~ANA – антинуклеарные антитела~~  
~~ASMA – антитела к гладким мышцам~~  
~~ALKM-1 – антитела к митохондриям 1 печени и почек~~  
~~HBeAg – 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 М, 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 GB 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-фетопроtein

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГВ – Гепатит В

ГГТП – Гаммаглутаминтранспептидаза

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

ИФН-α 2b – Интерферон-альфа-2b\*\*

кзкДНК – Ковалентно замкнутая кольцевая ДНК

ЛПУ – Лечебно-профилактическое учреждение

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 – ингибиторы обратной транскриптазы

ОАК – Общий анализ крови

ОАМ – Общий 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

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

### **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.

**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 (группе 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 печёночных долек и портальных трактов, вызываемое ДНК-содержащим вирусом гепатита В (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. ГВ 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 (HBV) – 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 нуклеопротеид – генетический материал вируса. Геном HBV имеет нетипичное строение и представляет собой релаксированную кольцевую частично-двухцепочечную ДНК [1, 8, 10, 12, 13].

ДНК HBV имеет 4 открытые рамки считывания, кодирующие 7 белков:

- ген P (полимераза): Pol/RT HBV, - полимеразы, 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. HBsAg можно обнаружить только в гепатоцитах. В периферической крови циркулирует трансформированный вариант HBsAg – 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°C – 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 – 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 иммунными клетками. 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, печёчно-специфического липопротеина и ряда изменённых тканевых структур печени. Следствием этого является развитие некробиотических и воспалительных изменений в паренхиме печени. В результате патологических изменений в печёночной ткани возникают цитолитический, мезенхимально-воспалительный и холестатический синдромы с определёнными клиническими и лабораторными проявлениями. Т-клетки оказывают как прямое цитолитическое действие, так и не прямой противовирусный эффект посредством

экспрессии противовирусных цитокинов (интерферонов) и активации В-клеток, продуцирующих нейтрализующие антитела, которые предотвращают распространение вируса. Поражение клеток происходит по иммуноопосредованному механизму. Течение и исход болезни зависят 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, обуславливающих 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 В8, А1-В8, а при замедленном или ослабленном – В7, В18, В35 [37]. Последние исследования указывают на новый противовирусный ген *INTS10* (хромосомная локализация 8p21.3), подавляющий репликацию HBV в клетках печени с помощью интерферон-зависимого регуляторного фактора 3-го типа и 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 иммунными клетками. 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, вырабатываемыми в ответ на введение используемых в настоящее время коммерческих вакцин [1, 9, 21, 27, 31].

Недосягаемость вируса – одна из причин хронического течения инфекции. Мутантные «вакцин~~у~~скользящие» 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~~)~~<sub>2</sub> 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 [сот](#) конца инкубации и 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 [для окружающих](#) 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].

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 | HBsAg-негативная латентная (оккультный ГВ) |
| HBeAg          | +                                                                    | +                                                               | –                                                                    | –                                                  | –                                          |
| Анти-HBe       | –                                                                    | –                                                               | +                                                                    | +                                                  | –                                          |
| ДНК HBV        | +++                                                                  | ++                                                              | +                                                                    | ++                                                 | +                                          |
| АЛТ            | N                                                                    | >N                                                              | N                                                                    | >N                                                 | N / >N                                     |
| HBsAg/анти-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, ~~48~~]:

**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 шкалам KNOCELL, ISHAK, METAVIR, в Приложении Г2 – оценка цирроза по Child-Pugh.

**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 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-HBcAg положительно);



**Клинический диагноз** (подтвержденный случай ХГВ): HBeAg-положительный хронический гепатит В (HBsAg положительно, HBeAg положительно, ДНК HBV положительно), высокая вирусная нагрузка, умеренная степень активности, стадия фиброза F<sub>1</sub> по METAVIR.

**Заключительный (окончательный клинический) диагноз ХГВ: В18.1** HBeAg-положительный 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 ( $< 40$  Ел/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 инфекциозны из-за высокого уровня ДНК HBV. Особенностью детского возраста является длительность сохранения этой фазы в течение многих лет, до десятилетий [12, 31, 4852].

- **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, 4953].

- **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 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

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 вируса ГВ.

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, [5056](#), [517](#)].

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

*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, [506](#), [517](#)].

**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, 528].

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

## **2.2 Физикальное обследование**

- Рекомендуется начать [у всех пациентов с подозрением на ХГВ](#) с общего осмотра с оценкой окраски кожного покрова и слизистых оболочек (выявление желтушного окрашивания кожи и слизистых) оболочек, оценить трофический статус с измерением роста, массы тела пациентам с подозрением на ХГВ для уточнения степени тяжести и формы заболевания [5, 6, 528].

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

- Рекомендуется [у всех пациентов с подозрением на ХГВ](#) 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. С помощью перкуссии определяют наличие или отсутствие выпота в брюшной полости, проверяют перитонеальные симптомы [1-3, 6-8, 506, 517].

**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 оценить окраску мочи и кала [1-3, 6-8, 506, 517].

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

**Комментарии:** У детей с нарушением пигментного обмена и холестазом при ХГВ может наблюдаться потемнение мочи и «пятнистый» или ахоличный стул.

- 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 корректирующей терапии [5, ~~6470~~, ~~6571~~].

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

## **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

### **2.3**

#### **На этапе постановки диагноза**

- Рекомендуется всем пациентам с подозрением на ХГВ выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого с определением лейкоцитарной формулы [~~1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 56, 57~~]. ~~90104, 91105~~].

Уровень убедительности рекомендаций ~~С~~ **ВС** (уровень достоверности доказательств – ~~5~~25)

*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 ~~обследования для выявления признаков нарушения пигментного обмена~~ и исключения сопутствующей (или сопряженной с -HBV инфекцией) патологии почек и мочевыводящих путей ~~[5, 6, 58, 31]. [104, 11342104, 105]~~.

Уровень убедительности рекомендаций ~~С~~ **ВС** (уровень достоверности доказательств – ~~5~~24)

*Комментарии:* При развитии внепеченочных проявлений, таких как гломерулонефрит и/тубулоинтерстициальный нефрит данные общего (клинического) анализа мочи (наличие ~~Наличие в моче уробилина и желчных пигментов указывают на первые признаки нарушения пигментного обмена и внутрипеченочного холестаза. Появление лейкоцитов, белка, эритроцитов цилиндров)~~ указывают на ~~поражение почек или мочевыводящей системы.~~

Рекомендуется ~~всем~~ пациентам с подозрением на ХГВ проведение анализа крови биохимического общетерапевтического анализа крови: ~~– 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, общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, ЩФ, исследование уровня ГГТН, холестерина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, протейнограмма, ПТИ, — определение международного нормализованного отношения (МНО) МНО для определения степени нарушений функций печени. [41, 11544].

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

Комментарии: Данные обследования позволяют оценить наличие и активность синдромов цитолиза, холестаза и 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 (ориентировочно исследование системы гемостаза) (фибриногена, ПТИ, МНО) для оценки степени тяжести заболевания [6, 7, 8, 506, 517, 729, 11443].

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

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 всем пациентам с подозрением на ХГВ определение серологических маркеров HBV (определение антигена (HbeAg) вируса гепатита В в крови, определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В в крови, определение антител к е-антигену (anti-HBe) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител классов к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови пациентам с подозрением на ХГВ для подтверждения этиологического фактора заболевания [11645, 11746, 11847, 11948].

Коагулограмма? Снижение уровня общего белка, альбумина, фибриногена и ПТИ — показателей указывает на нарушение белково-синтетической функции печени



(признаки гепатоцеллюлярной недостаточности) и возможность развития ДВС-синдрома, который сопровождается фазовыми изменениями в свертывающей системе крови. Значительное повышение концентрации общего белка,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов — указывает на развитие мезенхимально-воспалительного синдрома и активацию аутоиммунных реакций.

Рекомендуется выполнение биохимического исследования крови: анализа крови биохимического общетерапевтического анализа крови (определение активности аланинаминотрансферазы в крови, аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, общего белка и альбумина, креатинина и глюкозы), кроме того, необходимо определение активности гамма-глутамилтранспептидазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня холестерина и фракций билирубина в крови) [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 56, 57]. 104, 105, 106].

Уровень убедительности рекомендаций С AB (уровень достоверности доказательств — 5)23).

Комментарии: Данное обследование позволяет оценить наличие и активность синдромов цитолиза, холестаза и белково-синтетической функции печени. Коэффициент де-Ритиса (соотношение АСТ:АЛТ)  $>1,0$  свидетельствует о длительном воспалительном процессе в печени.

— Рекомендуется проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) (фибриногена, ПТИ, МНО) [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 56, 57]. 107, 108 [ВКФ1].

Уровень убедительности рекомендаций С B (уровень достоверности доказательств — 5)2).

• Рекомендуется определение соотношения белковых фракций методом электрофореза [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 56, 57]. 107, 109].

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

Комментарии: 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) и возможность развития ДВС-синдрома, который сопровождается фазовыми изменениями в



~~свертывающей системы крови. [вкф2] Значительное повышение концентрации общего белка,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов указывает на развитие мезенхимально-воспалительного синдрома и активацию аутоиммунных реакций.~~

• ~~Рекомендуется определение серологических маркеров HBV (определение антигена (HBeAg) вируса гепатита В в крови, определение антигена (HBsAg) вируса гепатита В в крови, определение антител к е-антигену (anti-HBe) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител классов к ядерному антигену (HBeAg) вируса гепатита В в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови) в сыворотке или плазме периферической крови пациентам с подозрением на ХГВ для подтверждения этиологического фактора заболевания [5, 6, 31, 58, 73, 105, 106 [вкф3]].~~

Уровень убедительности рекомендаций **С<sub>АС</sub>** (уровень достоверности доказательств – **514**).

**Комментарии:** выполняется для подтверждения этиологического диагноза и установления фазы процесса. Для скрининга бессимптомных форм проводится тестирование на выявление поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и поверхностных антител к вирусу гепатита В (анти-HBs). Также может быть проведен дополнительный скрининг на наличие IgG к ядерному антигену вируса гепатита В (анти-HBc) с целью дифференциальной диагностики перенесенной инфекции (положительный анти-HBc / анти-HBs положительный) 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). [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 56, 57].

— 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, у пациентов при положительном качественном тесте и планируемой терапии [90104, 91105, 92106, 10793, 11094]. (поверить по номенклатуре мед услуг)

•

— определение ДНК HBV методом ПЦР (качественный тест), ДНК HBV (количественный тест) при положительном качественном тесте и планируемой терапии

Уровень убедительности рекомендаций **С** **АС** (уровень достоверности доказательств – **15**).

Комментарии: рекомендуется для определения вирусологической активности процесса

• Рекомендуется определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) пациентам с тяжелым и осложненным течением ~~заболевания~~ **ХГВ** для возможного оказания неотложной помощи (переливания крови) [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, **506**, **517**]. ~~(поверить по номенклатуре мед.услуг)~~

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

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

• ~~Рекомендуется у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени (F3-4) при ХГВ мониторировать в процессе наблюдения уровень альфа-фетопrotein (АФП) для своевременной диагностики гепато-целлюлярной карциномы не менее 1 раза в 12 месяцев [5, 6, 31, 58].~~

~~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 АФП и проведение УЗИ 1 раз в год, позволяют своевременно выявлять развитие ГЦК.~~

~~На этапе обследования перед стартом противовирусной терапии~~

На этапе обследования перед стартом противовирусной терапии:

- Рекомендуется при планировании ПВТ пациентам с **ХГВ** с использованием препаратов пег-ИФН-а 2b\*\* дополнительно определять показатели функции щитовидной железы (исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина в крови ~~тиреотропный гормон, свободный тироксин~~) для выявления противопоказаний к ее проведению [12049].

Уровень убедительности рекомендаций **АС** (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Проводится при планировании ПВТ с использованием препаратов пег-ИФН-а 2b \*\* для выявления противопоказаний к ее проведению. При наличии отклонений показателей от нормальных значений рекомендована

консультация ~~врача--детского~~ эндокринолога и решение вопроса о необходимости медикаментозной коррекции.

- Рекомендуется детям старше 3-х лет с ХВГВ при назначении ПВТ, содержащей пег-ИФН-а 2b\*\*, ~~проводится~~ определение содержания антител к гладкой мускулатуре ~~и мускулам~~, антител к антигенам микросом печени и почек в крови, антинуклеарных антител к Sm-антигену ~~антинуклеарных антител~~ [ВКФ4] для своевременной диагностики и профилактики развития аутоиммунных реакций [13371, 13472].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Проводится для выявления противопоказаний к проведению ПВТ с использованием препаратов пег-ИФН-а 2b \*\*. Оптимальным возрастом пациентов является возраст 7-12 лет, вес ребенка более 20 кг [19].

~~— Рекомендуется дополнительно определять показатели функции щитовидной железы (Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови) [4, 111] [ВКФ5].~~

~~Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4):~~

~~Комментарии: Проводится при планировании ПВТ с использованием препаратов ИФН-а [ВКФ6] для выявления противопоказаний к ее проведению. При наличии отклонений показателей от нормальных значений рекомендована консультация врача-эндокринолога и решение вопроса о необходимости медикаментозной коррекции.~~

~~— Рекомендуется~~ детям старше 3-х лет с ХВГВ при назначении ПВТ, содержащей ИФН-а, ~~определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену, определение содержания антител к антигенам микросом в крови, определение содержания антител к цитоплазме нейтрофилов в крови для~~ своевременной диагностики и профилактики развития аутоиммунных реакций [4, 111].

~~Уровень убедительности рекомендаций ВС (уровень достоверности доказательств – 45)~~

~~Комментарии: Проводится для выявления противопоказаний к проведению ПВТ с использованием препаратов ИФН-а. [ВКФ7] Оптимальным возрастом пациентов является возраст 7-12 лет, вес ребенка более 20 кг~~

~~— Рекомендуется~~ проведение определения мутаций устойчивости ВГВ к противовирусным препаратам системного действия пациентам, которые ранее получали ПВТ с использованием ламивудина\*\* или энтекавира\*\* для назначения иной схемы ПВТ [96112, 11397, 11498, 11599].

Уровень убедительности рекомендаций **АС** (уровень достоверности доказательств – 15).

Комментарии: выполняется для определения наличия лекарственной устойчивости у пациентов, ранее принимавших ламивудин\*\*, энтекавир\*\* с целью выбора оптимального противовирусного препарата системного действия и/или коррекции дозы

На этапе обследования во время проведения ПВТ:

- Рекомендуется детям с ХВГВ, получающим ПВТ через 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев от начала лечения, и далее раз в год проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с определением лейкоцитарной формулы для динамического контроля безопасности проводимой терапии, выявления нежелательных явлений [ 718, 7380, 11195].

Уровень убедительности рекомендаций **ВС** (уровень достоверности доказательств – 25)

Комментарии:

- Рекомендуется всем пациентам с ХВГВ, получающим ПВТ аналогами нуклеот(з)идов (нуклеотидов), выполнение биохимического исследования крови: анализа крови биохимического общетерапевтического анализа крови (определение активности аланинаминотрансферазы в крови, аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, общего белка и альбумина, креатинина и глюкозы) 1 раз в 3 месяца. Частота может быть снижена до одного раза в шесть месяцев у пациентов с неопределяемой ДНК ВГВ и/или нормальным уровнем АЛТ [12, 707, 48]. Вольнец, aasld, epshgan

Уровень убедительности рекомендаций **ВС** (уровень достоверности доказательств – 25).

Комментарии: выполняется с целью мониторинга вирусологического ответа на терапию, оценки нежелательных явлений на противовирусные препараты. При использовании тенофовира дизопроксила фумарата или адефовира следует контролировать уровень креатинина. Пациентам с декомпенсированным циррозом, пациентам с нарушением функции почек, получающих терапию ламивудином следует чаще контролировать уровень креатинина (например, каждые один-три месяца).

