

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

С.Г. Макарова, И.В. Давыдова, М.Г. Галицкая, Н.Е. Ткаченко

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ

Учебное пособие

Председатель Ученого совета
д.м.н., профессор
Фисенко А.П.



УТВЕРЖДЕНО
на заседании Ученого совета
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»
Минздрава России
21 сентября 2021 г.
Протокол № 7

Москва
2021

УДК 616.36-002-022.6-084.47-053.2
ББК 57.335.141,16-8+51.903.95
В14

Рецензенты:

Пампура Александр Николаевич, д-р мед. наук, заведующий отделением аллергологии и клинической иммунологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

Строкова Татьяна Викторовна, д-р мед. наук, профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

В14 Вакцинопрофилактика гепатита В у детей: учебное пособие / С.Г. Макарова, И.В. Давыдова, М.Г. Галицкая, Н.Е. Ткаченко. — М.: Полиграфист и издатель, 2021. — 72 с. (Информационные материалы / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России).

ISBN 978-5-6046352-6-1

В учебном пособии представлены данные об эпидемиологии, клинических формах, диагностике, терапии и профилактике вирусного гепатита В у детей, особый акцент сделан на вакцинопрофилактику гепатита В. Сформулированы контрольные вопросы, ситуационные задачи и тесты для самоконтроля. Пособие составлено в соответствии с действующими ФГОС по специальности 31.05.02 «Педиатрия» и рабочими программами по инфекционным болезням у детей.

Предназначено для студентов V, VI курсов медицинского вуза по специальности «Педиатрия», ординаторов, аспирантов и врачей, проходящих первичную специализацию и профессиональную переподготовку.

УДК 616.36-002-022.6-084.47-053.2
ББК 57.335.141,16-8+51.903.95

ISBN 978-5-6046352-6-1



© Коллектив авторов, 2021
© ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	7
РАЗДЕЛ 1. ГЕПАТИТ В. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ	8
1.1. Классификация вирусного гепатита В по Международной классификации болезней (МКБ-10).....	8
1.2. Этиология вирусного гепатита В и пути передачи инфекции.....	9
1.3. Эпидемиология и патогенез	11
1.4. Лабораторная диагностика гепатита В и интерпретация результатов.....	15
РАЗДЕЛ 2. ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В У ДЕТЕЙ	18
2.1. Клиническая классификация острого вирусного гепатита В	18
2.2. Клиническая картина.....	19
2.3. Диагностика	24
2.4. Лечение острого вирусного гепатита В	25
РАЗДЕЛ 3. ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В У ДЕТЕЙ.....	26
3.1. Классификация ХВГ	26
3.2. Клиническая картина хронического гепатита В	27
3.3. Дифференциальная диагностика	29
3.4. Лечение хронического гепатита В.....	30
РАЗДЕЛ 4. ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ	31
4.1. Клиническая картина.....	31
4.2. Терапия больных с циррозом печени.....	32
4.3. Диспансерное наблюдение.....	32

РАЗДЕЛ 5. ПРОФИЛАКТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В, ВАКЦИНАЦИЯ.	33
5.1. Вакцинация против вирусного гепатита В.	33
5.2. Необходимость вакцинации новорожденных.	36
5.3. Вакцинные препараты.	37
5.4. Противопоказания к вакцинации.	40
5.5. Прививочные реакции и поствакцинальные осложнения.	41
5.6. Специфические иммуноглобулины гепатита В.	42
5.7. Иммунологическая, клиническая и эпидемиологическая эффективность вакцинации против гепатита В.	44
5.8. Вакцинация детей с нарушенным графиком прививок.	46
5.9. Вакцинация детей из групп риска.	48
5.10. Наблюдение за детьми, родившимися от женщин-носителей HBsAg.	51
РАЗДЕЛ 6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ НА КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРАХ.	52
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	56
КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ.	57
ТЕСТЫ.	58
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ.	63
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.	69

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД — артериальное давление
- АДС-М — анатоксин дифтерийно-столбнячный
- АКДС — вакцина адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная
- АлАТ — аланинаминотрансфераза
- АсАТ — аспартатаминотрансфераза
- БЦЖ — вакцина против туберкулеза
- ВГВ — вирусный гепатит В
- ВГС — вирусный гепатит С
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- ВПГ — вирус простого герпеса
- ГБН — гемолитическая болезнь новорожденного
- ГВ — гепатит В
- ГВИГ — специфический иммуноглобулин гепатита В
- ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза
- ГС — гепатит С
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДЦП — детский церебральный паралич
- ЕС — Европейский союз
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ИПВ — инактивированная полиоэакина
- ИФА — иммуноферментный анализ
- МСЭК — медико-социальная экспертиза
- НМИЦ — Научный медицинский исследовательский центр
- ОГВ — острый гепатит В
- ОПВ — оральная полиоэакина
- ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция

ПВО — поствакцинальные осложнения
ПИДС — первичное иммунодефицитное состояние
ПТИ — протромбиновый индекс
ПЦР — полимеразная цепная реакция
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФГАУ — Федеральное государственное автономное учреждение
ФГОС — Федеральный государственный образовательный стандарт
ХВГ — хронический вирусный гепатит
ХГБ — хронический гепатит В
ХЛА — хемилюминесцентный анализ
ЦНС — центральная нервная система
ЩФ — щелочная фосфатаза

анти-НВcore — антитела к сердцевидному антигену вируса гепатита В

anti-НВе — антитела к ядерному антигену вируса гепатита В

HAV — вирус гепатита А

НВсAg — сердцевидный антиген вируса гепатита В

НВеAg — ядерный антиген вируса гепатита В

НBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В

HBV — вирус гепатита В

НbхAg — антиген (малоизученный) вируса гепатита В

HDV — вирус гепатита D

IgG — иммуноглобулин класса G

IgM — иммуноглобулин класса M

ВВЕДЕНИЕ

Вирусный гепатит В (ВГВ) — инфекционное острое или хроническое заболевание, вызываемое вирусом гепатита В (HBV), с преимущественно парентеральным механизмом передачи. Вирусный гепатит В характеризуется некрозом гепатоцитов с лимфомоноцитарной инфильтрацией печёночных долек и портальных трактов и протекает с выраженным полиморфизмом клинических симптомов и исходов болезни от выздоровления до хронизации процесса с формированием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

В настоящее время достигнут определенный прогресс в изучении вирусного гепатита В; достаточно изучен вирус гепатита В и его генотипы; разработаны и внедрены в практику методы лабораторной диагностики, в том числе молекулярно-генетические; проводится противовирусная терапия. Расширены представления об исходах ВГВ с учетом особенностей его клинического течения и индивидуальным иммунологическим и вирусологическим профилем пациентов.

С момента разработки средств специфической профилактики (вакцин и иммуноглобулинов), вирусный гепатит В стал в полной мере вакциноуправляемой инфекцией.

Вместе с тем, несмотря на достигнутые успехи в изучении ВГВ, это инфекционное заболевание остается одной из важных проблем медицины, как с общемедицинских, так и с экономических позиций. Успехи в борьбе с вирусными гепатитами во многом зависят от уровня подготовленности медицинских работников в области эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов.

РАЗДЕЛ 1. ГЕПАТИТ В. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1.1. Классификация вирусного гепатита В по Международной классификации болезней (МКБ-10)

V16 Острый гепатит В

- V16.0 Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) и печёночной комой
- V16.1 Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печёночной комы
- V16.2 Острый гепатит В без дельта-агента и с печёночной комой
- V16.9 Острый гепатит В без дельта-агента и без печёночной комы

V17 Другие острые вирусные гепатиты

- V17.0 Острая дельта-(супер)-инфекция вирусоносителя гепатита В

V18 Хронический вирусный гепатит

- V18.0 Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом
- V18.1 Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента
- V18.8 Другой хронический вирусный гепатит
- V18.9 Хронический вирусный гепатит неуточненный

V19 Вирусный гепатит неуточненный

- V19.0 Неуточненный вирусный гепатит с печёночной комой
- V19.9 Неуточненный вирусный гепатит без печёночной комы

K73 Хронический гепатит, недифференцированный в других рубриках

- K73.0 Хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках
- K73.1 Хронический лобулярный гепатит, не классифицированный в других рубриках
- K73.2 Хронический активный гепатит, не классифицированный в других рубриках
- K73.8 Другие хронические гепатиты, не классифицированные в других рубриках
- K73.9 Хронический гепатит неуточненный

1.2. Этиология вирусного гепатита В и пути передачи инфекции

Возбудителем ВГВ является вирус гепатита В (HBV), относящийся к семейству *Hepadnaviridae*. Диаметр вириона 42–45 нм. Ядро его состоит из нуклеокапсида, включающего ДНК, фермент ДНК-полимеразу и несколько белков: ядерный антиген HBcAg ("core"), который обладает протеинкиназной активностью, необходимой для фосфорилирования белков. HBcAg высоко иммуногенен, с чем связан адекватный иммунный ответ организма на вирус. Второй антиген — это секретируемая растворимая часть вируса — HBeAg. Третий — HbxAg активирует экспрессию всех вирусных генов и усиливает синтез вирусных протеинов, играет особую роль в развитии первичной гепатоцеллюлярной карциномы. Наружная оболочка HBV представлена поверхностным антигеном — HBsAg (ранее называвшимся «австралийским антигеном», так как впервые был обнаружен в крови австралийских аборигенов, инфицированных HBV). В геноме ДНК HBV выделяют несколько ключевых доменов (регуляторных участков ДНК), ответственных за синтез структурных белков и репликацию вируса.

Популяция ВГВ гетерогенна и включает 8 основных генотипов, обозначаемых латинскими буквами от А до Н. Для каждого генотипа характерна определенная географическая и этническая зона распространенности. Генотип А распространен в Северной Америке, Западной Европе и Центральной Африке. Генотипы В и С — в Китае и в странах Юго-Восточной Азии. Генотип D преобладает в странах Восточной Европы, Средиземноморья и Индии, генотип Е — в Западной Африке, генотип F — в Южной Америке и на Аляске, а генотип Н — среди жителей Центральной Америки. Распространенность генотипа G изучена недостаточно. В Российской Федерации распространены генотипы А, С и D. Из них в большинстве субъектов Российской Федерации доминирует генотип D (частота выявления генотипа D в Европейской части России достигает 90%). Мониторинг циркуляции генотипов ВГВ на территории РФ позволяет выявлять завозные случаи заболевания. Заболевания, вызванные различными генотипами ВГВ, отличаются по клиническому течению и исходу. По предварительным данным, при инфекции, вызванной генотипом А, существует более высокий риск возникновения гепатоцеллюлярной карциномы, генотипами С и F — высокий риск развития

цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. 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 вакцин.

Вирус гепатита В — высококонтагиозен и отличается чрезвычайно выраженной устойчивостью к различным физическим и химическим факторам: низким и высоким температурам, многократному замораживанию и оттаиванию, ультрафиолетовому облучению, длительному воздействию кислой среды, но разрушается в щелочной среде. Возбудитель в цельной крови и ее препаратах сохраняется годами, при температуре -20°C — 15 лет. Поверхностный антиген вируса обнаруживают на постельных принадлежностях, медицинских инструментах, загрязненных сывороткой крови, при хранении при комнатной температуре в течение нескольких месяцев. Инактивируется при кипячении, автоклавировании (120°C в течение 45 мин), стерилизации сухим жаром (180°C в течение 60 мин), действии дезинфектантов.

Путь передачи — парентеральный. Заражение происходит от человека к человеку при контакте с кровью, ее продуктами, спермой, вагинальными выделениями от лиц с различными формами острого и хронического гепатита В или носителей HBsAg. Возможно инфицирование через поврежденную кожу и слизистые оболочки при внутривенном введении наркотиков, татуаже, пирсинге, лечебно-диагностических манипуляциях, при бытовых микротравмах (маникюр, причесывание у парикмахера острыми гребешками, бритье чужим бритвенным прибором и т. п.), при половых контактах. Вертикальный путь передачи от матери ребенку условно разделяется на антенатальный (трансплацентарный) — реализуется значительно реже и, как правило, при манифестной инфекции у матери; и интранатальный — наиболее частый, при котором инфицирование происходит во время прохождения через родовые пути инфицированной матери. Передача вируса через женское молоко ребенку маловероятна, но этот путь передачи возможен через поврежденную кожу соска и слизистые полости рта ребенка, при том, что контакт длительный и неоднократный. Маловероятен истинный бытовой путь передачи, однако он имеет место быть в семье при совместном использовании предметов личной гигиены (зубные щетки, бритвенные и маникюрные приборы, мочалки, расчески и пр.). **Инфекциозность**, или способность возбудителя передаваться, выживать и размножаться в орга-

низме хозяина у HBV в 500–1000 раз выше, чем у ВИЧ. Инфицирующая доза составляет всего 0,000 0001 мл сыворотки, содержащей вирус. Эпидемическую опасность представляют больные острым ВГВ с конца инкубации и до полного периода выздоровления, а при хроническом течении этот срок не ограничен.

1.3. Эпидемиология и патогенез

Вирусный гепатит В — инфекционное заболевание, опасное из-за высокого риска развития цирроза и рака печени, может носить как острый, так и хронический характер.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), по состоянию на 2015 г. в мире хроническая форма гепатита В имела место у 257 млн человек. В России заболеваемость острым гепатитом В, согласно данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, имеет тенденцию к снижению. Число вновь выявленных случаев острого гепатита В имеет тенденцию к снижению во всем мире. Так, в ЕС в 2007 г. было зарегистрировано 4414 случаев, а в 2019 г. — 1843 (рис. 1). Но о полной ликвидации этой инфекции говорить не приходится, так как источников инфекции — носителей вируса гепатита В — сейчас более 3 млн, а число выявляемых больных-хроников ежегодно не снижается (13 516 в 2018 г.), в ЕС даже повышается: в 2007 г. — 8093 случаев хронического гепатита В, в 2019 г. — 14 435 случаев (рис. 2). Причем основная доля заболеваемости приходится на молодых, трудоспособных граждан. Так, в ЕС 28,5% зарегистрированных больных хроническим гепатитом В в возрасте 25–34 лет, 26,6% — 35–44 лет (рис. 3). Такая же тенденция в ЕС по возрасту инфицирования и острым гепатитом В: 19,4% приходится на возраст 25–34 года, 21,4% — на 35–44 года (рис. 4). В настоящее время и в нашей стране заболеваемость острым гепатитом В регистрируется преимущественно среди молодых людей репродуктивного возраста (15–35 лет), что в популяции активизирует вертикальную передачу инфекции от матери к ребенку. Наиболее высока она в возрастной группе 20–29 лет. Сезонность гепатита В не выражена.