- Рекомендуется детям с ХВГВ после двух, четырех, восьми, двенадцати недель ПВТ на основе peg-ИФН-а 2b \*\* интерферона [ВКФ8], а в дальнейшем каждые четыре-восемь недель лечение проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с определением лейкоцитарной формулы, биохимического анализа крови: исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, определение соотношения белковых фракций методом электрофореза: коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) для динамического контроля эффективности проводимой терапии, своевременного диагностирования нежелательных явлений [41729, 7380]. Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике ИЗ у детей науч.труды 2017

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: Выполняется для динамического контроля эффективности проводимой терапии (уменьшение выраженности синдромов цитолиза, холестаза, улучшение синтетической функции печени) после двух, четырех недель ПВТ на основе интерферонов, а в дальнейшем каждые четыре недели лечения для своевременного диагностирования нежелательных явлений.

Etienne Marc Sokal, Hari S. Conjeevaram, Eve A. Roberts, Fernando Alvarez, Elana M. Bern, Philippe Goyens, Philip Rosenthal, Alain Lachaux, Mark Shelton, Jacques Sarles, Jay Hoofnagle, Interferon-alfa therapy for chronic hepatitis B in children: A multinational randomized controlled trial, Gastroenterology, Volume 114, Issue 5, 1998, Pages 988-995,

Рекомендовано всем пациентам с ХГВ, находящимся на ПВТ с использованием peg-ИФН-а 2b \*\*, определение содержания антител к гладкой мускулатуре, ~~жим-мышцам~~, антител к антигенам микросом печени и почек в ~~кровик-микросомам~~ печени и почек, определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену антинуклеарных антител [ВКФ9] для своевременной диагностики и профилактики развития аутоиммунных реакций ~~определять ряд~~ (дать по номенклатуре) антител [ВКФ10] для пациентов находящихся на ПВТ с

~~использованием ИФН-а 2b \*\* интерферонов~~ для предупреждения нежелательных явлений [18, 41, 42, 43, 44, 729, 7380]. ~~Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике ИЗ у детей науч.труды 2017~~

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

**Комментарий:** выполняется определение содержания антинуклеарных антител, контроль функции щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин) при проведении ПВТ с использованием ~~пег-ИФН-а 2b \*\* интерферонов~~ каждые двенадцать недель ПВТ. Проводится для ~~выявления нежелательных явлений~~ исключения аутоиммунной патологии. При наличии отклонений показателей от нормальных значений рекомендована консультация эндокринолога и решение вопроса о необходимости медикаментозной коррекции. ~~при развитии нежелательных явлений — по показаниям~~

- ~~Рекомендуется~~ всем пациентам с ХВГВ, получающим ПВТ, определение серологических маркеров HBV (определение антигена (HbeAg) вируса гепатита В в крови, определение антител к е-антигену (anti-HBe) вируса гепатита В (Hepatitis В virus) в крови через 4, 12, 24, 48 недель при проведении ПВТ с использованием интерферонов ~~Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике ИЗ у детей науч.труды 2017~~ [729, 7380, 11094].

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

~~Комментарий:~~ 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. HBsAg следует проверять ежегодно. ~~[1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 56, 57].~~ ~~Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике ИЗ у детей науч.труды 2017~~

На этапе обследования после завершения ПВТ с использованием интерферонов (устойчивый вирусологический ответ– через 6 месяцев для интерферон содержащих режимов, через 3 месяца для безинтерфероновых режимов):

- ~~Рекомендовано определение активности аминотрансминаз (АЛТ, АСТ) пациентам с ХВГВ, получающим ПВТ для подтверждения эффективности терапии [7].~~ ~~Инфекционные~~



болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. (Серия «Национальные руководства»). 44. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CAB, Hansen BE, Janssen HLA. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. Hepatology 2010; 52:1251–7.

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, при положительном качественном тесте всем пациентам, получающим ПВТ [729, 7380, 11094]

Уровень убедительности рекомендаций АС (уровень достоверности доказательств — 25).

Комментарии: выполняется для оценки эффективности терапии, вирусологического ответа на ПВТ, а также мониторинга в отношении развития резистентности к терапии. При проведении ПВТ аналогами нуклеозидов 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 6 мес. При проведении ПВТ с использованием препаратов пег-ИФН-α 2b \*\*ИФН-α. ДНК HBV необходимо исследовать через 4 недели от начала лечения (быстрый вирусологический ответ); через 12 недель от начала лечения (ранний вирусологический ответ), через 24 недели от начала лечения (медленный вирусологический ответ); на момент окончания терапии (непосредственный вирусологический ответ). При проведении ПВТ противовирусными средствами прямого действия нуклеозидными препаратами [ВКФ11] ДНК HBV необходимо исследовать 1 раз в 3 месяца. На этапе обследования после завершения ПВТ (устойчивый вирусологический ответ - через 6 месяцев для интерферонсодержащих режимов, через 3 месяца после окончания для терапии противовирусными средствами прямого действия нуклеозидными препаратами [ВКФ12]). • Рекомендовано выполнение определения наличия ДНК ВГВ (качественный тест) в плазме крови пациентам с ХВГВ, получающим ПВТ с целью контроля эффективности терапии 1. Инфекционные болезни: национальное

руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. (Серия «Национальные руководства»). 44. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CAB, Hansen BE, Janssen HLA. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. Hepatology 2010; 52:1251–7.

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

• Рекомендовано определять ряд антител для пациентов находящихся на ПВТ с использованием интерферонов для предупреждения нежелательных явлений [

Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. (Серия «Национальные руководства»). 44. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CAB, Hansen BE, Janssen HLA. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. Hepatology 2010; 52:1251–7.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

—Комментарий: выполняется определение антинуклеарных антител, контроль функции щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин) при проведении ПВТ с использованием препаратов пролонгированных интерферонов сроком 48 недель, для выявления нежелательных явлений.

На этапе диспансерного наблюдения:

• Рекомендуется всем пациентам с ХВГВ проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с определением лейкоцитарной формулы в целях динамического контроля косвенных признаков хронической вирусной инфекции, гиперспленизма, содержания эритроцитов и гемоглобина не реже 1 раза /год[445, 6, 729].

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. ~~(Ющук 2013)~~. Кратность обследования при неактивном ХГВ 1р в 12 месяцев. Кратность обследования при умеренной активности ХГВ: 2 раза с интервалом 3 месяца, далее 1 раз в 6 месяцев.

—Рекомендуется всем пациентам с ХВГВ проведение общего (клинического) анализа мочи для выявления признаков нарушения билирубинового обмена [5, 6, 7941].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

•—Рекомендуется всем пациентам с ХВГВ проведение биохимического анализа крови: исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, —определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего белка в крови для динамического контроля выраженности синдромов цитолиза и холестаза, нарушения синтетической функции печени [5, 6, 31, 48, 707, 72941].

Уровень убедительности рекомендаций **СВС** (уровень достоверности доказательств — **52-5**)

Комментарий:—Кратность обследования может определяться индивидуально в зависимости от клинико-биохимической картины заболевания, предшествующих показателей, наличия **ПТИ, Общий белок и цирроза печени** и сопутствующих заболеваний~~—(Ющук 2013)~~. Кратность обследования при **НbeAg (+) хроническом гепатите В** 1р в 3 месяца, при **НbeAg (-) хроническом гепатите В и ДНК HBV менее 2000 МЕ/мл** - 1р в 6-12 месяцев, при **НbeAg (-) хроническом гепатите В и ДНК HBV более 2000 МЕ/мл** - 1р в 3 месяца в течение года, затем 1р в 6 месяцев. **неактивном ХГВ 1р в 12 месяцев. Кратность обследования при умеренной активности ХГВ: 2 раза с интервалом 3 месяца, далее 1 раз в 6 месяцев.**

- Рекомендуется всем пациентам с ХГВ проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) (фибриногена, ПТИ, МНО) для оценки степени тяжести заболевания **как часто** не реже 1р в 12 месяцев. [1, 2, 3, 5, 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 1р в 12 месяцев. [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 506, 51, 76 729]. ~~Как часто~~

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

Комментарии: 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). ~~— и возможность развития ДВС-синдрома, который сопровождается фазовыми изменениями в свертывающей системы крови.~~ Значительное повышение концентрации общего белка,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов – указывает на развитие мезенхимально-воспалительного синдрома и активацию аутоиммунных реакций. Кратность обследования при неактивном ХГВ 1р в 12 месяцев. Кратность обследования при умеренной активности ХГВ: 1 раз в 6 месяцев.

- Рекомендуется у пациентов с ХГВ определение серологических маркеров HBV (определение антигена (HbeAg) вируса гепатита В в крови, определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В в крови, определение антител к е-антигену (anti-HBe) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, ~~определение антител классов к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В в крови, определение антител к поверхностному антигену (anti-HHBsAg) 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 ~~с подозрением на ХГВ для подтверждения этиологического фактора заболевания~~ не реже 1 раза /6 мес [5, 6, 31, 58, 31, 48, 6673, 707].

Уровень убедительности рекомендаций **С**ВС (уровень достоверности доказательств – 525).

**Комментарии:** \* Обследование на HBsAg проводится для исключения спонтанного (или вызванного лечением) исчезновения HBsAg-и, в случае утраты HBsAg, контроль анти-HBs, 1р в год. Обследование на HBeAg проводится однократно, если после первого обследования диагностируется HBe-негативный ХГВ, исследование повторно проводится в случае ферментативного обострения. Если в случае HBeAg-позитивного ХГВ —обследование на HBeAg, анти-HBe проводится 1 раз в 3-6 месяцев-1 раз/12 мес контроль HBeAg/анти-HBeAg. Если в результате лечения достигнута сероконверсия HBeAg/анти-HBe в последующем контроль HBeAg проводится только в случае возврата вiremии и ферментативного обострения [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 56, 517, 31, 48, 707, 729].

- Рекомендуется проведение у детей с ХВГВ определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование и/или 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 раз в 6 месяцев -[31, 48, 70741].

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

**Комментарий:** Кратность обследования при неактивном HBe-негативном ХГВ ХГВ 1 раз в 6 месяцев. Кратность обследования при умеренной активности ХГВ: 2 раза с интервалом 3 мес., далее 1 раз в 6 мес. Количественный анализ не проводится, если результат качественного анализа отрицательный. После окончания курса лечения интерфероном и последующего шестимесячного периода наблюдения контроль осуществляется 1 раз в год в случае достижения ремиссии заболевания. а после достижения авиремии или использования препаратов с высоким генетическим барьером 1 раз в 6 мес.

- Рекомендуется у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени (F3-4) при ХГВ мониторировать определять в процессе наблюдения уровень альфа-фетопротеина (АФП) для своевременной диагностики гепато-целлюлярной карциномы не-менее реже 1 раза в 12 месяцев [5, 6, 31, 528].

Уровень убедительности рекомендаций **С**ВС (уровень достоверности доказательств – 525)

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

~~— Рекомендуется проведение определения мутаций устойчивости ВГВ к противовирусным препаратам пациентам, которые ранее получали ПВТ с использованием ламивудина или телбивудина для назначения иной схемы ПВТ [10, 13, 14, 17, 22, 34].~~

~~Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1). ♦~~

~~Рекомендуется дополнительно определить антитела к ряду иммунологических заболеваний (определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови, определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену, Определение содержания антител к антигенам микросом в крови и др.) пациентам с ХГВ для выявления противопоказаний для назначения противовирусной терапии (ПВТ) [4-6, 58]. (поверить по номенклатуре мед услуг)~~

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

*Комментарии: Проводится при планировании ПВТ с использованием препаратов интерферона для выявления противопоказаний к ее проведению. Антинуклеарные антитела (ANA), а также антитела к гладким мышцам (ASMA) являются наиболее распространенными циркулирующими аутоантителами, обнаруживаемыми при аутоиммунном гепатите 1 типа. Антитела к микросомам 1 печени и почек (ALKM-1) являются основными аутоантителами, выявляемыми при аутоиммунном гепатите 2 типа. Антитела к тиреопероксидазе в крови используются в диагностике аутоиммунного тиреоидита. Применение препаратов интерферона способствует усилению аутоиммунного ответа и, соответственно, усугубляет течение аутоиммунных болезней. [4-6, 58].*

~~— ♦ Рекомендуется дополнительно определять показатели функции щитовидной железы (Определение содержания антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови) пациентам с ХГВ для выявления противопоказаниями для назначения ПВТ [5, 6, 58]. (поверить по номенклатуре мед услуг)~~

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

~~Комментарии: Проводится при планировании ПВТ с использованием препаратов интерферона для выявления противопоказаний к ее проведению. При наличии отклонений показателей от нормальных значений рекомендована консультация эндокринолога и решение вопроса о необходимости медикаментозной коррекции~~

## **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 проведения дифференциальной диагностики заболеваний печени [1-3, 6-8, 506, 517].

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

**Комментарии:** При УЗИ органов брюшной полости 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 – эластометрия печени (транзиентная ультразвуковая эластометрия или динамическая эластография УЗ-сдвиговой волны или компрессионная (статическая) эластография в режиме реального времени) или пункционной биопсии печени отдельно (ПБП) для оценки степени фиброза [1-3, 6-8, 47, 31, 506, 517].

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

**Комментарии:** ПБП – важный метод оценки некровоспалительных изменений структуры печени, их локализации, а также стадии распространенности фибротического процесса, он позволяет оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т.д.) в патологическом процессе и их влияние на течение и эффективность лечения ХВГС. Однако у детей ввиду риска осложнения ПБП используется существенно реже, чем у взрослых. Доказана диагностическая точность

эластометрии (эластографии) 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 (эластографии) и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза. Кратность проведения эластографии печени зависит от фазы инфекционного процесса:– HBe-положительном ХГВ 1р в год, при HBeAg-негативном ХГВ с ДНК HBV менее 2000 МЕ/мл – 1р в 2 года, ДНК HBV более 2000 МЕ/мл – 1р в год.

- **Рекомендуется** детям с ХГВ при ~~подозрении на фиброз~~ циррозе печени выполнение эзофагогастродуоденоскопии для своевременного выявления варикозного расширения вен пищевода и желудка вследствие развития портальной гипертензии [1-3, 6-8, 506, 517].

**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, диагностики определения степени варикозного расширения вен пищевода ~~вследствие развития портальной гипертензии~~, 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 ~~подозрении на~~ наличии цирроза печени ~~(или при циррозе для исключения?)~~ проведение компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости ~~в нативном режиме и~~ с контрастным усилением для выявления возможных очаговых образований печени [1-3, 6-8].

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

**Комментарии:** КТ/МРТ с контрастным усилением 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).

На этапе диспансерного наблюдения:

- Рекомендуется детям с ХВГВ выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства не реже 1 раза в год для

оценки эффективности патогенетической терапии, динамики размеров печени, селезенки [1-3, 6-8, 506, 51741].

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

Комментарии: УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводится для оценки эффективности патогенетической терапии, выявления динамики размеров и изменений структуры печени, селезенки, изменения диаметра сосудов, наличия жидкости в брюшной полости

• Рекомендуется детям с ХВГВ и продвинутыми стадиями фиброза печени (F3 – F4) выполнение ФГДС 1 раз в год для диагностики портальной гипертензии, динамической оценки изменения степени выраженности варикозного расширения вен пищевода [1-3, 6-8, 31, 56, 57, 69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

• Рекомендуется детям с ХВГВ выполнение неинвазивной диагностики фиброза печени (транзистентная ультразвуковая эластометрия, динамическая эластография УЗ-сдвиговой волны, компрессионная (статическая) эластография в режиме реального времени, исследование активности воспаления в ткани печени и фиброза на основе теста для определения комплекса сывороточных биомаркеров (исследование уровня (альфа 2-макроглобулина, гаптоглобина, аполинопротеина А1, гамма-глутамилтрансферазы, общего билирубина в крови, общий билирубин и определение активности АЛТ, в крови – Fibrotest с учётом пола и возраста)) 1 раз в год для динамической оценки изменения степени выраженности фиброза печени. Кратность проведения эластографии печени зависит от фазы инфекционного процесса: HBe-позитивном ХГВ 1р в год, при HBeAg-негативном ХГВ с ДНК HBV менее 2000 МЕ/мл – 1р в 2 года, ДНК HBV более 2000 МЕ/мл – 1р в год [31, 5662, 13573, 13674, 13775, 68] [вкф13]. [62, 68].

Уровень убедительности рекомендаций ВС (уровень достоверности доказательств – 25)

— Рекомендуется детям с ХГВ выполнение исследования активности воспаления в ткани печени и фиброза на основе теста для определения комплекса сывороточных биомаркеров (исследование уровня альфа 2-макроглобулина, гаптоглобина, аполинопротеина А1, гамма-глутамилтрансферазы, общего билирубина в крови, определение активности АЛТ в крови – Fibrotest с учётом пола и возраста) для динамической оценки изменения степени выраженности фиброза печени [31, 56, 135, 136, 137] [вкф14].



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

• ~~Рекомендуется детям с ХВГВ по показаниям [ВКФ15], проведение КТ или МРТ органов брюшной полости в нативном режиме и с внутривенным введением парамагнитного контрастного препарата при подозрении на очаговое образование печени для ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы [13876, 1397773 [ВКФ16]].~~

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**На этапе диспансерного наблюдения:**

• ~~Рекомендуется выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (комплексного) не реже 1 раза в год [5, 6, 58].~~

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

**Комментарии:** ~~комплексное УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводится для оценки эффективности патогенетической терапии, выявления динамики размеров и изменений структуры печени, селезенки, изменения диаметра сосудов, наличия жидкости в брюшной полости~~

• ~~Рекомендуется выполнение неинвазивной диагностики фиброза печени (транзиентная ультразвуковая эластометрия или динамическая эластография УЗ-сдвиговой волны или компрессионная (статическая) эластография в режиме реального времени 1 раз в год) [5, 6, 58].~~

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

**Комментарии:** ~~Выполняется для динамической оценки изменения степени выраженности фибротических изменений ткани печени.~~

## **2.5 Иные диагностические исследования**

• Рекомендуется пациентам с тяжелым и осложненным течением ХГВ и имеющим сопутствующую патологию при наличии неотложных состояний консультация врача анестезиолога-реаниматолога для определения показаний к переводу в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1-3, 6-8, 506, 517].

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

• Рекомендуется осмотр врачом-хирургом 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, 506, 517].

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



- Рекомендуется осмотр врача-невролога при развитии энцефалопатии у пациентов с ХВГ для оказания специализированной помощи [1-3, 6-8, [506](#), [517](#)].

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

### **2.5.1 Дифференциальная диагностика**

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

• - 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) [[539](#), [5460](#), [5564](#)].

#### • - 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 [[5662](#), [5763](#)].

### **- Хронический вирусный гепатит С (ХГС)**

Как правило, течение хронического гепатита С в детском возрасте имеет гладкое, малосимптомное. 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-НСV антител) [61, 62, 63].

**- Метаболические заболевания печени** ~~гепатиты~~ (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 дистрофические изменения гепатоцитов и жировой гепатоз. Решающим в диагностике будет выявление различных ферментативных нарушений, являющихся пусковыми в развитии этих заболеваний. Таким образом, необходимо определение уровня церулоплазмينا при ГЛД, а-антитрипсина при дефиците а-антитрипсина, глюкозо-6-фосфатазы, гликогена при гликогенозе, галактокиназы при галактоземии, железа при гемосидерозе и других показателей в зависимости от того, с каким заболеванием проводится дифференциальный диагноз [5864, 5965, 606].

### **• Хронический вирусный гепатит С (ХГС)**

~~Как правило, течение хронического гепатита С в детском возрасте имеет гладкое, 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-НСV антител) [67, 68, 69].~~

### **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.

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, 506, 517].

#### **Диета и режим**

~~Режим — важнейший фактор, позволяющий поддерживать компенсацию функции печени. Больным ХГ вне периода обострения следует рекомендовать 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 физических и психических напряжений.~~

~~Соблюдение специфической 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, 707]. Плохо всасывающиеся дисахариды (в том числе лактулоза) 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 (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 ям 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) ~~и щадящей диеты с ограничением азотистых экстрактивных веществ, продуктов, богатых солью, эфирными маслами, исключаются острые приправы, шпинат, щавель, жареные,~~

конченые, маринованные блюда, тугоплавкие жиры (свинина, баранина). Категорически запрещается алкоголь в любых видах!

Нутритивная поддержка при осложнениях заболеваний печени назначается с учетом преобладающего клинического синдрома. У взрослых пациентов с печеночной недостаточностью с целью профилактики энцефалопатии в рационе ограничивают содержание белка, однако в педиатрической практике длительное ограничение белка приводит к нарушению роста и развития ребенка. В настоящее время считается, что суточное употребление белка в количестве 2-3 г/кг при условии обогащения его разветвленными аминокислотами не вызывает печеночной энцефалопатии. Плохо всасывающиеся дисахариды (в том числе лактулоза) и растворимые пищевые волокна оказывают влияние на метаболизм азота в толстой кишке и полезны в терапии больных с печеночной недостаточностью. При наличии легкой энцефалопатии рекомендуется ограничение белка на непродолжительное время до 1-2 г/кг [4, 31, 46, 48, 707, 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, 707, 103].

### **Противовирусная терапия**

Согласно международным Европейской и Американской ассоциациями по изучению болезней печени и отечественными (Хронический вирусный гепатит В (ХГВ) у взрослых) клиническим рекомендациям, 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, 77, 78].

Учитывая особенности патогенеза этой инфекции, в том числе и возможность интеграции ДНК вируса в геном человека, добиться полной эрадикации HBV в результате проводимой ПВТ удастся 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 [31, 46, 48, 77].

**Рекомендуется проведение ПВТ у детей и подростков с хроническим гепатитом**

**В в случае:** [31, 48, 77, 78]: Вирусологическая и/или серологическая активность гепатита, свидетельствующих о выраженной репликации вируса (HBsAg (+) положит. и/или ДНК HBV >20 000 МЕ/мл);

- Патологическая активность процесса, определяемая при гистологическом исследовании ткани печени (гистологические критерии) или по уровню АЛТ и АСТ в крови (биохимические критерии – АЛТ >1,5-2 ВГН в течение минимум 6 мес.);
- Вирусологическая и/или серологическая активность гепатита, свидетельствующих о выраженной репликации вируса (HBsAg (+) положит. и/или ДНК HBV >20 000 МЕ/мл);
- Фиброз печени равный или более, чем F2 по шкале METAVIR (независимо от уровня АЛТ, ДНК HBV и отсутствия HBsAg);
- Отсутствие противопоказаний к используемым противовирусным средствам.

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

**Комментарии:** В качестве этиотропной терапии ХГВ у детей на территории РФ разрешены к использованию только интерферон альфа-2b (ИФН-α 2b) в свечах, другие иммуностимуляторы (индукторы интерферона), пациентам старше 12 лет с массой тела более 35 кг могут быть рекомендованы нуклеозиды и нуклеотиды/нуклеозиды: ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) – тенофовир\*\* (тенофовира дипроксила фумарат\*\* и тенофовира алафенамид).\*\*. [ВКФ17] Возможно применение #ламивудина off-label детям до 12 лет в суточной дозе 3 мг/кг массы тела (в РФ препарат одобрен для лечения HBV-инфекции у детей с ВИЧ с рождения, при моноинфекции HBV – с 18 лет) [114, 115,151,152]. [ВКФ18]

**На этапе обследования перед стартом противовирусной терапии:**

● **Рекомендуется** детям старше 3-х лет с ХВГВ при назначении ПВТ, содержащей ИФН-α, определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену, определение содержания антител к антигенам микросом в крови, определение содержания антител к цитоплазме нейтрофилов в крови и др определять антитела к гладким мышцам, микросомальным антигенам печени и почек, антинуклеарные антитела для своевременной диагностики и профилактики развития аутоиммунных реакций [48-52].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** Проводится для выявления противопоказаний к проведению ПВТ с использованием препаратов ИФН-α. Оптимальным возрастом пациентов является возраст 7-12 лет, вес ребенка более 20 кг [19].

~~• Рекомендуется дополнительно определять показатели функции щитовидной железы (Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови тиреотропный гормон, свободный тироксин) [50-52].~~

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств —4)**

**Комментарии:** Проводится при планировании ПВТ с использованием препаратов ИФН-α для выявления противопоказаний к ее проведению. При наличии отклонений показателей от нормальных значений рекомендована консультация эндокринолога и решение вопроса о необходимости медикаментозной коррекции.

Таблица 3. Оценка эффективности терапии хронического гепатита В

| Ответ                                      | Терапия нуклеоз(т)идами                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Терапия ИФН-α 2b                                                        |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Вирусологический во время лечения          | <del>Ответ — ДНК HBV &lt; 10МЕ/мл (неопределяемый уровень ДНК);<br/>Первичное отсутствие ответа: снижение уровня ДНК HBV &lt; 1log<sub>10</sub> после 3 мес. терапии;<br/>Частичный ответ — уровень ДНК HBV снижается &gt;1log<sub>10</sub>, но остается определяемым — спустя — ≥12 мес. терапии;<br/>Прорыв — (вирусологический рецидив): увеличение уровня ДНК HBV &gt;1log<sub>10</sub> в сравнении с началом терапии</del> | <del>Ответ: — ДНК — HBV &lt;2000МЕ/мл — через — 6 месяцев терапии</del> |
| Вирусологический после — окончания терапии | <del>Устойчивый ответ: ДНК HBV &lt; 2000МЕ/мл через ≥12 месяцев после окончания терапии</del>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                         |
| Серологический                             | <del>Клиренс HBeAg и сероконверсия с выявлением анти-HBe<br/>Клиренс HBsAg и сероконверсия с выявлением анти-HBs</del>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                         |
| Биохимический                              | <del>Нормализация активности АЛТ (подтверждается определением АЛТ каждые 3 месяца в течение года после терапии).</del>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                         |
| Гистологический                            | <del>Снижение активности воспаления без прогрессирования фиброза в сравнении с началом терапии</del>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                         |

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 [79].

### **На этапе обследования в Во время проведения ПВТ:**

• **Рекомендуется** детям с ХВГВ после двух, четырех недель ПВТ на основе интерферона, а в дальнейшем каждые четыре недели лечение проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с определением лейкоцитарной формулы [41, 48-52, 78].

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)**

**Комментарий:** *Выполняется для динамического контроля безопасности проводимой терапии, выявления нежелательных явлений (см. приложение Д1).*

• **Рекомендуется** проведение биохимического анализа крови: (определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня креатинина, исследование уровня мочевины, определение активности гамма-глутамилтранспептидазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови), общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, мочевина, креатинин, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме ПТИ. [41]. (поверить по номенклатуре мед услуг)

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)**

**Комментарий:** *Выполняется для динамического контроля эффективности проводимой терапии (уменьшение выраженности синдромов цитолиза, холестаза, улучшение синтетической функции печени) после двух, четырех недель ПВТ на основе интерферона, а в дальнейшем каждые четыре недели лечение для своевременного диагностирования нежелательных явлений.*



—Рекомендуется регулярное определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование/выполнение молекулярно-биологического исследования ДНК HBV (качественный тест) и/или определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование вирусной нагрузки ДНК HBV (количественный тест) с целью контроля эффективности терапии [41, 48-52, 58, 59].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)**

**Комментарии:** При проведении ПВТ с использованием препаратов ИФН-α. ДНК HBV необходимо исследовать через 4 недели от начала лечения (быстрый вирусологический ответ); через 12 недель от начала лечения (ранний вирусологический ответ), через 24 недели от начала лечения (медленный вирусологический ответ); на момент окончания терапии (непосредственный вирусологический ответ). При проведении ПВТ нуклеозидными препаратами ДНК HBV необходимо исследовать 1 раз в 3 месяца. На этапе обследования после завершения ПВТ (устойчивый вирусологический ответ — через 6 месяцев для интерферонсодержащих режимов, через 3 месяца после окончания для терапии нуклеозидами).

• Рекомендуется при проведении ПВТ с использованием интерферонов каждые двенадцать недель терапии определять показатели функции щитовидной железы (исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови/тиреотропный гормон, свободный тироксин) [48-52, 78]. (поверить по номенклатуре мед услуг)

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 4)**

**Комментарий:** Проводится для выявления нежелательных явлений. КАКИХ? При наличии отклонений показателей от нормальных значений рекомендована консультация эндокринолога и решение вопроса о необходимости медикаментозной коррекции. При развитии нежелательных явлений по показаниям лабораторные исследования выполняются чаще.

На этапе обследования пПосле завершения ПВТ (устойчивый вирусологический ответ — через 6-12 месяцев для интерферонсодержащих режимов, через 3 месяца для терапии нуклеозидами):



~~—Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с определением лейкоцитарной формулы [41].~~

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)**

**Комментарии:** *Выполняется для выявления снижения активности косвенных признаков хронической вирусной инфекции (лимфоцитоз, ускоренная СОЭ, гиперспленизма (лейко- и тромбоцитопения), нормализации содержания эритроцитов и гемоглобина.*

~~—Рекомендуется проведение биохимического анализа крови: исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, проведено определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевина, креатинин, протеинограмма; определение ПТИ [41]. (поверить по номенклатуре мед услуг)~~

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)**

**Комментарии:** *Выполняется для динамического контроля эффективности проведенной терапии (уменьшение выраженности синдромов цитолиза и внутрипеченочного холестаза, улучшение синтетической функции печени).*

~~—Рекомендуется определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование —Рекомендуется выполнение молекулярно-биологического исследования ВГС: РНК HCV (качественный тест) [48-52, 58, 59]. (поверить по номенклатуре мед услуг)~~

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).**

### **3.1 Консервативное лечение**

#### **Противовирусная терапия:**

Согласно международным Европейской и Американской ассоциациями по изучению болезней печени и отечественными (Хронический вирусный гепатит В (ХГВ) у взрослых) клиническим рекомендациям, 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, 707, 718].

Учитывая особенности патогенеза этой инфекции, в том числе и возможность интеграции ДНК вируса в геном человека, добиться полной эрадикации HBV в результате проводимой ПВТ удастся 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 [31, 46, 48, 707].

**Рекомендуется проведение ПВТ у детей и подростков с хроническим гепатитом В в следующих случаях:** [31, 48, 707, 718]:

- Вирусологическая и/или серологическая активность гепатита, свидетельствующих о выраженной репликации вируса (HBeAg (+) положительно. и/или ДНК HBV >20 000 МЕ/мл);
- Патологическая активность процесса, определяемая при гистологическом исследовании ткани печени (гистологические критерии) 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).
- Отсутствие противопоказаний к используемым противовирусным средствам.

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

**Комментарии:** ~~\*\*\*\*проче~~ пациентам старше 12 лет с массой тела более 35 кг могут быть рекомендованы противовирусные средства системного действия: нуклеозиды и нуклеотиды; ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) – тенофовира \*\*.

Возможно применение #ламивудина off-label детям до 12 лет в суточной дозе 3 мг/кг массы тела (в РФ препарат одобрен для лечения HBV-инфекции у детей с ВИЧ с рождения, при моноинфекции HBV – с 18 лет) [11498, 11599, 12151, 1252].