В Российской Федерации у 0,01–3% беременных (в зависимости от региона) выявляется HBsAg при обследовании во время беремен-

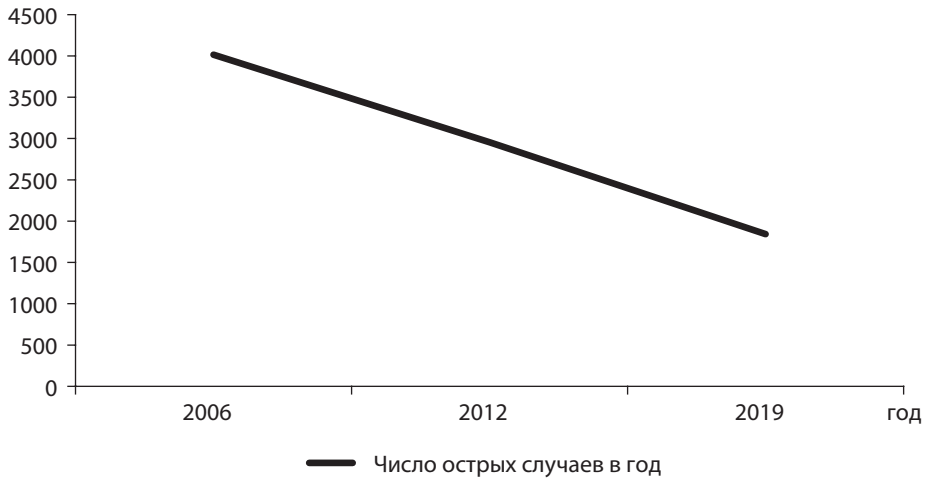


Рис. 1. Распространенность острого вирусного гепатита В в странах Европейского союза

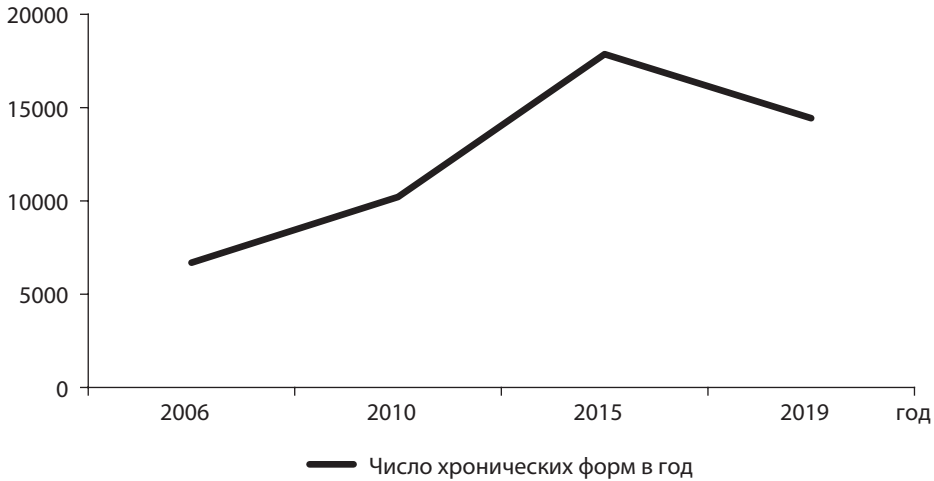


Рис. 2. Распространенность хронического вирусного гепатита В в странах Европейского союза

ности. Источниками инфекции новорожденных являются женщины, больные острым гепатитом В в третьем триместре беременности при наличии у них HBs-антигенемии, а также вирусоносители и больные хроническим ВГВ. Внутриутробное заражение плода происходит доста-

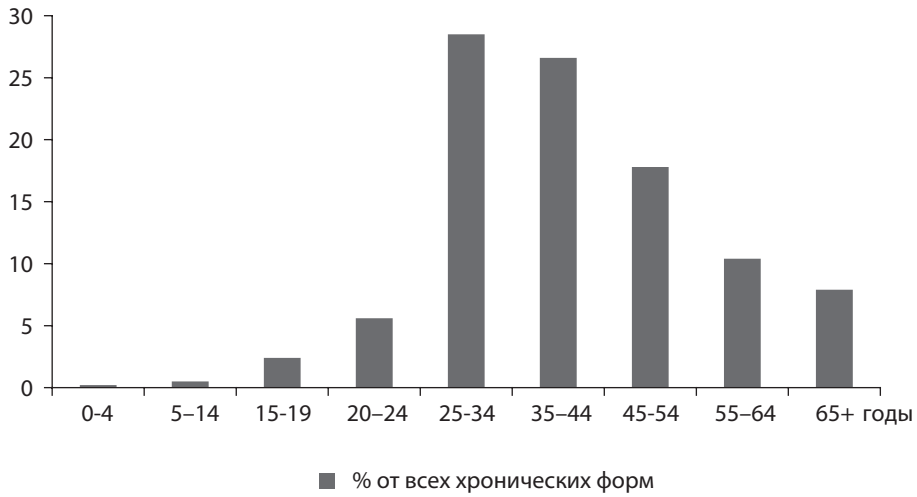


Рис. 3. Распределение по возрасту случаев хронического гепатита В в странах Европейского союза

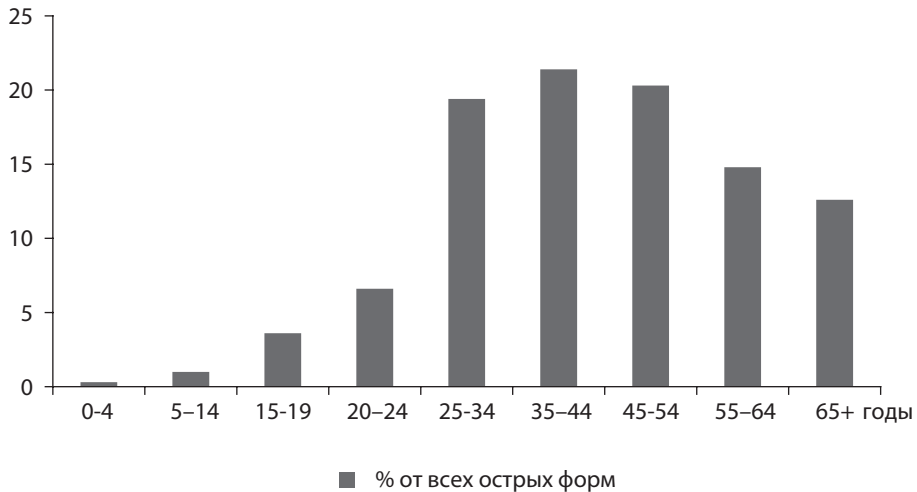


Рис. 4. Распределение по возрасту случаев острого гепатита В в странах Европейского союза

точно редко, не более чем в 2% случаев. В подавляющем большинстве случаев заражение ребенка происходит при прохождении через родовые пути матери. ВГВ возникает на 2–4 месяцах жизни ребенка, при этом у 13–16% детей формируется хроническое вирусоносительство.