Таблица 3. Оценка эффективности терапии хронического гепатита В

| Ответ                             | Терапия нуклеоз(т)идами                                 | Терапия ИФН-α 2b                                  |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Вирусологический во время лечения | Ответ - ДНК HBV < 10МЕ/мл (неопределяемый уровень ДНК); | Ответ: ДНК HBV <2000МЕ/мл через 6 месяцев терапии |

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                     | <u>Первичное отсутствие ответа:</u><br><u>снижение уровня ДНК HBV &lt; 1log<sub>10</sub></u><br><u>после 3 мес.терапии;</u><br><u>Частичный ответ – уровень ДНК</u><br><u>HBV снижается &gt;1log<sub>10</sub>, но остается</u><br><u>определяемым спустя ≥12</u><br><u>мес.терапии;</u><br><u>Прорыв (вирусологический</u><br><u>рецидив): увеличение уровня ДНК</u><br><u>HBV &gt;1log<sub>10</sub> в сравнении с началом</u><br><u>терапии</u> |  |
| <u>Вирусологический</u><br><u>после окончания</u><br><u>терапии</u> | <u>Устойчивый ответ: ДНК HBV &lt; 2000МЕ/мл через ≥12 месяцев</u><br><u>после окончания терапии</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| <u>Серологический</u>                                               | <u>Клиренс HBeAg и сероконверсия с выявлением анти-HBe</u><br><u>Клиренс HBsAg и сероконверсия с выявлением анти-HBs</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| <u>Биохимический</u>                                                | <u>Нормализация активности АЛТ (подтверждается определением</u><br><u>АЛТ каждые 3 месяца в течение года после терапии).</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| <u>Гистологический</u>                                              | <u>Снижение активности воспаления без прогрессирования фиброза в</u><br><u>сравнении с началом терапии</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |

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 [729].

## 5.2

### **1.0.0. ~~Этиотропная (противовирусная) терапия~~**

- -Рекомендуется назначение препарата ИФН-α 2b\*\* ~~в свечах~~ детям с ХГВ в возрасте до  
12 лет (в свечах – старше 1 года с рождения, в растворе для внутримышечного введения  
– с 1 года) при высокой цитолитической и вирусной активности (в свечах - с рождения,  
в растворе для внутримышечного введения – с 1 года) [12, 729, 7380, 44495, 14700].

**Уровень убедительности рекомендаций ~~С~~ В (уровень достоверности доказательств – 51).**

**Комментарии:** Рекомендуемая доза для детей в возрасте до 6 мес: 300000-500000 МЕ в сутки, в возрасте от 6 до 12 месяцев – 500000 МЕ в сутки. Детям в возрасте от 1 года до 7 лет рекомендовано 3000000 МЕ на 1м2 площади поверхности тела в сутки. Детям старше 7 лет рекомендовано 5000000 МЕ на 1 м2 площади поверхности тела в сутки ~~от 1 года до 7 лет 3000000 МЕ/м<sup>2</sup>/сут; старше 7 лет — 5000000 МЕ/м<sup>2</sup>/сут.~~ Препарат применяют 2 раза в сутки через 12 ч первые 10 сут ежедневно, далее 3 раза в неделю через день в течение 6–12 мес. Длительность лечения определяется клинической эффективностью и лабораторными показателями.

- Рекомендуется назначение нуклеозидов и нуклеотидов - нуклеозидов-ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) с высоким барьером резистентности тенофовир \*\* детям с хроническим гепатитом В старше 12 лет, имеющих показания к ПВТ [1, ~~729~~, ~~11498, 11599, 10118~~].

**Уровень убедительности рекомендаций ~~С~~А** (уровень достоверности доказательств – ~~512~~).

**Комментарии:** ~~предпочтительные режимы: тенофовира алафенамид\*\* 25 мг 1 раз в день внутрь, тенофовир дигроксила фумарат [ВКФ19]\*\* 300 мг 1 раз в день внутрь.~~ Длительность терапии- окончательно не определена, но на данный момент не менее 3 лет ~~(для взрослых пожизненно, не менее 5 лет).~~ [~~12558, 12659, 12760~~].

Рекомендуется ~~Рекомендовано назначение~~ Ранее при ХГВ у детей с 3 лет успешно не использовался препарат ламивудин\*\* в дозе 3мг/кг/сутку (но не более 100мг), как в качестве монотерапии, так и в комбинации с интерферонами [81, 82, 83, 84].

Однако многочисленные исследования последних лет указывают на его низкую барьерную устойчивость — склонность к формированию мутантных штаммов уже через 1,5 года терапии у 25% пациентов. На данном этапе его использование разрешено у детей лишь при ВИЧ-инфекции с 3 лет, а при ХГВ — с 18 лет. [31, 46, 85].

- ~~Возможно~~ ~~Возможно применение~~ препарата из группы ~~— [ВКФ20]~~ нуклеозидов и нуклеотиды - ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) с низким профилем резистентности, (#ламивудина,\*\*) off-label у детей старше 2х лет ~~с хроническим гепатитом В до 12 лет~~ при высокой цитолитической и вирусной активности [31, 46, 7485, 11498, 11599, 119102] ~~неэффективности и/или непереносимости препарата ИФН-α 2b~~

**Уровень убедительности рекомендаций ~~С~~А** (уровень достоверности доказательств – ~~512~~).

Комментарии: В РФ #ламивудин\*\* одобрен для применения в качестве терапии хронического гепатита В – у пациентов старше 16 лет. Для лечения ВИЧ-инфекции препарат разрешен с 3х лет. Согласно рекомендациям FDA, препарат ламивудин показан для лечения хронической инфекции вируса гепатита В (HBV) у детей старше 2х лет в случае репликации вируса гепатита В и цитолитической активности (14.1, 14.2) FDA]. Однако в связи с высокими показателями развития резистентности, применение #ламивудина\*\* следует рассматривать только в качестве альтернативного противовирусного препарата, когда препараты с высоким профилем резистентности являются недоступными. #Ламивудин\*\* назначается в суточной дозе 3 мг/кг массы тела (в РФ препарат одобрен для лечения детей с ВИЧ с рождения, при моноинфекции HBV – с 18 лет, максимально 100 мг/сут) 1 р/день.

Ранее при ХГВ у детей с 3 лет успешно использовался препарат ламивудин\*\* в дозе 3мг/кг/сутки (но не более 100мг), как в качестве монотерапии, так и в комбинации с интерферонами [81, 82, 83, 84].

Однако многочисленные исследования последних лет указывают на его низкую барьерную устойчивость – склонность к формированию мутантных штаммов уже через 1,5 года терапии у 25% пациентов. [31, 46, 85].

Рекомендовано применение ингибитора обратной транскриптазы – аналога нуклеозида [ВКФ21], #энтекавира\*\* off-label, у детей в возрасте двух лет и старше с активной репликацией ВГВ и стойко повышенной активностью аминотрансфераз [7712861, 14078, 115, 120].

•

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: В РФ Энтекавир\*\* противопоказан пациентам, не достигшим 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). Однако препарат одобрен FDA для лечения детей в возрасте двух лет и старше с активной репликацией ВГВ и стойко повышенной активностью аминотрансфераз. Таким образом, возможно назначение препарата off label по решению врачебной комиссии. Дозировка энтекавира\*\* основана на массе тела, для детей с массой тела менее 30 кг. Для пациентов, ранее не получавших лечения, дозы 0,015мг/кг начинаются с 0,15 мг один раз в сутки для детей с массой тела 10 кг (при использовании жидкой формы) и [ВКФ22] увеличиваются до максимальной дозы 0,5 мг один раз в сутки для детей с массой тела 30 кг и более. Лечение 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 [12861, 12962]. Для пациентов, которым ранее проводилась терапия ламивудином\*\*, энтекавир\*\* менее эффективен и с

большей вероятностью вызывает резистентность. Для таких пациентов предпочтение отдается тенофовиру\*\*. Если назначение тенофовира\*\* невозможно (например, дети младше 12 лет), рекомендуемая доза энтекавира\*\* вдвое больше, чем для лиц, не подвергавшихся воздействию ламивудина\*\*, с регулярным мониторингом в отношении развития резистентности. [ВКФ23]

• — Рекомендуется назначение иммуномодулирующей терапии другими иммуностимуляторами больным ХГВ с выраженной цитолитической и репликативной активностью. Назначается меглумина акридонацетат\*\* 12,5% детям в возрасте старше 4 лет в дозе 6–10 мг/кг массы тела 1 р/сут в/м или в/в по базовой схеме—10 инъекций 1 раз в день, по поддерживающей схеме 3 раза в неделю в течение 3 мес. [1, 9, 86, 87].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств—5).**

**Комментарии:** препарат может назначаться детям с ХГВ независимо от присутствия/отсутствия HBeAg в комплексной терапии в сочетании с интерферонами и химиотерапией.

**В Приложение Г3. Представлены схемы противовирусной терапии хронического гепатита В у детей, одобренные в РФ**

### **Патогенетическая и симптоматическая терапия:**

#### **3.1.2 Патогенетическая терапия**

- Рекомендуется обязательное—проведение базисной— инфузионной терапии всем пациентам с признаками 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, 6976, 7588, 76898, 39, 89].

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

**Комментарии:** базисная терапия включает в себя проведение инфузионной—а 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 ацетат + натрия хлорид\*\*, калия ацетат + кальция ацетат + магния ацетат + натрия ацетат + натрия хлорид\*\*, р-р Рингера [ВКФ24]), коррекции углеводного обмена (Декстроза\*\*), пациентам с цитолитической активностью и нарушениями функции печени (с учетом возраста детей и показаний). [1, 2, 6, 76, 88, 89].

- Рекомендуется назначение препаратов для лечения заболеваний печени, глицерризиновая кислотафосфолипиды+фосфолипиды глицерризиновая



кислота\*\*, при отсутствии клинических и лабораторных признаков холестаза [12353, 1254].

**Уровень убедительности рекомендаций ВС (уровень достоверности доказательств – 34)**

Комментарии: Детям старше 12-ти лет, по 1 – 2 капсулы 3 раза в сутки внутрь во время еды. Допустимо использование других препаратов для лечения заболеваний печени.

• Рекомендуется назначение препаратов желчных кислот, урсодезоксихолевая кислота\*\*, при продолжительной гипербилирубинемии, симптомах внутрипеченочного холестаза [14179].

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

Комментарии: По 10-15 мг/кг/сутки внутрь. Детям в возрасте до 3-х лет в форме суспензии, детям старше 3-х лет – капсулы. Длительность курса урсодезоксихолевой кислоты\*\* при выраженном холестатическом компоненте до 6 месяцев. [ВКФ25]

- Рекомендуется назначение противодиарейных микроорганизмов (пробиотиков) с доказанной эффективностью с целью коррекции микрофлоры кишечника пациентам с ХГВ (с учетом возраста детей и показаний) [169-170].

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

Комментарии: Противодиарейные микроорганизмы (пробиотики) назначаются в соответствии с инструкцией, возрастом, штаммовым составом препарата. Клиническая эффективность доказана для Bifidobacterium animalis subsp. Lactis, Lactobacillus acidophilus, S. boulardii, Lactobacillus GG. Противодиарейные микроорганизмы рекомендуется назначать как в острую фазу болезни, так и фазу реконвалесценции [131,132].

- ~~Рекомендуется проведение энтеросорбции пациентам с цитолитической активностью и другими нарушениями функции печени проведение энтеросорбции [1, 2, 6, 76, 88, 89].~~
- ~~Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –~~

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

~~Комментарии: Выбор адсорбирующего кишечного препарата осуществляется в соответствии с имеющимся арсеналом с учетом возрастных ограничений согласно инструкции по применению лекарственного средства.~~

- ~~Рекомендуется назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты\*\* пациентам с продолжительной гипербилирубинемией и симптомами холестаза с антихолестатической и гепатопротективной целью [6, 24, 31, 80, 90121-125]. [ВКФ26]~~

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств—5).**

~~**Комментарии:** препараты урсодезоксихолевой кислоты\*\* назначаются в дозе 10-15 мг/кг/сутки (на ночь) внутрь, детям <3 лет в виде суспензии, > 3 лет в таблетках. Длительность курса урсодезоксихолевой кислоты при выраженном холестатическом компоненте может достигать 2-3 мес. Согласно результатам рандомизированных контролируемых исследований, прием урсодезоксихолевой кислоты\*\* при хронических гепатитах снижает уровень АЛТ (биохимической активности), однако, нет никаких доказательств в отношении улучшения гистологической картины (влияния на стеатоза и фиброз печени в течение 6 месяцев). Следует отметить, что при приеме препаратов урсодезоксихолевой кислоты может наблюдаться повышение трансаминаз~~

#### **Пациентам с хроническим гепатитом В и продвинутыми стадиями фиброза и цирроза печени:**

- ~~Рекомендуется назначение препаратов для лечения заболеваний печени, фосфолипиды+глицерризиновая кислота\*\*, при отсутствии клинических и лабораторных признаков холестаза. Рекомендуется назначение метаболической терапии, направленной на улучшение тканевого обмена, стабилизацию клеточных мембран и снижение цитолиза гепатоцитов [6, 24, 31, 80, 90].~~
- ~~Уровень убедительности рекомендаций (уровень достоверности доказательств—5).~~
- ~~**Комментарии:** : Детям старше 12-ти лет, по 1—2 капсулы 3 раза в сутки внутрь во время еды. Допустимо использование других гепатопротекторных препаратов с антиоксидантной, антицитолитической и мембраностабилизирующей целью могут быть назначены различные препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, а также препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ. Глицерризиновая кислота + фосфолипиды\*\* детям > 12 лет с отсутствием клинических и лабораторных признаков холестаза в дозе 1тб 2-3 раза в сутки, внутрь во время еды, длительность курса 1-1,5мес; тиоктовая кислота\*\* детям > 6 лет 12-24мг 2-3 раза в сутки в течение 4 недель, Расторопшии пятнистой плодов экстракт детям > 12 лет — 0,2 г 2-3 раза в сутки, МНН артишока листьев экстракт — 0,2г 2-3 раза в сутки детям > 6 лет, детям 0-12 месяцев 0,3-0,5 мл (5-10 капель), 1-5 лет 0,5-1 мл (10-20 капель) 3 раза в сутки, длительность курса 3-4 недели~~



- Рекомендуется всем пациентам с хроническим гепатитом В, осложненным декомпенсированным циррозом печени, умеренным асцитом (IAC) соблюдение диеты с ограничением солей натрия (80-120 ммоль/день или 4,6-6,9 г поваренной соли в день) для достижения отрицательного водного баланса [10426-10830].

**Уровень убедительности рекомендаций ВС (уровень достоверности доказательств – 25).**

***Комментарии:** При асците умеренной напряженности рекомендуется умеренное ограничение соли натрия в рационе: 80-120 ммоль/день или 4,6-6,9 г поваренной соли в день для достижения отрицательного водного баланса. Диеты с очень низким содержанием соли натрия (менее 40 ммоль/день) следует избегать, так как они могут поставить под угрозу нутриционный статус пациента*

- Рекомендуется пациентам с декомпенсированным циррозом печени назначать калийсберегающие диуретики при проведении длительной диуретической терапии  
Рекомендуется всем пациентам с хроническим гепатитом В, осложненным декомпенсированным циррозом печени, умеренным асцитом (IAC) назначение калийсберегающего диуретика (антагониста альдостерона) [10426, 10527, 10931-11234, 14280].[ВКФ27][ВКФ28]

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

***Комментарии:** Калийсберегающий диуретик (антагонист альдостерона) спиронолактон\*\* назначается детям в начальной дозе 1-3 мг/кг массы тела/сут в 2-4 приема. Через [ВКФ29] 5 дней дозу корректируют и при необходимости увеличивают в 3 раза по сравнению с первоначальной. При проведении поддерживающей терапии или при одновременном применении с другими диуретиками доза препарата должна быть снижена до 1-2 мг/кг массы тела. [ВКФ30] В случае недостаточности эффекта антагонистов альдостерона показано дополнительное введение «петлевых» диуретиков – фуросемид\*\* для детей старше 3 лет начальная дозировка — 2 мг/кг массы тела (при парентеральном введении — 1 мг/кг), при неудовлетворительном эффекте доза может быть увеличена на 1-2 мг/кг (при парентеральном введении — на 1 мг/кг), но не раньше чем через 6-8 ч (для парентерального введения этот срок — не менее 2 ч). Максимальные дозы (при приеме таблетированного препарата 40 мг/сут, для парентерального введения 20 мг/сут.). При асците умеренной напряженности рекомендуется, а также при впервые возникшем асците показано назначение антагониста альдостерона (спиронолактона\*\*).*

При отеках у детей старше 3х лет начальная доза составляет 1-3,3 мг/кг массы тела или 30-90 мг/м<sup>2</sup>/сут. [ВКФ31] Через 5 дней проводят коррекцию дозы и при необходимости увеличивают ее в 3 раза по сравнению с первоначальной. Отрицательный баланс жидкости не должен приводить к потере массы тела более 0,5 кг/сут у пациентов без периферических отеков и 1кг/сут при наличии периферических отеков во избежание снижения объема циркулирующей крови и развития острой почечной недостаточности.