Частота перинатального заражения зависит от присутствия HBeAg в крови матери, при наличии которого инфицирование детей достигает 85–100%, длительности и выраженности контакта новорожденного с цервикальным секретом и материнской кровью. У таких детей, как правило, развивается персистенция вируса, отсутствует желтуха и развивается гепатит с минимальными клинико-биохимическими проявлениями. У детей, рожденных матерями с активно протекающим ВГВ, сопровождающимся активной репликацией вируса (выявляется по наличию в крови HBeAg и ДНК ВГВ), хронизация процесса наступает в 90% случаев. Исходы инфицирования вирусом гепатита В различны: острый гепатит В может трансформироваться в хронический — около 10% среди взрослых пациентов. При этом риск перехода вирусного гепатита В в хроническую форму остается высоким у детей до 5 лет. В свою очередь, в 30% случаев у больных хроническим ВГВ развивается цирроз печени. У 7–8% в исходе диагностируется первичный рак печени (в России до 80% всех случаев первичных гепатокарцином обусловлены инфицированием вирусом гепатита В).

Патогенез. HBV гематогенно проникает в печень. Он обладает выраженным тропизмом к гепатоцитам благодаря наличию на их мембране белковых соединений, соответствующих рецепторам наружной оболочки вируса.

В патогенезе вирусного гепатита В выделяют репликативную и интегративную формы течения. Заболевание начинается с высвобождения ДНК-генетической матрицы вируса в гепатоцитах, репликации отдельных его компонентов (в ядре — HBsAg и HBeAg, в цитоплазме — HBsAg) и полной сборки вириона. Избыток синтезированных HBsAg и HBeAg поступает в кровь, а сборка вируса заканчивается презентацией HBsAg и HBeAg на мембране гепатоцита. В результате взаимодействия вируса и макроорганизма происходит активация различных звеньев иммунной системы (Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, цитокинов и проч.). Ведущую роль играет Т-клеточный иммунный ответ. Течение и исход болезни зависит от многих факторов, в том числе и от характера и степени выраженности генетически детерминированного иммунного ответа, особенностей самого вируса.

Сам HBV не цитопатогенен. Цитолиз инфицированных гепатоцитов иммуноопосредован и осуществляется цитотоксическими Т-лимфоцитами с момента распознавания вирусных антигенов. Основной мишенью является HBsAg, иммуногенность которого в 100 раз выше остальных антигенов. Присутствие в гепатоцитах только HBsAg не ведет

к лизису клеток. Секретируемый в кровь HBeAg подавляет антителообразование и продукцию интерферона, способствуя иммунотолерантности. При морфологическом исследовании обнаруживаются дистрофические изменения гепатоцитов, зональные некрозы, активизация и пролиферация звездчатых эндотелиоцитов (клеток Купфера). Холестатические варианты ГВ сопровождаются вовлечением в патологический процесс внутрипечёночных желчных ходов с образованием в них «желчных тромбов», увеличением содержания билирубина в гепатоцитах.

При интегративной форме инфекции происходит встраивание всего генома вируса или его фрагмента в геном клетки хозяина. Интеграция генома HBV в геном гепатоцита является одним из механизмов, обуславливающих развитие персистирующих (ациклических) форм течения ГВ и первичной гепатоцеллюлярной карциномы. В генезе прогрессирующих форм ГВ большое значение имеют иммунопатологические реакции, обусловленные аутосенсibilизацией, а также суперинфицирование другими гепатотропными вирусами (D, С и др.).

Многообразие клинических форм ГВ зависит, в том числе, и от процессов, происходящих с вирусом в клетке печени, — интегративных или репликативных.

Гуморальный ответ заключается в накоплении специфических антител (анти-HBcore, анти-HBe, анти-HBs) и связывании ими соответствующих антигенов, в результате чего свободная циркуляция антигенов вируса в крови прекращается. Образующиеся при этом иммунные комплексы, состоящие из антител, антигенов, фрагмента С3 компонента, фагоцитируются макрофагами и выводятся из организма. Их избыточное количество способствует развитию аутоиммунного компонента патологического процесса. При слабом иммунном ответе регистрируется затяжное и хроническое течение заболевания со скудной клинической симптоматикой и длительной персистенцией вируса.

1.4. Лабораторная диагностика гепатита В и интерпретация результатов

Вирусные антигены и антитела могут выявляться у инфицированных возбудителем ВГВ лиц в разных сочетаниях в зависимости от стадии течения инфекции. Наиболее важна и изучена диагностическая значимость трех антигенов ВГВ — поверхностного (HBsAg), серцевидного

(HBsAg — core), E (HBeAg) и соответствующих им антител (анти-HBs, анти-HBcore, анти-HBe), а также специфической вирусной ДНК.

Первым серологическим маркером вируса, обнаруживаемым в сыворотке крови, является **HBsAg**. Этот антиген достигает доступных для детекции концентраций спустя 6 недель после внедрения вируса в организм человека и продолжает персистировать в крови человека от нескольких недель до нескольких месяцев. Длительное (свыше 6 месяцев после появления первых клинических симптомов заболевания) выявление HBsAg в сыворотке крови свидетельствует о формировании хронической инфекции. HBsAg является маркером как острой, так и хронической инфекции. Выявление антител к поверхностному антигену вируса — **анти-HBs** у больных ОГВ (обычно через 2–6 недель после того, как перестает обнаруживаться HBsAg) свидетельствует о выздоровлении пациента и приобретении им стойкого иммунитета к ГВ. Анти-HBs обычно персистируют длительно, возможно в течение всей жизни. Обнаружение анти-HBs у вакцинированных против ГВ лиц в концентрации 10 МЕ/л свидетельствует об успешности иммунизации.

Сердцевинный антиген вируса — **HBcAg**, обнаруживается только в ткани печени, поэтому практического значения этот маркер не имеет. Большую диагностическую значимость имеют антитела к нему (**анти-HBcore**). Анти-HBcore начинают определяться в крови после появления первых клинических симптомов заболевания. Маркером ранней инфекции являются анти-HBcore класса IgM. Определение их является одним из достоверных серологических критериев острого гепатита В. Антитела класса IgM постепенно замещаются антителами класса IgG. Антитела этого класса удастся обнаружить как у больных острым вирусным гепатитом В на различных стадиях инфекционного процесса, так и у больных хроническим вирусным гепатитом В, а также у лиц, перенесших в прошлом ВГВ и выздоровевших.