[ВКФ32]

Рекомендуется при снижении белково-синтетической функции печени на фоне цирроза назначение инфузий альбумина человека [ВКФ33]\*\* и/или свежзамороженной плазмы (показания – гипопротеинемия, гипоальбуминемия). [130,63 [ВКФ34]; 14381].

### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Инфузии раствора сывороточного альбумина\*\* 10-20% или свежзамороженной плазмы проводятся в случае снижения уровня альбумина сыворотки ниже 30 г/л, формировании безбелковых отеков, асцита. Поскольку вторичный гиперальдостеронизм играет ключевую роль в задержке натрия в почках у пациентов с циррозом печени антиминералкортикоидные препараты (спиронолактон\*\*) представляют собой основу в лечении асцита. В начале монотерапии асцита при циррозе печени спиронолактон следует назначать в качестве терапии первой линии. Если терапевтический эффект спиронолактона недостаточен, в комбинации со спиронолактоном рекомендуется назначение петлевого диуретика для профилактики побочных эффекты, связанных с более высокими дозами спиронолактона.

Рекомендуется всем пациентам с хроническим гепатитом В, осложненным декомпенсированным циррозом печени с развитием печеночной энцефалопатии применение не всасыающихся дисахаридов лактулозы [ВКФ35] для уменьшения концентрации аммиака в системном кровотоке (off label) и с целью коррекции кишечного дисбиоза [126, 127, 135-137].

### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** Сироп лактулозы\*\* применяют в индивидуальной дозе до появления 2-3 дефекаций мягким стулом на протяжении суток. В дальнейшем доза препарата подбирается индивидуально для поддержания 2 или 3-х кратного опорожнения кишечника в течение суток. Затем дозировка постепенно снижается. Прием чрезмерно высоких доз может привести к осложнениям, таким как аспирация, дегидратация, гипернатриемия, раздражение перианальных кожных покровов, а в некоторых случаях даже к усугублению печеночной энцефалопатии.

Для лечения запора [ВКФ36] у детей используются следующие дозировки: до 1 года — суточная доза 5 мл (поддерживающая доза 5 мл), 1-6 лет — суточная доза 5-10 мл (поддерживающая доза 5-10 мл), 6-14 лет — суточная доза 15 мл (поддерживающая доза 10-15 мл). Взрослые и дети старше 14 лет — 15-45 мл (1-3 ст.ложки). Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте младше 18 лет не установлена в связи с отсутствием данных.

— Рекомендуется всем пациентам с хроническим гепатитом В, осложненным декомпенсированным циррозом печени применение рифаксимина в качестве терапии печеночной энцефалопатии любой стадии для снижения уровня аммиака в крови, улучшения психического статуса [135, 141].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).**

**Комментарии:** Рифаксимин имеет широкий спектр антибактериальной активности, воздействуя на большинство Gr (+) и GR (-) аэробных и анаэробных бактерий. Практически не всасывается из ЖКТ. Отмечено положительное действие как при монотерапии, так и в комбинации с лактулозой. У детей старше 12 лет применяется в дозе 400 мг (20 мл) каждые 8 часов.

Другими — потенциально — эффективными — антибиотиками антибактериальными препаратами системного действия являются аминогликозиды, ванкомицин\*\*, метронидазол. Применение аминогликозидов может быть связано с развитием ототоксичности или нефротоксичности. Метронидазол хорошо всасывается из ЖКТ и может вызвать нейротоксичность у пациентов с ЦП, особенно если клиренс препарата нарушен. Ванкомицин\*\* плохо всасывается из ЖКТ после приема внутрь, его использование связано с развитием ототоксичности, нефротоксичности, а также появлению устойчивых к ванкомицину\*\* энтерококков.

— Рекомендуется всем пациентам с хроническим гепатитом В, осложненным развитием декомпенсированным циррозом печени, нарушением белково-синтетической функции печени (гипоальбуминемии), асцитом введение препаратов 10% или 20% альбумина\*\* [ВКФ37]138-140[ВКФ38].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).**

**Комментарии:** Альбумин играет важную роль в поддержании внутрисосудистого онкотического давления. У пациентов с гипоальбуминемией введение альбумина\*\* в сочетании с диуретиками способствует исчезновению асцита, уменьшает

~~рецидивы асцита, снижает частоту осложнений и улучшает прогноз.~~[ВКФ39]  
~~[130,63]~~~~[ВКФ40]~~, 14280, 14381].

- ~~— Рекомендуется назначение противодиарейных микроорганизмов (пробиотиков) с доказанной эффективностью с целью коррекции микрофлоры кишечника пациентам с ХГВ (с учетом возраста детей и показаний) [169–170].~~

#### ~~Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств—2).~~

~~**Комментарии:** Противодиарейные микроорганизмы (пробиотики) назначаются в соответствии с инструкцией, возрастом, штаммовым составом препарата. Клиническая эффективность доказана для *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *S. boulardii*, *Lactobacillus GG*. Противодиарейные микроорганизмы рекомендуется назначать как в острую фазу болезни, так и фазу реконвалесценции [131,69–13270].~~

~~**Пробиотики???** Сделать отдельно~~

- ~~— с декомпенсированным циррозом печени при наличии отеков назначать калийсберегающие диуретики при проведении длительной диуретической терапии. Рекомендуется пациентам с циррозом печени для купирования отечно-асцитического синдрома проведение длительной диуретической терапии спиронолактоном\*\* [1, 2, 6, 88, 89].~~

#### ~~Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств—5).~~

- ~~• **Комментарии:** калийсберегающий диуретик (антагонист альдостерона) спиронолактон\*\* назначается детям старше 3 лет в начальной дозе 1–3,3 мг/кг или 30–90 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1–4 приема. Через 5 дней дозу корректируют и при необходимости увеличивают в 3 раза по сравнению с первоначальной. В случае недостаточности эффекта антагонистов альдостерона показано дополнительное введение петлевых диуретиков — фуросемид\*\* для детей старше 3 лет начальная дозировка — 2 мг/кг массы тела (при парентеральном введении — 1 мг/кг), при неудовлетворительном эффекте доза может быть увеличена на 1–2 мг/кг (при~~

~~парентеральном введении — на 1 мг/кг), но не раньше чем через 6–8 ч (для парентерального введения этот срок — не менее 2 ч) [122–124].~~

- ~~• Рекомендуется использование гемостатических средств и антифибринолитических средств пациентам с наличием геморрагического синдрома для коррекции гемостаза [6, 24, 31, 80, 90].~~

~~Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).~~

~~Комментарии: назначение этамзилата\*\*, 5% раствора аминокaproновой кислоты).~~

- ~~• Рекомендуется назначение витаминов пациентам, в независимости от формы тяжести, для обеспечения суточной потребности [1, 2, 6, 88, 89].~~

~~Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).~~

~~Комментарии: потребность в витаминах должна обеспечиваться как за счет натуральных пищевых продуктов, так и дополнительного назначения поливитаминов с минеральными веществами. Для парентерального введения могут использоваться аскорбиновая кислота\*\*, витамины группы В (пиридоксин\*\*, тиамин\*\*), никотиновая кислота..~~

- ~~• Рекомендуется при наличии симптомов ферментативной недостаточности поджелудочной железы назначение ферментных препаратов, длительность курса 10–15 дней) [1, 2, 6, 88, 89].~~

~~Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).~~

- ~~• Рекомендуется всем больным ХГВ проведение терапии, направленной на нормализацию функции ЖКТ (профилактику запоров) для опорожнения кишечника в соответствии с физиологической нормой с целью выведения токсических веществ [6, 24, 31, 80, 90].~~

~~Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).~~

~~Комментарии: используются осмотические слабительные средства (лактолоза\*\*) с учетом пребиотического действия. Доза лактулозы\*\* должна подбираться индивидуально таким образом, чтобы стул был ежедневно, оформленный или густой кашицеобразный.~~

### **5.183.2 Хирургическое лечение**

- Рекомендуется при наличии варикозного расширения вен пищевода рассмотреть возможность выполнения их эндоскопического лигирования (по хирургическим показаниям) [5, 528, 7891].

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

**Комментарий:** лигирование варикозно расширенных вен пищевода проводится как с целью профилактики кровотечения, так и с целью его купирования

- Рекомендуется всем пациентам с хроническим гепатитом В в случае развития напряженного—резистентного асцита проведение л~~ан~~арацентеза—парацентеза с последующим введением р-ра #альбумина человека\*\* [1, 2, 6, 88, 89, 14280, 14381, 14482].

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

**Комментарий:** в более легких случаях, при ненапряженном асците ограничиваются консервативной терапией. Пациентам с ЦП и напряженным асцитом после проведения парацентеза 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 – плазм~~о~~афереза, плазмообмена, каскадной плазм~~о~~афльтрации [1, 2, 6, 7588, 7689].

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

**Комментарий:** 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. Как правило, проводится 2-3 сеанса, за один сеанс проводится замена 1 – 1,5 (не более 2-х) объемов циркулирующей плазмы крови. В качестве заменителей используется донорская плазма, раствор альбумина и другие плазмозамещающие препараты.

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



## лечебных факторов

Для пациентов с ХГВ специализированные реабилитационные мероприятия не разработаны.

## 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"](#)~~Профилактика вирусного гепатита В~~» 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 [7992]).

#### 5.1.1. Специфическая профилактика

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

- Рекомендуется проведение плановой вакцинации против вирусного гепатита В всем детям с целью предупреждения инфицирования HBV [1, 2, 5-7, 9, 31, 41, 45, 478, 517, 707, 8194].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –3).**

**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 медицинских иммунобиологических 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. Начало вакцинации рекомендовано в первые 12 часов жизни. 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 рекомендуется экстренная схема вакцинации 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, [478](#), [517](#), [707](#), [8093](#), [8194](#)].

#### **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, употребляющих наркотические 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 считаются первые 24 часа жизни. Введение препарата рекомендуется с одновременным введением вакцины против ~~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, [478](#), [517](#), [707](#), [8093](#), [8194](#)].

#### **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 веществ; 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 для профилактики вирусного гепатита В\*\* через 12 месяцев от начала вакцинации, альтернативной схемой может быть - 0-1-2-12 мес. Вакцина против для профилактики 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 8-126-8 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, 528].

**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, 528].

**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, 528].

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

## 5.2. Диспансерное наблюдение

- Рекомендуется обязательное диспансерное наблюдение всех детей с ХГВ врачом-инфекционистом и/или врачом-педиатром (врачом общей практики, гастроэнтерологом) в медицинской организации по месту жительства или в территориальном специализированном центре [5, 6, 31, 7389].

#### **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 детям с ХГВ выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости 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 и забрюшинного пространства проводится для оценки эффективности патогенетической терапии, выявления динамики размеров и изменении структуры печени, селезенки, изменения диаметра сосудов, наличия жидкости в брюшной полости

- Рекомендуется детям с ХГВ выполнение неинвазивной диагностики фиброза печени (транзиентная ультразвуковая эластометрия, динамическая эластография УЗ-сдвиговой волны, компрессионная (статическая) эластография в режиме реального времени, Кратность проведения эластографии печени зависит от фазы инфекционного процесса: HBe-положительном ХГВ 1р в год, при HBeAg-негативном ХГВ с ДНК HBV менее 2000 МЕ/мл – 1р в 2 года, ДНК HBV более 2000 МЕ/мл – 1р в год [31, 56, 135, 136, 137]<sup>[ВКФ41]</sup>.

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)**

- Рекомендуется детям с ХГВ выполнение исследования активности воспаления в ткани печени и фиброза на основе теста для определения комплекса сывороточных биомаркеров (исследование уровня альфа-2-макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина А1, гамма-глутамилтрансферазы, общего билирубина в крови, определение активности АЛТ в крови - **Fibrotest** с учётом пола и возраста) для динамической оценки изменения степени выраженности фиброза печени [31, 56, 135, 136, 137]<sup>[ВКФ42]</sup>.

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)**

Рекомендуется детям с ХГВ и продвинутыми стадиями фиброза печени (F3 - F4) выполнение ФГДС 1 раз в год для диагностики портальной гипертензии, динамической оценки изменения степени выраженности варикозного расширения вен пищевода [1-3, 6-8, 31, 56, 57, 69].

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

- Рекомендуется детям с ХГВ [вкф43] проведение КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным введением парамагнитного контрастного средства при подозрении на развитие гепатоцеллюлярной карциномы [138,139|вкф44].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1)**  
**всем детям с ХГВ 2детям с ХГВ- 2**

## **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 условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение), в т.ч. и в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) с почасовым наблюдением.

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 (гастроэнтерологом) 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, 7380].

2. Плановая – для проведения диагностических мероприятий на этапе постановки диагноза, ~~выполнение пункционной биопсии печени (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, 7380].

#### **7.7 Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

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

- ~~микет 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, [6774](#), [7790](#), [7891](#), [8295](#), [8396](#), [8497](#), [8598](#), [8699](#), [87100](#), [88101](#), [89102](#)].~~

#### Отрицательно влияют на исход противовирусной терапии:

- присоединение нежелательных явлений, требующих снижения дозы противовирусных препаратов;
- нарушение пациентом режима приема противовирусных препаратов;
- присоединение нежелательных явлений, требующих проведения медикаментозной коррекции или прерывания курса ПВТ [6, 23, [6470](#), [6774](#), [6875](#), [7790](#), [7891](#), [8396](#), [84](#), [85](#), [86](#), [87](#), [88](#), [8997](#), [98](#), [99](#), [100](#), [101](#), [102](#)].

#### Критерии оценки качества медицинской помощи

| №                           | Критерии качества                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Оценка |     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----|
| 1. Этап постановки диагноза |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |     |
| 1                           | <del>Выполнен общий (клинический) анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи</del>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Да     | Нет |
| 1.                          | <del>—Выполнено</del> анализ крови биохимический общетерапевтический анализа <del>крови: 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</del> биохимический общетерапевтический анализа крови, определена активности гамма-глутамилтранспептидазы в крови, определена активность щелочной | Да     | Нет |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           |            |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|
|            | <del>фосфатазы в крови, проведено исследование уровня холестерина и фракций билирубина в крови</del> Выполнен биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинин; протеинограмма; ПТИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |           |            |
| <u>23.</u> | <u>Выполнена коагулограмма - ориентировочное исследование системы гемостаза (фибриногена, ПТИ, МНО)</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <u>Да</u> | <u>Нет</u> |
| <u>342</u> | <del>Выполнено определение антигенов HBV: (HBsAg, HBeAg) и антител к антигенам HBV (анти-HBs, анти-HBe, анти-HBe) определение серологических маркеров вируса гепатита В (HBV): (определение антигена (HbeAg) вируса гепатита В в крови, определение поверхностного антигена (HbsAg) вируса гепатита В в крови, определение е- антигена (HbeAg) вируса гепатита В в крови, определение антител к е-антигену (anti-HBe) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител классов IgM, IgG к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus))</del> | Да        | Нет        |
| <u>453</u> | <del>Выполнено</del> Выполнено определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование и/или определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование, молекулярно-биологическое исследование HBV: ДНК HBV (качественный тест), ДНК HBV (количественный тест — при положительном результате качественного теста и планируемой ПБТ)                                                                                                                                                                                                                                       | Да        | Нет        |
| <u>564</u> | <del>Выполнено комплексное УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства</del> ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Да        | Нет        |
| <u>5</u>   | <del>Выполнена неинвазивная диагностика фиброза печени — эластометрия, ФиброТест, ФиброМетр (при наличии показаний) ПБП</del>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Да        | Нет        |
| <u>8</u>   | <del>Выполнена эзофагогастродуоденоскопия детям с ХВГВ и с подозрением на фиброз печени</del>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <u>да</u> | <u>Нет</u> |
| <u>96</u>  | <del>Выполнена компьютерная томография КТ или магнитно-резонансная томография МРТ органов брюшной полости в нативном режиме и с контрастным усилением у пациентов с выраженным фиброзом печени при подозрении на очаговое образование</del>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | да        | Нет        |
|            | <b>2. <u>Этап обследования перед стартом ПБТ препаратами интерферона</u>Этап</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |           |            |

| обследования перед стартом ПВТ                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| 1                                                                                                  | Выполнено — дополнительное — определение аутоантител, специфических для аутоиммунных заболеваний печени, пациентам с ХГВ для выявления противопоказаний для назначения ПВТ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | да | Нет |
| 12                                                                                                 | Выполнено исследование функции щитовидной железы (исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови) при планировании ПВТ с использованием интерферонов<br>Выполнено — дополнительное — определение показателей функции щитовидной железы пациентам с ХГВ для выявления противопоказаний для назначения ПВТ                                                                                                                                                                           | Да | Нет |
| 23                                                                                                 | Выполнено определение показаний и противопоказаний к проведению ПВТ (HBeAg (+) положительно. и/или ДНК HBV >20 000 МЕ/мл); патологическая активность процесса, определяемая при гистологическом исследовании ткани печени (гистологические критерии) 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).                                                                                    | Да | Нет |
| 3. Этап обследования при проведении ПВТ с использованием схем, содержащих ИФН-альфа проведения ПВТ |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |     |
| 1                                                                                                  | Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый через 2 и 4 недели от начала ПВТ и далее раз в 4 недели до окончания лечения<br>После двух недель ПВТ выполнен клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; биохимический анализ крови: общий билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТН, креатинин, мочевина, альбумин, ПТИ.                                                                                                                                                                                                                   | да | Нет |
| 21                                                                                                 | Выполнен биохимический анализ крови: исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня холестерина в крови; определение соотношения белковых фракций методом электрофореза через 2 и 4 недели от начала ПВТ и далее раз в 4 недели до окончания лечения<br>Через четыре недели ПВТ выполнены | Да | Нет |



|                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
|                                                                                                                                                                                                                   | клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, мочевина, креатинин; протеинограмма (при наличии цирроза печени); ПТИ; при развитии нежелательных явлений по показаниям                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |     |
| <u>23</u>                                                                                                                                                                                                         | Выполнен контроль функции щитовидной железы (исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови) до лечения, далее <del>при развитии нежелательных явлений</del> (по показаниям)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |     |
| <u>3:</u>                                                                                                                                                                                                         | Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) через 2 и 4 недели от начала ПВТ и далее раз в 4 недели до окончания лечения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Да | Нет |
| 3                                                                                                                                                                                                                 | Выполнено определение мутаций устойчивости HBV к противовирусным препаратам пациентам, которые проходят курс ПВТ и развили вирусологический прорыв для коррекции терапии; выполняется при увеличении активности АЛТ/АСТ и появление ДНК ГВ в плазме крови                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | да | Нет |
| 4                                                                                                                                                                                                                 | Выполнено <u>определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК HBV (качественный тест)</u> пациентам с ХГВ при проведении ПВТ с использованием препаратов интерферона через <u>3 и 6</u> месяцев от начала лечения, после чего повторный контроль проводится только по окончании лечения. <del>При проведении ПВТ с использованием нуклеоз(т)идных аналогов ДНК HBV необходимо исследовать через 3 месяца, далее раз в 6 месяцев до окончания лечения с целью контроля эффективности терапии.</del> | Да | Нет |
| <u>5</u>                                                                                                                                                                                                          | При проведении ПВТ с использованием <u>нуклеоз(т)идных/нуклеотидных аналогов ДНК HBV</u> необходимо исследовать через 3 месяца, далее раз в 6 месяцев до окончания лечения <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">ВКФ45</span>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Да | Нет |
| 5                                                                                                                                                                                                                 | Выполнена оценка нежелательных явлений при проведении ПВТ. <u>Каким образом оцениваются нежелательные явления?</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | да | Нет |
| 6                                                                                                                                                                                                                 | Проведена коррекция нежелательных явлений при проведении ПВТ. <u>Каким образом коррекция?</u> В тексте нет.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | да | Нет |
| <b><u>14.4.</u> Этап наблюдения после завершения ПВТ (через 6 месяцев при использовании интерферонсодержащего режима, через 3 месяца при использовании безинтерферонowego режима <u>аналогов нуклеозидов</u>)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |     |



|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| 1  | Выполнен клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТН, холестерин, мочевина, креатинин; протеинограмм; ПТИ                                                                                                                                                                                                            | да | Нет |
| 12 | Выполнен биохимический анализ крови: исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня холестерина в крови; определение соотношения белковых фракций методом электрофореза | да | нет |
| 23 | Выполнено <u>определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование молекулярно-биологическое исследование: ДНК HBV (качественный тест)</u>                                                                                                                                                                                                                                                 | да | Нет |

#### 15.5. Этап патогенетической терапии (диспансерное наблюдение)

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |     |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| 1                        | Выполнен клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТН, холестерин, мочевина, креатинин; протеинограмм; ПТИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Да | Нет |
| 3<br>как<br>част<br>от 1 | Выполнен биохимический анализ крови: исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, проведено определение соотношения белковых фракций методом электрофореза как часто 1 раз в год | Да | Нет |
| 22                       | Выполнено <u>определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование, и/или определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование молекулярно-биологическое исследование: ДНК</u>                                                                                                                                                                                                                                                                         | Да | Нет |

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |     |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
|               | <del>HBV</del> (качественный тест), <del>ДНК</del> <del>ГВ</del><br>(количественный тест при положительном<br>результате качественного теста) (не реже 1 раза в 2<br>года)                                                                                                        |    |     |
| <del>33</del> | Выполнено комплексное УЗИ органов брюшной<br>полости и забрюшинного пространства (1 раз в год)                                                                                                                                                                                    | Да | Нет |
| <del>4</del>  | Выполнена ФГДС и лигирование расширенных вен<br>пищевода (по показаниям)                                                                                                                                                                                                          | да | Нет |
| <del>45</del> | Выполнена неинвазивная диагностика фиброза<br>печени (эластометрия печени, ФиброТест,<br>ФиброМетр) (1 раз в 2-3 года) <del>1 раз в</del><br><del>год</del> Выполнена неинвазивная диагностика фиброза<br>печени (эластометрия, ФиброТест, ФиброМетр)<br>(не реже 1 раз в 3 года) | Да | Нет |
| <del>86</del> | Выполнено определение альфа-фетопroteinна (1<br>раз в год при наличии фиброза печени)                                                                                                                                                                                             | да | Нет |
| <del>57</del> | Выполнена эзофагогастродуоденоскопия (1 раз в<br>год) при наличии цирроза печени <del>Выполнена</del><br><del>ФГДС (1 раз в год при наличии фиброза печени)</del>                                                                                                                 | Да | Нет |
| <del>68</del> | Выполнена КТ или МРТ органов брюшной полости<br><del>в нативном режиме и</del> с контрастным усилением<br>при подозрении на <del>очаговое</del> образование<br><del>гепатоцеллюлярную карциному</del> печени (1 раз в год)                                                        | Да | Нет |
| <del>9</del>  | Выполнено назначение патогенетической и<br>симптоматической терапии                                                                                                                                                                                                               | 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. Лобзин Ю.В. и др. Вирусные гепатиты. СПб: ФОЛИАНТ, 2011. 304 с.
3. Справочник по инфекционным болезням у детей / ed. 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. Инфекционные болезни. Национальное руководство. 3-е издание, переработанное и дополненное / ed. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 1104 с.
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. Покровский В.И. и др. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник— 3-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1008 р.
8. Кузнецов Н.И. Вирусный гепатит В // Российский семейный врач. 2012. Т. 16, № 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, № 9959. P. 2053–2063.
10. Tong S., Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability // J. Hepatol. 2016. P. 1–26.
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, № 1. С. 19–29.
12. Вольнец 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, № 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, № 15. P. 2810–2816.
15. Kim S. et al. Hepatitis B virus X protein activates the ATM-Chk2 pathway and delays cell cycle progression // Journal 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, № 14. 12196–12208 p.

17. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, № 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, № 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, № 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, № 2. P. 474–482.
21. Bertoletti A., Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection // *J. Hepatol.* Elsevier B.V., 2016. Vol. 64, № 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, № 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, № 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, № 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, № 1591. P. 1–13.
31. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus 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, № 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, № 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, № 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, № 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, № 2.
41. World Health Organization. Гепатит В. Информационный бюллетень ВОЗ [Electronic resource]. 2020. № 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, № 2. С. 52–58.
43. Шилова И.В. и др. Успехи и проблемы профилактики гепатита В у детей. Новые пути решения. 2019. Т. 21, № 3. С. 403–409
44. Ip H.M.H. et al. Prevention of hepatitis B virus carrier state in infants according to maternal serum levels of HBV DNA // *Lancet.* 1989. Vol. 333, № 8635. P. 406–410.
45. Technical Report. Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination. 2021. № 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.
- ~~46.~~
- ~~47. Awad ME-D, Shiha GE, Sallam FA, 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: 805–19~~
- ~~48. 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.~~
- ~~47.~~
- ~~49. Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e-antigen seroconversion in chronic hepatitis B. Hepatology 2010; 51: 435–44~~
- ~~50. Liu J, Lee MH, Batrla-Utermann R, et al. A predictive scoring system for the seroclearance of HBsAg in HBsAg-seronegative chronic hepatitis B patients with genotype B or C infection. J Hepatol 2013; 58: 853–60.~~
- ~~51. Wu JF, Su YR, Chen CH, et al. Predictive effect of serial serum alanine aminotransferase levels on spontaneous HBsAg seroconversion in chronic genotype B and C HBV-infected children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54: 97–100~~

- 52.48. 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
- 53.49. 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: 10.1016/j.jhep.2016.08.009
54. ~~Esaulenko E.V., Shibaeva E.O., frequency and the clinical significance of occult hepatitis b virus infection, *Инфекция и иммунитет*, 2018, 714~~
55. ~~Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652–7~~
- 56.50. Тимченко В.Н., Анненкова И.Д., Бабаченко И.В. Инфекционные болезни у детей / ed. Тимченко В.Н. СПб: СпецЛит, 2012. 623 с.
- 57.51. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 608 с.
- 58.52. 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](http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/global_report/en)
- 59.53. Аутоиммунный гепатит и его варианты 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.
- 60.54. Воынец 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 №5 С. 18–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-18-34>
- 61.55. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63:971–1004.
- 62.56. Лекарственные поражения печени: учеб.пособие для врачей/ Хомерики С.В., Хомерики Н.М. – М.: ФортеПринт, 2012. – 40 с.
- 63.57. 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
- 64.58. 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.
- 65.59. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012; 56 (3): 671 - 85.
- 66.60. 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.
- 67.61. 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
- 68.62. 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
- 69.63. 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

- ~~70.64.~~ 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.
- ~~71.65.~~ Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. J Hepatol 2012; 57:442–50.
- ~~72.~~ Cardona NE, Loureiro CL, Garzaro DJ, Duarte MC, García DM, Pacheco MC, et al. Unusual presentation of hepatitis B serological markers in an Amerindian community of Venezuela with a majority of occult cases. Virol J 2011; 8:527.
- ~~73.66.~~ 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.
- ~~74.67.~~ Hepatitis B Foundation. Hepatitis B Foundation [Internet]. Doylestown, PA. Available from: <http://www.hepb.org/>
- ~~75.68.~~ Сухорук А. А., Захаров К.А., Шиманская А.С., Стасишкис Т. А., Эсауленко Е. В., Ковеленов А. Ю. Анализ результатов долгосрочной этиотропной терапии НВеAg-негативного хронического гепатита В. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2019, С. 34-39.
- ~~76.69.~~ Чередниченко Т.В., Московская И.А. Вирусные гепатиты у детей первого года жизни // Детские Инфекции. 2003. Т. 3. С. 11–14.
- ~~77.70.~~ 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>
- ~~78.71.~~ 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
- ~~79.72.~~ 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.
- ~~80.73.~~ Interferon alfa-2b therapy in children with chronic hepatitis B / Sokal E. M. et all. // Gut. — 1993. — V. 34. (2 suppl). — P. 587 — 590.
- ~~81.~~ Строкова Т. В. Ламивудин в терапии хронического гепатита В у детей / Т. В. Строкова, Л. В. Чистова, А. И. Потанов—Сб. тез. VII Конгресса педиатров России.— М., 2002.—С. 296.
- ~~82.~~ Рейзис А. Р. Новое в противовирусной терапии хронического гепатита В у детей / А. Р. Рейзис, Е. А. Нурмухаметова, О. Ю. Шипулина // Эпидемиол и инф б — ни.— 2001.— №4.— С. 28—31.
- ~~83.~~ Пономарева М.А., Шилова И.В., Горячева Л.Г. Применение ламивудина при хроническом гепатите В у детей.Детские инф., 2004. №1.— С.30-33.
- ~~84.~~ Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy, randomized trial. / Barbaro G. et al // J. Hepatol.— 2001.— V. 35.— P. 406—411
- ~~85.74.~~ Reversion from precore/core promoter mutants to wild – type hepatitis B virus during the course of lamivudin therapy / Cho S. W. et al. // Ibid. – 2000. – V. 32. – P. 1163 – 1169
- ~~86.~~ Горячева Л.Г. et al. Неонатальные гепатиты: прогноз течения и тактика ведения. Методическое пособие // Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей. СПб: Тактик-Студия, 2013. С. 531–548.



- ~~87. Циклоферон® (Cycloferon®), инструкция, способ применения и дозы, побочные действия, отзывы о препарате, РАСТвор для внутривенного и внутримышечного введения, 125 мг/мл, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 150 мг, линимент, 5% — Энциклопедия лекарств РЛС [Electronic resource]. URL: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_5723.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5723.htm) (accessed: 22.06.2021).~~
- 88.75. 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.
- 89.76. Крамарь Л.В. Особенности лечения вирусных гепатитов у детей // Лекарственный Вестник. 2018. Т. 4. - № 72. - С. 34–40.
- 90.77. 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.
- 91.79. 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/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_75983/) (accessed: 22.06.2021).
- ~~92. 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/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_75983/) (accessed: 22.06.2021).~~
- 93.80. 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. № July. 1–58 p.
- 94.81. 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, № 2. P. 133–137
- 95.82. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009; 50:661–2.
- 96.83. 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.
- 97.84. 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/>.
- 98.85. 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.
- 99.86. 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.
- 100.87. 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.