HBeAg — вирусспецифический белок, является отдельным антигеном вируса. При острой инфекции, которая завершается выздоровлением, HBeAg появляется в сыворотке крови вслед за поверхностным белком вируса и перестает обнаруживаться до исчезновения HBsAg. При хронической инфекции HBeAg присутствует в крови длительные сроки — свыше 6 месяцев. Обнаружение HBeAg в сыворотке крови служит косвенным доказательством активной вирусной репликации. Антитела к HBeAg появляются после его исчезновения и продолжают персистировать многие годы.

Наиболее чувствительным показателем вирусной репликации является выявление *ДНК вируса гепатита В* в крови. Исследование на наличие ДНК ВГВ в сыворотке крови имеет большое значение при обследовании контактных лиц с целью наиболее раннего выявления инфекции. В ряде случаев, таких как латентный ВГВ и инфекция, вызванная мутантными штаммами, НВV может быть выявлен только путем обнаружения вирусной ДНК, которая обнаруживается при любых формах инфекции. Определение концентрации ДНК ВГВ в крови (вирусной нагрузки) является важным параметром при определении показаний к лечению и контролю его эффективности.

Классическими маркерами активно текущей инфекции являются НВsAg, НВеAg, анти-НВcore-IgM и вирусная ДНК.

Длительная НВе- и НВs-антигемия являются неблагоприятным признаком формирования хронического вирусного гепатита В. У пациентов с хроническими формами инфекции наличие этих маркеров, а также вирусной ДНК является показанием к антивирусной терапии. Обнаружение у здоровых лиц с неизменными биохимическими показателями крови только антител класса IgG к основным антигенам ВГВ (анти-НВs, анти-НВе, анти-НВcore) в различных сочетаниях свидетельствует о перенесенной в прошлом инфекции (чаще всего бессимптомной).

Для выявления антигенов и антител возбудителя используются тест-системы, основанные на принципах иммуноферментного анализа (ИФА) или хемилюминисцентного анализа (ХЛА). Для выявления вирусной ДНК используются тест-системы на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследование переменных областей генома вируса методом секвенирования (определения нуклеотидной последовательности участка ДНК вируса) позволяет подтвердить или отвергнуть наличие эпидемиологической связи между источником ВГВ и заболевшими при расследовании групповых заболеваний, посттрансфузионного гепатита, случаев внутрибольничного инфицирования или профессионального заражения, а также факта внутрисемейного инфицирования ВГВ.

Клинические формы ВГВ:

- острый гепатит В;
- хронический гепатит В;
- цирроз печени;
- носительство НВV;
- гепатоцеллюлярная карцинома.

РАЗДЕЛ 2. ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В У ДЕТЕЙ

Острый гепатит В (ОГВ) — инфекционное заболевание, вызываемое ДНК-содержащим вирусом (HBV) с преимущественно парентеральным механизмом передачи возбудителя, характеризующееся развитием острого поражения печени и протекающее циклически с выраженным полиморфизмом клинических проявлений болезни и ее исходов.

2.1. Клиническая классификация острого вирусного гепатита В

По клинической форме:

- 1) типичная: желтушная форма;
- 2) атипичная: инаппарантная, субклиническая, безжелтушная, стертая.

По степени тяжести:

- 1) легкая;
- 2) среднетяжелая;
- 3) тяжелая;
- 4) крайне тяжелая (фульминантная или злокачественная).

По длительности течения:

- 1) острое циклическое — до 3 мес;
- 2) острое затяжное (прогредиентное) — 3–6 мес;
- 3) хроническое — более 6 мес — не относится к острому вирусному гепатиту В, считается хроническим гепатитом В.

В России в структуре всех острых гепатитов у детей доля острого гепатита В составляет 1%. В 90–95% случаев заболевание в раннем детском возрасте протекает атипично: в безжелтушной, субклинической и инаппарантной формах, то есть соотношение желтушных и безжелтушных форм в детском возрасте составляет 1 : 10–15. У новорожденных детей, инфицированных ВГВ перинатально, также преобладают безжелтушные формы. Затяжное течение может возникнуть и в желтушном, и в восстановительном периоде. Риск хронизации HBV-инфекции определяется во многом возрастом на момент инфицирования: у новорожденных он достигает более 90%, у детей и подростков — 20–30%, у взрослых — 5–10%.

2.2. Клиническая картина

Клинически выраженной (манифестной) формой является **острая циклическая желтушная форма** с цитолитическим синдромом, при которой признаки болезни выражены наиболее полно. Выделяют следующие **периоды болезни**: *инкубационный, преджелтушный (продромальный), желтушный (разгар) и период реконвалесценции.*

Продолжительность *инкубационного периода* — 60–180 дней. Короткий инкубационный период (1,5–2 мес) наблюдается при массивном инфицировании (например, при гемотрансфузии); более длительный (4–6 мес) инкубационный период чаще бывает при парентеральных манипуляциях (внутримышечные инъекции и т. п.), при тесном бытовом или половом контактах.

Преджелтушный (продромальный) период длится в среднем 4–7 дней (от 3 до 10 дней). Для этого периода характерна гепатомегалия, а также астеновегетативный и диспепсический синдромы. У подростков и взрослых возможен артралгический синдром. Заболевание начинается постепенно. Увеличение, уплотнение и болезненность печени начинается со 2–3-го дня болезни. Селезёнка увеличена лишь у единичных больных. Чем меньше ребенок, тем чаще регистрируется спленомегалия. Повышение температуры тела не достигает высоких цифр (исключение: злокачественная форма). Астеновегетативный синдром выражается в виде вялости, слабости, быстрой утомляемости. Диспепсический — в виде снижения аппетита вплоть до анорексии, тошноты, рвоты, метеоризма, запора или разжижения стула, болей в животе (с частой локализацией в правом подреберье). В конце этого периода, за 1–2 дня до появления желтухи, появляются темная моча и ахоличный кал. У небольшой части больных (10%) возможно появление экзантемы в виде уртикарной сыпи или признаков васкулита. В преджелтушном и желтушном периоде у детей иногда отмечается синдром Джанотти–Крости: папулезный акродерматит в виде папул темно-красного цвета на предплечьях, голенях, реже на других участках тела.

Изменения в периферической крови в продромальном периоде острого гепатита В не характерны. Может отмечаться небольшой лейкоцитоз, тенденция к лимфоцитозу; СОЭ в пределах нормы. В анализе мочи обнаруживают уробилиноген, желчные пигменты, в биохимии крови начинает повышаться активность АлАТ и АсАТ.

Период продромы сменяется *желтушным периодом*, который длится от нескольких дней до нескольких месяцев (в среднем 2–6 недель). В отличие от гепатита А, переход заболевания в желтушный период не сопровождается улучшением общего состояния. Остаются выраженными и даже нарастают симптомы интоксикации: слабость, вялость, раздражительность, головная боль, нарушения сна, снижение аппетита, тошнота. У подростков возможен период мнимого улучшения состояния вплоть до эйфории, что является предвестником энцефалопатии и говорит об ухудшении состояния. Желтуха нарастает постепенно — в течение 5–7 дней, иногда дольше 2-х недель. Первоначально желтушное окрашивание приобретают склеры, слизистая оболочка полости рта, языка, позднее окрашивается кожа. Язык больных покрыт белым или бурым налетом. Интенсивность желтухи обычно соответствует тяжести течения болезни. Достигнув пика, желтуха стабилизируется в течение нескольких дней, после чего начинается ее уменьшение. Проявлением коагулопатии являются носовые кровотечения и экхимозы. Вследствие растяжения капсулы печени, больных детей беспокоит чувство тяжести в правом подреберье и эпигастрии, усиливающееся после еды. Возможны резкие боли, чаще всего у подростков, связанные с перигепатитом, холангиогепатитом или начинающейся гепатодистрофией. *Фаза угасания желтухи* обычно более продолжительная, чем фаза нарастания. Она характеризуется постепенным улучшением состояния пациента и восстановлением функциональных печёночных тестов. Однако возможно и развитие обострения (рецидива заболевания), которое протекает, как правило, более легко.

Неблагоприятный признак, указывающий на развивающуюся злокачественную форму, — это сокращение размеров печени на фоне прогрессирующей желтухи и интоксикации. О переходе болезни в затяжную форму или о формировании хронического гепатита говорит плотная консистенция печени, особенно правой доли, заостренный ее край, сохраняющиеся после исчезновения желтухи.

Период реконвалесценции (восстановительный период) — обычно проходит в течение 6 месяцев от начала заболевания и говорит о клиническом выздоровлении с нормализацией биохимических показателей. В этот период могут сохраняться астеновегетативный синдром, чувство дискомфорта в правом подреберье. В восстановительный период могут возникать рецидивы заболевания. Чаще наблюдаются одна-две повторные волны гиперферментемии, которые связаны с нарушением режима, диеты, обострением сопутствующих заболеваний.

Безжелтушная форма ГВ по клиническому течению сходна с преджелтушным периодом острой циклической желтушной формы. Гепатомегалия может быть выражена слабо и часто является единственным клиническим признаком заболевания ВГВ при безжелтушной форме. Заболевание, несмотря на более легкое течение, часто имеет затяжной характер. Нередко встречаются случаи развития хронической инфекции.

Инаппарантный и субклинический варианты диагностируются случайно: при проведении иммунобиохимических исследований в очагах и во время скрининговых программ. Оба варианта характеризуются отсутствием клинических признаков заболевания. Но при субклиническом варианте выявляются биохимические признаки поражения печени (повышение активности АлАТ, АсАТ и др.). При инаппарантном варианте течения болезни активность трансаминаз в норме, диагностировать заболевание возможно только в связи с обнаружением в крови больного ДНК HBV, антигенов HBV и антител к ним.

Острая циклическая форма ВГВ с холестатическим синдромом характеризуется отчетливым преобладанием и длительным существованием признаков холестаза, при котором желтуха выражена и приобретает зеленоватый оттенок, больного беспокоит кожный зуд, при этом увеличение печени умеренное, отмечаются также гипо- и ахолия кала; в крови — гипербилирубинемия за счет конъюгированной фракции, значительное повышение щелочной фосфатазы, в моче — резко положительные желчные пигменты. Ваготоническим эффектом желчных кислот являются гипотензия, брадикардия, приглушенность тонов сердца и систолический шум.

По степени тяжести различают 4 формы течения ВГВ:

1. **Легкая форма.** Признаки заболевания не ярко выражены: умеренные недомогание и слабость, возможна однократная рвота, тошнота, легкая иктеричность кожи и склер, увеличение печени, редко — селезенки; повышение билирубина в сыворотке крови до 85 мкмоль/л.
2. **Среднетяжелая форма.** Слабость и недомогание более выражены, беспокоят боли в животе, тошнота, повторная рвота, увеличение печени, часто — селезенки, иктеричность кожи и склер; повышение билирубина в сыворотке крови свыше 85 мкмоль/л, снижение протромбинового индекса до 60–70%.
3. При **тяжелых формах** болезни синдром интоксикации выражен значительно: рвота частая, пациент адинамичен, беспокоит анорексия, инсомния и (или) эйфория, часто возникает геморрагический синдром, желтуха яркая («шафранная»). Резко нарушены все функциональ-

- ные тесты печени: повышение билирубина в сыворотке крови свыше 150 мкмоль/л, снижение протромбинового индекса до 40–50%.
4. *Крайне тяжелая форма, или фульминантный (злокачественный) гепатит* — это остро и быстро развившееся заболевание, обусловленное массивным некрозом печени и проявляющееся симптомами нарастающей печеночной недостаточности, приводящее к развитию печеночной комы. Возникновение этой формы часто связывают с высокой инфицирующей дозой вируса, а также с одновременным действием нескольких гепатотропных вирусов, особенно сочетанием с вирусом гепатита D. Также развитие злокачественной формы связывают с инфицированием определенными генотипами или мутантными формами вируса гепатита В, иммуногенетическими особенностями макроорганизма, проявляющимися чрезмерным (прежде всего гуморальным) иммунным ответом. Продромальный период короткий — 1–2 дня, у грудных детей он может быть не замечен. Начало острое: гипертермия до высоких цифр сопровождается рвотой, нарушением сна и изменением поведения (вялость сменяется беспокойством и возбуждением). Отмечается тремор рук, подбородка, снижается аппетит и нарастает желтуха. Возможно появление тонико-клонических судорог, а у детей старшего возраста — развитие острого психоза. Одновременно развивается коагулопатия, проявляющаяся геморрагическим синдромом: геморрагической сыпью на коже и слизистых, кровоточивостью десен и из мест инъекций, желудочным кровотечением в виде рвоты «кофейной гущей», появлением дегтеобразного стула (мелены). Объективно определяется тахикардия, приглушение тонов сердца, одышка, снижение АД, увеличение, а затем уменьшение размеров печени и ее болезненность при пальпации, спленомегалия, олигоурия. Этот период также называется прекома. В начале развития болезни сознание ребенка может быть сохранено, но концентрация внимания, фиксация взгляда периодически отсутствуют. Возможны внезапные острые боли в правом подреберье. Степень желтухи различна от полного отсутствия до интенсивного окрашивания кожи. Лабораторные показатели резко изменены: повышен не прямой билирубин, $\text{AsAT/AlAT} > 1$, отмечается билирубин-ферментная и билирубин-протеидная диссоциация, снижение уровня протромбина, фибриногена, снижение концентрации HBsAg, раннее появление anti-HBs, анемия. Дальнейшее прогрессирование болезни ведет к развитию комы, летальность при злокачественной форме достигает 50% и выше

и обусловлена развитием тяжелых осложнений — отеком, набуханием мозга (25,2%), желудочно-кишечными кровотечениями (19,7%), острой почечной недостаточностью (16,8%) и вторичной генерализованной инфекцией (8,4%).