- ~~101-88.~~ Эсауленко Е. В., Цинзерлинг В. А., Карев В. Е., Шибаева Е. О., Оккультный хронический гепатит В: клиничко-морфологические сопоставления, Вестник новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, 2016, 80-84
- ~~102.~~ 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.
- ~~103.~~ Строкова Т.В. Павловская Е.В., Zubovitch A.I., Каганов Б.С. Лечебное питание при заболеваниях печени у детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2009, т.4, №1, с.66–71
- ~~89.~~
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. – Т. 260. – №. 3. – С. 255-262.
- ~~— Maggiore G. Chronic hepatitis B in children: a retrospective multicenter study in Italy. *Pediatr Res* 20, 699 (1986). <https://doi.org/10.1203/00006450-198607000-00083>~~
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. Волюнец Г.В., Панфилова В.Н., Жаворонок С.В. Хронические вирусные гепатиты у детей. Учебное пособие. - М.: Издательский Дом ТОНЧУ, 2020. - 376 с.
- ~~— Clinical value of prothrombin time and hepatic thromboplastin test in the diagnosis of hepatic fibrosis staging of chronic hepatitis B virus / 中国基层医药 Ying QIN. *Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy* ; (12): 1472-1475, 2019.~~
- ~~— Teloh HA. Serum proteins in hepatic disease. *Ann Clin Lab Sci*. 1978 Mar-Apr;8(2):127-9. PMID: 637517~~
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.
- ~~104.~~ 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.
- ~~99.~~
- ~~— Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей: научные труды: Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России: Санкт-Петербург: Т. 10, 2020.~~

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., Zubovich A.И., Каганов Б.С. Лечебное питание при заболеваниях печени у детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2009, т.4, №1, с.66-71
- ~~— Lee, Kyung Jae et al. “A Multicenter Study of the Antiviral Efficacy of Entecavir Monotherapy Compared to Lamivudine Monotherapy in Children with Nucleos(t)ide-naïve Chronic Hepatitis B.” *Journal of Korean medical science* vol. 33,8 e63. 19 Feb. 2018, doi:10.3346/jkms.2018.33.e63~~
- ~~— Simko V, Michael S, Prego V. Ursodeoxycholic therapy in chronic liver disease: a meta-analysis in primary biliary cirrhosis and in chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89: 392–398.~~
- ~~— Lirussi F, Beccarello A, Bortolato L, et al. Long-term treatment of chronic hepatitis C with ursodeoxycholic acid: influence of HCV genotypes and severity of liver disease. *Liver* 1999; 19: 381–388. 20. Puoti C, Magrini A, Filippi T, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on serum liver enzymes in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 151–154.~~
- ~~— Bellentani S, Podda M, Tiribelli C, et al. Ursodiol in the long-term treatment of chronic hepatitis: a double-blind multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1993; 19: 459–464.~~
- ~~— Podda M, Ghezzi C, Battezzati PM, et al. Effects of ursodeoxycholic acid and taurine on serum liver enzymes and bile acids in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1990; 98: 1044–1050. 23. Crosignani A, Battezzati PM, Setchell KD, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on serum liver enzymes and bile acid metabolism in chronic active hepatitis: a dose-response study. *Hepatology* 1991; 13: 339–344~~
- ~~— Cadranet, et al. Effects of ursodeoxycholic acid (ursodiol) treatment on chronic viral hepatitis in heart transplant patients: results of a prospective, double-blind, placebo-randomized study. *Transplantation*, (2003), 977–982. doi:10.1097/01.tp.0000055831.63841.b6~~
104. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова, И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и 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. – Т. 69. – №. 2. – С. 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. – №. 2. – C. 187-192  
— Dong Wu, Shu-Mei Wu, Jie Lu, Ying-Qun Zhou, Ling Xu, Chuan-Yong Guo, "Rifaximin versus Nonabsorbable Disaccharides for the Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Meta-Analysis", Gastroenterology Research and Practice, vol. 2013, Article ID 236963, 9 pages, 2013  
— El-Karaksy, H.M., Afifi, O., Bakry, A. et al. A pilot study using lactulose in management of minimal hepatic encephalopathy in children with extrahepatic portal vein obstruction. World J Pediatr 13, 70–75 (2017). <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0066-2>
  105. Sharma P, Sharma BC. Profile of hepatic encephalopathy in children with cirrhosis and response to lactulose. Saudi J Gastroenterol. 2011;17(2):138–141. doi:10.4103/1319-3767.77246
  106. Caraceni P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. Lancet. 2018 Jun 16;391(10138):2417–2429. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7. Epub 2018 Jun 1. Erratum in: Lancet. 2018 Aug 4;392(10145):386. PMID: 29861076.  
— 2  
— Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis: an open-label randomized trial. Lancet 2018, [In press].  
— Sola E, Sola C, Simon-Talero M, Martin-Llahi M, Castellote J, Garcia-Martinez R, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications of cirrhosis in patients in the waiting list for liver transplantation. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. J Hepatol 2017;66:S11.
  107. Caraceni P, Vargas V, Solà E, Alessandria C, de Wit K, Trebicka J, Angeli P, Mookerjee RP, Durand F, Pose E, Krag A, Bajaj JS, Beuers U, Ginès P; Liverhope Consortium. The Use of Rifaximin in Patients With Cirrhosis. Hepatology. 2021 Sep;74(3):1660–1673. doi: 10.1002/hep.31708. Epub 2021 Jun 7. PMID: 33421158; PMCID: PMC8518409.

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. – Т. 24. – №. 2. – С. 113-117.](#)
115. [Клинический протокол диагностики и лечения хронического вирусного гепатита В у детей от 10 сентября 2015г. 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. – Т. 43. – №. 3. – С. 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. – Т. 8. – №. 3. – С. e58236.](#)
118. [Bortolotti F. et al. Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20-year observation period //Journal of hepatology. – 1998. – Т. 29. – №. 2. – С. 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. – Т. 8. – №. 2. – С. 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. – Т. 8. – №. 48. – С. 378-380.](#)
- ~~121. [Рейзис А.Р., Матанина Н.В., Шмаров Д.А.. Антиапоптотическое действие урсодезоксихолевой кислоты // Инфекционные болезни. 2006. Т4. №2. С. 1–9](#)~~
121. [Пономарева М.А, Шилова И.В., Рогозина Н.В. Применение ламивудина при хроническом гепатите В у детей. Детские инфекции. – 2004. - №1. – С. 30-33.](#)
122. [Рейзис А.Р. Противовирусное лечение хронического гепатита В у детей. Российский медицинский журнал 2003. Т11. № 3. С.42-46](#)
123. [Ковалев О.В., Чередниченко Т.В. Комбинированная терапия хронических вирусных гепатитов у детей. //Детские инфекции. 2003. №1.- С13-16](#)
124. [Учайкин В.Ф., Ковалев О.Б. Применение фосфоглива при острых и хронических вирусных гепатитах у детей. Детские инфекции. 2006.Том 5. №1. С 38-43](#)
- ~~125. [Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized-controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2004;130:417–422.](#)~~
- ~~126. [Vibert E., Azoulay D., Hoti E. et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. Am. J. Gastroenterol., 2006—№ 101 \(3\)—P. 575-580](#)~~
- ~~127. [Трефилов А.А., Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г. и др. Лучевая диагностика гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза печени. Диагностическая и интервенционная радиология. 2014; 8\(2-2\): С. 70—80.](#)~~
125. [Инструкция по применению препарата Вемлиди – ЛПИ 005643](#)
126. [Murray et al., HEPATOLOGY, Vol. 56, No. 6, 2012](#)
127. [Инструкция по применению препарата Виреад – ЛПИ 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  
~~— Haque TR, Barritt AS 4th. Intestinal microbiota in liver disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016 Feb;30(1):133-42. doi: 10.1016/j.bpg.2016.02.004. Epub 2016 Feb 9. PMID: 27048904.~~  
~~— Sehgal R, Bedi O, Trehanpati N. Role of Microbiota in Pathogenesis and Management of Viral Hepatitis. Front Cell Infect Microbiol. 2020 Aug 11;10:341. doi: 10.3389/fcimb.2020.00341. PMID: 32850467; PMCID: PMC7431464.~~  
~~— Woodhouse CA, Patel VC, Singanayagam A, Shawcross DL. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Jan;47(2):192-202. doi: 10.1111/apt.14397. Epub 2017 Oct 30. PMID: 29083037.~~  
~~— Fox RK, Muniraj T. Pharmacologic Therapies in Gastrointestinal Diseases. Med Clin North Am. 2016 Jul;100(4):827-50. doi: 10.1016/j.mena.2016.03.009. PMID: 27235617.~~  
~~— Wang L, Wan YY. The role of gut microbiota in liver disease development and treatment. Liver Res. 2019 Mar;3(1):3-18. doi: 10.1016/j.livres.2019.02.001. Epub 2019 Feb 20. PMID: 32461811; PMCID: PMC7251939.~~
  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. - T. 51. - №. 7. - C. 678-688.
  133. Odièvre M. et al. Seroimmunologic classification of chronic hepatitis in 57 children //Hepatology. – 1983. – T. 3. – №. 3. – C. 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. – T. 15. – №. 4. – C. 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. – T. 15. – №. 3. – C. 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. – T. 42. – №. 9. – C. 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. – T. 46. – №. 5. – C. 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. – T. 67. – №. 4. – C. 437-440.
  139. Chavhan G. B. et al. Gadobenate-dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging for hepatic lesions in children //Pediatric radiology. – 2014. – T. 44. – №. 10. – C. 1266-1274.

140. Stinco M. et al. Treatment of hepatitis B virus infection in children and adolescents //World Journal of Gastroenterology. – 2021. – Т. 27. – №. 36. – С. 6053.
141. Matanina N. V., Reĭzis A. R. Peripheral blood lymphocyte apoptosis in children with viral hepatitis A, B, C and effect of ursodeoxycholic acid preparations //Eksperimental'naia i Klinicheskaia Gastroenterologĭia= Experimental & Clinical Gastroenterology. – 2008. – №. 5. – С. 106-110.
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. – №. 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. – №. 9. – С. 819-824.



## Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Клинические рекомендации «Хронический вирусный гепатит В у детей» разработаны членами «Ассоциации врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области (МОО «АВИСПО») и «Евро-азиатское общество по инфекционным болезням (МОО «ЕАОИБ» и «Ассоциация педиатров-инфекционистов»

| Фамилии, 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 | Членство в ассоциациях                                                                                                           | Конфликт интересов |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Лобзин Юрий Владимирович               | Президент<br>ФГБУ<br>ДНКЦИБ<br>ФМБА России,<br>академик РАН,<br>Д.М.Н.,<br>профессор                                                                               | 197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9 | (812)234-60-04                          | Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням;<br>Ассоциация врачей инфекционистов в Санкт-Петербурге и Ленинградской области | нет                |
| Усков Александр Николаевич             | Директор<br>ФГБУ<br>ДНКЦИБ<br>ФМБА России,<br>Д.М.Н., доцент                                                                                                       | 197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9 | (812)234-60-04                          | Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням;<br>Ассоциация врачей инфекционистов в Санкт-Петербурге и Ленинградской области | нет                |
| Горячева Лариса Георгиевна             | ФГБУ<br>ДНКЦИБ<br>ФМБА России.<br><u>Заведующий</u><br><u>ведущий</u><br><u>научный</u><br><u>сотрудник</u><br>НИО вирусных гепатитов и заболеваний печени, д.м.н. | 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9 | (812)234-34-16                          | Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням;<br>Ассоциация врачей инфекционистов в Санкт-Петербурге и Ленинградской области | нет                |
| Грешнякова Вера Александровна          | ФГБУ<br>ДНКЦИБ<br>ФМБА России.<br><u>Старший</u>                                                                                                                   | 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9 | (812)234-34-16                          | Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням;                                                                                | нет                |



|                                |                                                                                                                                                |                                                      |                 |                                                                                                                               |     |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                | <del>ц</del> Научный сотрудник, <del>руководитель</del> НИО вирусных гепатитов и заболеваний печени, к.м.н.                                    |                                                      |                 | Ассоциация врачей инфекционистов в Санкт-Петербурге и Ленинградской области                                                   |     |
| Венцловайте Наталья Дмитриевна | ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Младший научный сотрудник НИО вирусных гепатитов и заболеваний печени                                                 | 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9 | (812)234-34-16  | Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням; Ассоциация врачей инфекционистов в Санкт-Петербурге и Ленинградской области | 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  | Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням; Ассоциация врачей инфекционистов в Санкт-Петербурге и Ленинградской области | нет |
| Шамшева Ольга Васильевна       | ФГБОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова МЗ РФ, д.м.н. профессор                                                                                        | 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1               | 8(916)516-22-57 | Генеральный директор Ассоциации педиатров-инфекционистов                                                                      | нет |
| Баликин Владимир Федорович     | ГБОУ ВПО Ивановская ГМА Минздрава России. Заведующий кафедрой детских инф. болезней и эпидемиологии и им. проф. С.Д. Носова, д.м.н., профессор | 153012, г. Иваново, пр. Шереметьевский, д.1          | 8(4932)30-58-95 | Ассоциация педиатров-инфекционистов                                                                                           | нет |
| Рычкова Светлана Владиславовна | Заведующая <del>отделом</del> НИО организации медицинской помощи ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России,                                                      | 197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9 | (812)234-37-18  | Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням; Ассоциация врачей инфекционистов                                            | нет |

|  |                |  |  |                                            |  |
|--|----------------|--|--|--------------------------------------------|--|
|  | Д.М.Н., доцент |  |  | в Санкт-Петербурге и Ленинградской области |  |
|--|----------------|--|--|--------------------------------------------|--|

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. Врач-инфекционист;
2. Врач-педиатр;
3. Врач общей практики;
4. Врач-гастроэнтеролог;
5. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

### Определение уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для диагностических вмешательств

**Таблица П1 – Уровни достоверности доказательности для диагностических вмешательств**

| УДД | Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5                                                      |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом <sup>1</sup>                                                                         |
| 2   | Отдельные исследования с контролем референсным методом                                                                                                   |
| 3   | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода |
| 4   | Несравнительные исследования, описание клинического случая                                                                                               |
| 5   | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов                                                                                         |

<sup>1</sup>Общепринятым стандартом КИ диагностических вмешательств является одномоментный дизайн исследования, в котором к каждому включённому пациенту параллельно и в одинаковых условиях применяются исследуемый диагностический метод и референсный метод, являющийся «золотым стандартом» диагностики изучаемого заболевания или состояния, при этом исследуемый и референсный методы должны применяться независимо друг от друга (т.е. исследуемый метод не может быть частью референсного) и должны интерпретироваться исследователем без знания результатов применения другого метода (рекомендуется использовать ослепление)

**Таблица П2 – Шкала определения УУР для диагностических вмешательств**

| <b>УУР</b> | <b>Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5</b>                                                                                            |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>А</b>   | Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)                       |
| <b>В</b>   | Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)         |
| <b>С</b>   | Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

**Таблица П3. Возможные комбинации УДД и УУР для диагностических вмешательств**

| <b>УДД</b>                                                                                                    | <b>Критерии определения УУР</b>                                                                                                                                                                               | <b>Итоговый УУР</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1=Наиболее достоверные доказательства:<br>систематические обзоры исследований с контролем референсным методом | Одновременное выполнение двух условий:<br>1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество;<br>2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*      | <b>А</b>            |
|                                                                                                               | Выполнение хотя бы одного из условий:<br>1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество;<br>2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными* | <b>В</b>            |

|                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                               |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|                                                                                                                                                           | Выполнение хотя бы одного из условий:<br>1. Все исследования имеют низкое методологическое качество;<br>2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*                            | С |
| 2=Отдельные исследования с контролем референсным методом                                                                                                  | Одновременное выполнение двух условий:<br>1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество;<br>2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*      | А |
|                                                                                                                                                           | Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество;<br>2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*    | В |
|                                                                                                                                                           | Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество;<br>2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*                               | С |
| 3=Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом не являющимся независимым от исследуемого метода | Выполнение хотя бы одного из условий:<br>1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество;<br>2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными* | В |
|                                                                                                                                                           | Выполнение хотя бы одного из условий:<br>1. Все исследования имеют низкое методологическое качество;<br>2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*                            | С |
| 4=Несравнимые исследования, описание клинического случая                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                               | С |
| 5=Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов                                                   |                                                                                                                                                                                                               | С |

\*Если оценивается одно КИ, то данное условие не учитывается

### Определение уровня достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

**Таблица П4 - Уровни достоверности доказательности для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств**

| УДД | Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа         |

|   |                                                                                                                                                                                          |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 | Отдельные рандомизированные клинические исследования и системные обзоры исследований любого дизайна за исключением рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования                                                                                                       |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»                                                                             |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнения экспертов                                                                              |

**Таблица П5 – Шкала определения уровни убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств**

| <b>УУР</b> | <b>Расшифровка</b>                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| А          | Однозначная (сильная) рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)                         |
| В          | Неоднозначная (условная) рекомендация (не все критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)                        |
| С          | Низкая (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**

Клинические рекомендации обновляются каждые 3 года.