Пример оформления диагноза: «Острый вирусный гепатит В (HBsAg+; anti HBcor IgM+), желтушная форма, средней степени тяжести, затяжное течение».

Лабораторные методы исследования биохимических и гематологических показателей позволяют диагностировать острую фазу заболевания и степень его тяжести; этиологическая верификация гепатита осуществляется только серологическими и молекулярно-генетическими методами. В некоторых случаях HBsAg может отсутствовать, а при инфицировании мутантным штаммом не определяется HBeAg, поэтому целесообразно определять сразу несколько маркеров.

В биохимическом анализе крови определяют следующие показатели: АлАТ, АсАТ, билирубин и его фракции, ЩФ, ГГТП, холестерин. Выявление повышенного уровня АлАТ и АсАТ в сыворотке указывает на цитолиз гепатоцитов и с высокой степенью вероятности подтверждает диагноз острого гепатита. Подтверждением нарушения билирубинового обмена (конъюгации и экскреции) и холестаза являются нарастание уровней общего билирубина в сыворотке крови с преобладанием прямой фракции, ЩФ, ГГТП и холестерина. Для острой фазы болезни характерно превалирование АлАТ над АсАТ. Коэффициент де Ритиса (соотношение АсАТ:АлАТ) при остром ВГВ $< 0,7$, а при хронических гепатитах его значения $> 1,0$. Динамический контроль АлАТ и АсАТ необходим в течение всей болезни, включая период восстановления. Нормализация биохимических показателей крови указывает на выздоровление, однако полное восстановление печени длится до 6 месяцев.

Наличие в моче уробилина и желчных пигментов характерны для начала желтушного периода гепатита и указывают на первые признаки нарушения пигментного обмена и внутрипеченочного холестаза.

Для исключения ко-инфекции с вирусным гепатитом D необходимо проведение обследования на HDV.

Осложнениями острого ВГВ могут быть отек и набухание мозга, кровотечения ЖКТ различного уровня, асептический перитонит, острая почечная недостаточность, острые воспалительные заболевания желчевыводящих путей и поджелудочной железы, вторичная генерализованная инфекция.

2.3. Диагностика

Дифференциальная диагностика ВГВ проводится с заболеваниями, которые проявляются сходными синдромами в преджелтушный и желтушный периоды:

- в преджелтушный период проводится дифференциальная диагностика ВГВ с ОРВИ (при наличии астено-вегетативного синдрома с субфебрильной и фебрильной температурой тела), с острыми кишечными инфекциями (при наличии диспепсического синдрома) вирусной и бактериальной этиологии (ротавирусной, энтеровирусной, сальмонеллезом и др.), инфекционным мононуклеозом, а при наличии выраженного абдоминального синдрома — с пищевыми токсикоинфекциями, псевдотуберкулезом, острыми гастритом, аппендицитом, панкреатитом, холециститом;
- в желтушный период — со всеми видами желтух: надпеченочными (при конъюгационных, гемолитических при АВ0-, Rh-несовместимости, анемии Минковского–Шоффара, талассемии, синдромах Криглера–Найяра, Жильбера), печеночными (при инфекционных, в том числе при других вирусных гепатитах А и С, герпесвирусных, паразитарных, токсических, лекарственных и аутоиммунных поражениях печени) и подпеченочными (обусловленными различными опухольями, кистами, аномалиями развития).

Критериями диагностики острого ВГВ являются сведения о трансфузиях, оперативных вмешательствах, инъекциях, инструментальном обследовании, стоматологическом лечении и других медицинских манипуляциях за 6 месяцев до заболевания, а также данные о половых и бытовых контактах с больными острыми и хроническими формами ВГВ, носителями HBsAg, незащищенных половых контактах, употреблении инъекционных наркотиков. У новорожденных и детей первых месяцев жизни обследованию подлежит и мать ребенка.

Исходы острого ВГВ: выздоровление с полным восстановлением функции печени, выздоровление с остаточными явлениями в виде гепатофиброза, поражением билиарной системы. Летальные исходы с высокой частотой (до 50% и выше) отмечаются при злокачественной форме, гораздо реже — при тяжелой форме течения. Продолжительные наблюдения в анамнезе показали, что манифестные (желтушные) формы острого ВГВ у детей не заканчиваются развитием хронического гепатита. Все случаи, которые ранее описывали как «хронизация острого гепатита В», требуют исключения суперинфекции (в первую очередь HAV и HDV), а также дру-

гой патологии. Атипичные формы острого ВГВ трудно отличимы от первично-хронического течения ГВ и требуют прицельной диагностики.

2.4. Лечение острого вирусного гепатита В

Патогенетическая и симптоматическая терапия

1. Охранительный режим: постельный на период интоксикации с переходом на полупостельный до выписки из стационара.
2. Лечебное питание (диета — «печёночный стол» № 5 по Певзнеру). При злокачественной форме ограничивают объем кормления и прием белков с пищей.
3. Дезинтоксикационная терапия: оральные энтеросорбенты, пероральное дополнительное введение жидкости, инфузионная терапия (при тяжелых и злокачественных формах), экстракорпоральные методы детоксикации. При злокачественных формах: плазмообмен, плазмаферез в сочетании с плазмосорбцией, гемосорбция и др.
4. Заместительная терапия, корригирующая белоксинтезирующую функцию печени. При тяжелых и злокачественных формах — белковые препараты (внутривенно): 5–20%-ные растворы альбумина; свежезамороженная плазма. Ингибиторы протеиназ (контрикал, гордокс и др.).
5. Глюкокортикоидные гормоны: при тяжелой и злокачественной формах.
6. Купирование симптомов холестаза: препараты урсодезоксихолевой кислоты; холеретики: аллохол, фламин, хофитол; холекинетики: магния сульфат; спазмолитики: дротаверин, папаверин и др.; холеспазмолитики: одестон, мебеверин; тюбажи с применением ксилита, сорбита, магния сульфата и т. д.
7. Витамины и антиоксиданты (витамин С, витамин Е и др.); лактулоза.

Этиотропная терапия

Назначается при затяжном течении острого вирусного гепатита, при угрозе перехода в хронические формы. При этом можно ориентироваться на клинику, биохимические показатели крови и иммунологические маркеры, персистенция которых затягивается (обнаружение в крови HBV ДНК — более 3-х недель, HBeAg — более 4-х недель, HBsAg — более 6–8 недель, anti-HBcore IgM — более 6–8 недель) и отсутствие сероконверсии anti-HBe. Применяются интерфероны α -2a и α -2b (виферон, реаферон, реальдирон, роферон и др.).

РАЗДЕЛ 3. ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В У ДЕТЕЙ

Хроническое диффузное заболевание печени воспалительно-дегенеративного генеза, вызванное ДНК-содержащим вирусом гепатита В, характеризуется наличием морфологических признаков воспаления, некроза, дистрофии, фиброза гепатоцитов при сохраненной дольковой структуры печени, протекающее не менее 6 месяцев.