**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 учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон от 17.09.1998 N 157-ФЗ (ред. от 11.06.2021) «Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний»
2. Федеральный закон от 29.11.2010 N 326-ФЗ (ред. от 24.02.2021) «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».
3. Федеральный закон от 21 ноября 2011г. №323-ФЗ (ред. от 02.07.2021) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 9 августа 2005г. №494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».
5. Приказ Минздрава России N 804н от 13.10.2017 «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (с изменениями 24.09.2020)
6. Приказ Минздрава России от 21.03.2014 N 125н (ред. от 03.02.2021) "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям" (Зарегистрировано в Минюсте России 25.04.2014 N 32115)
9. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1183н (ред. от 04.09.2020) "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников" (Зарегистрировано в Минюсте России 18.03.2013 N 27723)
10. Приказ Минздрава России от 07.10.2015 N 700н (ред. от 09.12.2019) "О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование" (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2015 N 39696)
11. 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)
12. 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. N4).
13. Приказ Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 N 521н (ред. от 21.02.2020) "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями" (Зарегистрировано в Минюсте России 10.07.2012 N 24867)
14. Приказ Минздрава РФ от 23.09.2020 г. №1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 30.09.2020 №60137)

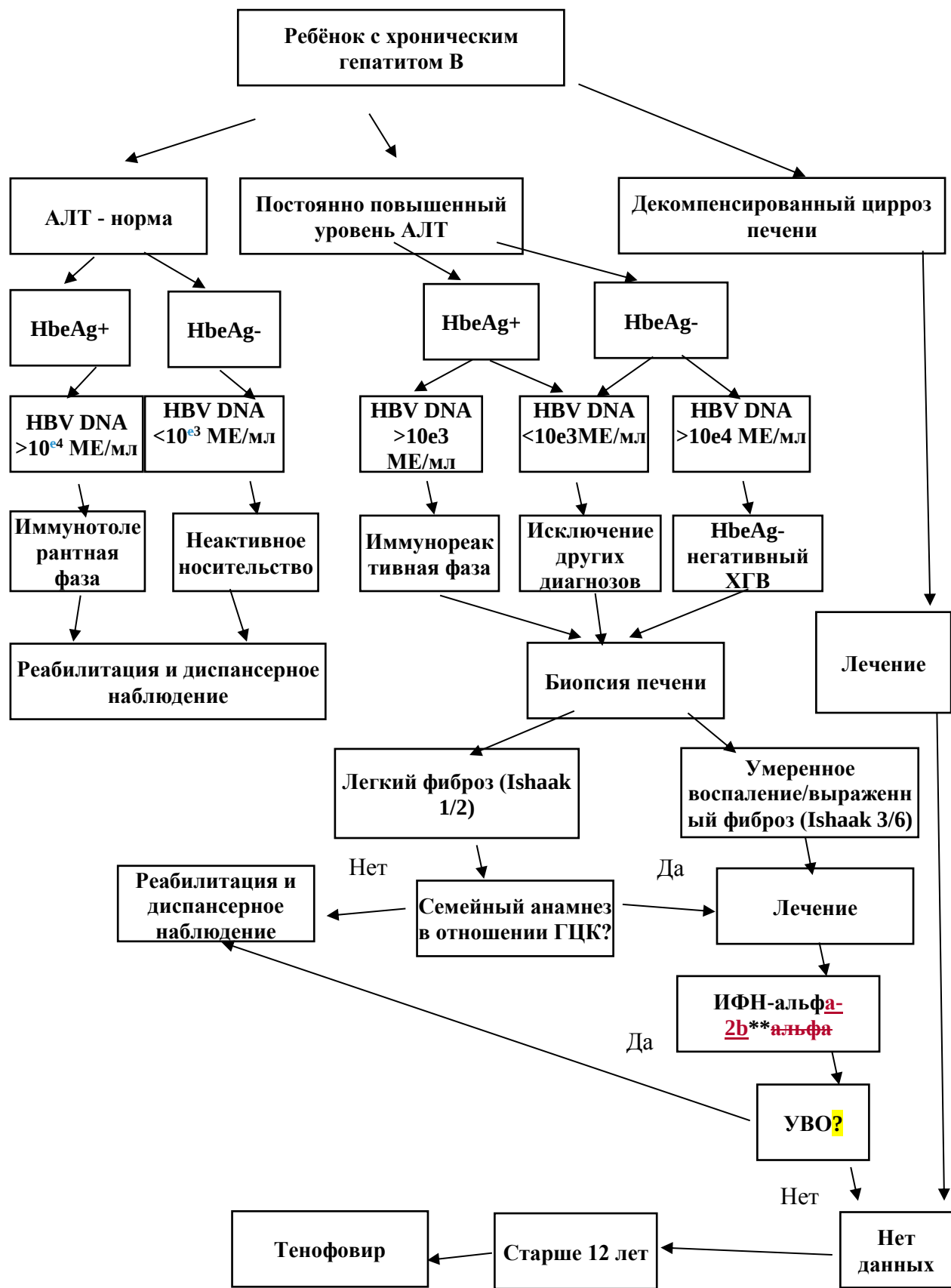
**Приложение А3. Противовирусная терапия хронического гепатита В у детей, одобренная в РФ**<sup>[ВКФ46]</sup>

| <u>Препарат</u> | <u>Возраст</u> | <u>Дозировка</u> | <u>Длительность</u> | <u>Преимущества</u> | <u>Недостатки</u> |
|-----------------|----------------|------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
|-----------------|----------------|------------------|---------------------|---------------------|-------------------|

|                         |                       |                                                                             |                     |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>ИФН-<br/>альфа**</u> | <u>&gt;12<br/>мес</u> | <u>3-10 млн<br/>МЕ/м<sup>2</sup><br/>подкожно<br/>3р/неделю<br/>[ВКФ47]</u> | <u>6 месяцев</u>    | <u>Отсутствие<br/>резистентности<br/>Разрешен для<br/>применения в<br/>раннем возрасте<br/>Короткая<br/>продолжительн<br/>ость курса</u>                                                                          | <u>Частые<br/>нежелательные<br/>явления<br/>Парентеральное<br/>введение<br/>Не используется у<br/>детей с<br/>декомпенсированн<br/>ым циррозом и<br/>после<br/>трансплантации<br/>печени</u> |
| <u>Тенофовир<br/>**</u> | <u>С 12<br/>лет</u>   | <u>300 мг<br/>per os 1<br/>р/день</u>                                       | <u>Более 1 года</u> | <u>Высокая<br/>эффективность<br/>Отсутствие<br/>резистентности<br/>Незначительные<br/>нежелательные<br/>явления<br/>Пероральный<br/>прием<br/>Возможно<br/>использование в<br/>3-м триместре<br/>беременности</u> | <u>Не разрешен детям<br/>до 12 лет<br/>Снижение<br/>минеральной<br/>плотности костей у<br/>детей</u>                                                                                         |



При



## 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.

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). ~~Это может произойти в медицинских учреждениях при переливании крови, плазмы, при использовании инфицированного (плохо обработанного) медицинского инструментария во время обследования, лечения у стоматолога и других медицинских манипуляциях.~~ 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). Это может произойти – 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 ребёнка, 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. ~~Существуют, в том числе пероральными противовирусными препаратами, рекомендуемые. В качестве предпочтительной начальной терапии крупнейшими мировыми профессиональными сообществами — отечественной, Европейской и Американской ассоциациями по изучению болезней печени EASL, AASLD и ВОЗ, рекомендуют препараты прямого противовирусного действия. [UND48] Препараты интерферонового ряда рассматриваются в качестве терапии второй линии. Назначать их может только лечащий врач.~~

Лечение позволяет замедлить процесс развития цирроза печени, снизить заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой и повысить показатели долгосрочной выживаемости больных. ~~В большинстве случаев медикаментозное лечение не позволяет добиться полного излечения гепатита В, но лишь подавляет репликацию вируса. Поэтому большинство пациентов, которые начинают лечение от гепатита В, должны продолжать его на протяжении всей жизни.~~ 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). ~~Частота оценки этих показателей зависит от степени тяжести фиброза печени, серологического профиля пациента (HBeAg-позитивный или HBeAg-негативный), а также уровня аланинаминотрансферазы и ДНК HBV.~~

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-хкратно. ~~(в род-доме в 1-день жизни, в 1-мес и 6-мес), а детям ранее не привитым против ГВ по схеме 0-1-6 мес. Детям рожденным от матерей больных хроническим гепатитом В или носителей HBsAg, вакцинация проводится 4-хкратно по схеме 0-1-2-12 мес. При рождении такому ребенку одновременно с введением дозы вакцины против ГВ рекомендовано введение специфического иммуноглобулина IgG.~~

~~В случае планирования операции пациентам, не привитым против ГВ, рекомендовано схема 0-7-28 дней, а далее через 12 мес. Больным, находящимся на гемодиализе, и онкологическим больным прививки проводят по схеме 0-1-2-6 удвоенными дозами вакцины.~~ Вакцинация обеспечивает защиту от ГВ 7-10 и более лет.

[ВКФ49]

Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Стадии фиброза печени по шкалам KNODELL, ISHAK, METAVIR\_1

Название на русском языке: —Полуколичественные шкалы описания стадии фиброза ткани печени—  
Оригинальное название: —Шкалы KNODELL, ISHAK, METAVIR —  
Источник: <https://www.uptodate.com/contents/histologic-scoring-systems-for-chronic-liver-disease>—

Тип (подчеркнуть):  
- шкала оценки  
- индекс  
—вопросник  
—другое (уточнить): —  
Назначение: Для определения стадии фиброза ткани печени  
...  
Содержание и интерпретация —

| Баллы | KNODELL                                               | ISHAK                                                                                 | METAVIR                                                            |
|-------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 0     | Фиброз отсутствует                                    | Фиброз отсутствует                                                                    | Фиброз отсутствует                                                 |
| 1     | Фиброзное расширение портальных трактов               | Фиброзное расширение портальных трактов с или без коротких фиброзных септ             | Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ      |
| 2     | Расширение портальных трактов + портопортальные септы | Фиброзное расширение большинства портальных трактов с или без коротких фиброзных септ | Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септам |
| 3     | Мостовидный фиброз – портопортальные                  | Фиброзное расширение большинства портальных трактов с                                 | Многочисленные портоцентральные септы без цирроза 4 Цирроз         |

|          |                                  |                                                                                                                                   |                                                                                                                                   |
|----------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          | или<br>портоцентральные<br>септы | единичными<br>мостовидными<br>портопортальными<br>септами                                                                         | Фиброзное расширение<br>портальных трактов с<br>выраженными<br>мостовидными<br>портопортальными и<br>портоцентральными<br>септами |
| <u>4</u> | Цирроз                           | Фиброзное расширение<br>портальных трактов с<br>выраженными<br>мостовидными<br>портопортальными и<br>портоцентральными<br>септами | Цирроз                                                                                                                            |
| <u>5</u> | =                                | Выраженный<br>мостовидный фиброз с<br>единичными узлами<br>(неполный цирроз)                                                      | =                                                                                                                                 |
| <u>6</u> | =                                | Цирроз, вероятный или<br>достоверный                                                                                              | =                                                                                                                                 |

---

Пояснения: \_\_Гистологические системы оценки хронического заболевания печени используются для характеристики и прогнозирования прогрессирования заболевания, для определения прогноза, определения стратегии лечения и обеспечения стандартов клиническихиспытаний.

---

**Приложение Г2. Оценка степени тяжести цирроза печени по шкале Child-Pugh**

Название на русском языке: —Шкала Чайлд-Пью

Оригинальное название: —Child-Turcotte-Pugh score—

Источник: Tsoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. [Updated 2021 Mar 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/https://www.uptodate.com/contents/histologic-scoring-systems-for-chronic-liver-disease>

Тип ~~(подчеркнуть)~~:

- шкала оценки

—индекс

—вопросник

—другое (уточнить): \_\_\_\_\_

Назначение: Для прогнозирования летальности у пациентов с циррозом печени. \_\_\_\_

Содержание:

| Оцениваемые параметры                                                                                              | Число баллов, в зависимости от значения параметра |                                                      |                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                                                                                    | 1 балл                                            | 2 балла                                              | 3 балла                                        |
| Асцит                                                                                                              | отсутствует                                       | мягкий, легко поддается лечению                      | напряжённый, плохо контролируемый              |
| Общий билирубин плазмы, мкмоль/л (мг/дл)                                                                           | <34 (<2)                                          | 34–50 (2–3)                                          | >50 (>3)                                       |
| Альбумин плазмы крови, г                                                                                           | >3,5                                              | 2,8–3,5                                              | <2,8                                           |
| Печеночная энцефалопатия                                                                                           | отсутствует                                       | степень I–II (лёгкая, терапевтически контролируемая) | степень III–IV (тяжёлая, плохо контролируемая) |
| протромбиновый индекс (ПТИ), % или протромбиновое время (ПТВ), с или международное нормализованное отношение (МНО) | >60 или 1–4 или <1,70                             | 40–60 или 4–6 или 1,71–2,20                          | <40 или >6 или >2,20                           |

Ключ (Интерпретация): \_\_\_\_

Баллы выставляются в зависимости от значения каждого из параметров от 1 до 3, после чего суммируются:

**класс A (Child A): 5 – 6 баллов**

**класс B (Child B): 7 – 9 баллов**

**класс C (Child C): 10 – 15 баллов**



**Приложение Г3. Противовирусная терапия хронического гепатита В у детей,  
одобренная в РФ**<sup>[ВКФ50]</sup>

| Препарат                       | Возраст  | Дозировка                                     | Длительность | Преимущества                                                                                                                                                           | Недостатки                                                                                                                                     |
|--------------------------------|----------|-----------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>ИФН-альфа</i> <sup>**</sup> | >12 лет  | 5–10 млн МЕ/м <sup>2</sup> подкожно 3р/неделю | 6 месяцев    | Отсутствие резистентности<br>Разрешен для применения в раннем возрасте<br>Короткая продолжительность курса                                                             | Частые нежелательные явления<br>Парентеральное введение<br>Не используется у детей с декомпенсированным циррозом и после трансплантации печени |
| <i>Тенофовир</i> <sup>**</sup> | С 12 лет | 300 мг per os 1 р/день                        | Более 1 года | Высокая эффективность<br>Отсутствие резистентности<br>Незначительные нежелательные явления<br>Пероральный прием<br>Возможно использование в 3-м триместре беременности | Не разрешен детям до 12 лет<br>Снижение минеральной плотности костей у детей                                                                   |

**Приложение Д1. Рекомендации по применению Pegинтерферон-альфа-2b<sup>\*\*</sup> (инструкция Минздрава России по применению лекарственного препарата для медицинского применения)**