У детей хронический вирусный гепатит (ХВГ) В развивается как первично-хронический процесс, что наблюдается как при вертикальном, особенно перинатальном, так и при горизонтальном инфицировании. В патогенезе хронического вирусного гепатита В различают 2 стадии развития инфекционного процесса. Начальная стадия хронической HBV-инфекции — фаза репликации. На этой стадии в крови больного обнаруживается как вирусспецифическая ДНК, так и выраженная HBe-антигемии. Во время первой стадии HBV-хронической инфекции происходит становление и прогрессирование патологического процесса в печени; при значительной продолжительности этой фазы в паренхиме печени могут произойти тяжелые изменения вплоть до цирроза. Вторая стадия — стадия интеграции вируса в геном гепатоцитов. В эту стадию прекращается репликации вирионов, в крови обнаруживается HBsAg и анти-HBe при отсутствии ДНК HBV. С наступлением второй фазы воспалительный процесс в печени стихает, при этом возможно его полное прекращение и регресс.

3.1. Классификация ХВГ

По степени активности (ориентир по уровню АЛАТ):

- A0 — минимальная (выше нормы в 1,5–2 раза);
- A1 — низкая (выше нормы в 2–5 раз);
- A2 — умеренная (выше нормы в 5–10 раз);
- A3 — выраженная (выше нормы в 10 раз).

По степени фиброзирования:

- F0 — нет фиброза;
- F1 — легкий фиброз;
- F2 — умеренный фиброз;
- F3 — выраженный фиброз;
- F4 — цирроз.

Оценка выраженности фиброза печени проводится с помощью эластографии (эластометрия) печени. Дуплексное сканирование (доплерография) сосудов печени и портальной системы по состоянию кровотока также позволяет определять выраженность фибротических и цирротических изменений. В диагностически трудных случаях, при подозрении на новообразования используется компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ангиография.

По нарушению функции печени:

- без нарушения;
- незначительное;
- умеренное;
- значительное.

Пример оформления диагноза:

«Хронический вирусный гепатит В (ДНК HBV положительный), умеренной активности, стадия слабовыраженного фиброза (F1). Ремиссия».

Хронические вирусные гепатиты, независимо от этиологического фактора, имеют большое сходство по своим клиническим, биохимическим и гистологическим проявлениям.

3.2. Клиническая картина хронического гепатита В

Клиническая картина хронического гепатита В выражается прежде всего симптомами хронической интоксикации, или *астеновегетативным синдромом*. Дети жалуются на повышенную утомляемость, слабость, эмоциональную лабильность, периодические головные боли, нарушение сна, потливость, субфебрильную температуру тела. *Диспепсический синдром* также характерен для течения хронического ВГВ. Отмечается чувство тяжести в правом подреберье и эпигастральной области, вздутие и боли в животе, тошнота, отрыжка, непереносимость жирной пищи. *Синдром желтухи* наблюдается не у всех детей, но в особо тяжелых случаях хронического гепатита высокой активности с переходом в цирроз желтуха становится постоянным симптомом. Также желтуха разной степени выраженности отмечается при хроническом холестатическом гепатите. *Геморрагический синдром* отмечается у половины больных. Он

характеризуется необильными носовыми кровотечениями, петехиальными высыпаниями и экхимозами. Сосудистые проявления, или так называемые «внепеченочные знаки» встречаются у 70% больных. К ним относятся телеангиэктазии (сосудистые «звездочки») и пальмарная эритема. Телеангиэктазии располагаются на лице, шее, плечах и кистях, их размеры колеблются от 1 до 10 мм в диаметре. Количество и величина их коррелирует с тяжестью поражения печени. Механизм возникновения сосудистых звездочек связывают с недостаточной инактивацией биологически активных веществ и нарушениями обмена эстрогенов. Пальмарная эритема проявляется в виде «печеночных» ладоней — характерна для больных с хроническим гепатитом высокой активности. Она выражается симметричным мелкопятнистым (или точечным) покраснением ладоней и подошв. Появление пальмарной эритемы связано с микроциркуляторными нарушениями. *Гепатомегалия* — главный симптом заболевания. Она может быть единственным клиническим признаком хронического гепатита. Печень пальпируется из-под реберного края до 8,0 см, а верхняя граница перкуторно определяется в VI–IV межреберьях. Консистенция органа варьирует от плотноэластической до плотной в зависимости от степени активности и фиброзирования. В период обострения заболевания отмечается чувствительность и болезненность края печени. Увеличение селезенки отмечается у четверти больных хроническим гепатитом, чаще встречаясь при циррозе печени и хроническом гепатите высокой активности. В период обострения хронического гепатита гепатолиенальный синдром обнаруживается наиболее часто. Среди *внепеченочных поражений* встречаются: узелковый периартериит, поражения почек, суставов, сердца, лёгких, экзокринных желёз (поджелудочной и слюнных), системы крови и др. Патогенетическая роль принадлежит иммунным комплексам, содержащим антигены вируса.

В течении ХВГ выделяют три фазы: ремиссии, вялотекущего процесса и обострения.

В *фазе ремиссии* состояние ребенка удовлетворительное, жалобы отсутствуют, самочувствие не нарушено. Содержание печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ) и концентрация билирубина в крови в пределах нормы. Размер печени в пределах возрастной нормы или умеренно увеличен. Пальпация печени безболезненна, край ее закруглен. Размеры селезенки не увеличены.

В *фазе вялотекущего процесса* наблюдаются нарушение общего самочувствия, снижение аппетита и быстрая утомляемость. Содержание

печеночных ферментов повышено незначительно. У большинства детей размеры печени увеличены (преимущественно за счет левой доли, реже — правой), при пальпации край печени заострен и болезненный. Размер селезенки в пределах возрастной нормы или умеренно увеличен.

Фаза обострения характеризуется существенным нарушением самочувствия больного ребенка. Характерны жалобы на общее недомогание, вялость, снижение аппетита, диспепсический синдром (чередование запора с диареей, вздутие живота), боль в правом подреберье. Печень увеличена в размерах, край ее заострен, отмечается болезненность при пальпации. Размер селезенки у большинства детей увеличен. У всех больных значительно повышена концентрация печеночных ферментов.

3.3. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика хронического вирусного гепатита В проводится:

— с другими гепатитами:

- вызванными вирусами: цитомегаловирусом, вирусом краснухи, ВПГ 1, 2, 6 типов, вирусом Эпштейна–Барр, парвовирусом В19;
- вызванными простейшими: токсоплазмоз;
- вызванными генерализованными бактериальными инфекциями: трипонемы, листерии, хламидии, боррелии;
- токсические (лекарственные) гепатиты;
- аутоиммунный гепатит;

— с другими состояниями и патологиями:

- опухоли или кисты печени или в брюшной полости;
- внутрипеченочный и внепеченочный холестаз;
- наследственные пигментные гепатозы: синдром Жильбера, Дабина–Джонсона, Ротора;

— с изменениями в печени при наследственных заболеваниях обменного характера:

- гепатолентикулярная дегенерация — болезнь Вильсона–Коновалова;
- болезнь Нимана–Пика, болезнь Гоше, дефицит-альфа-1-антитрипсина, гликогенозы, гемохроматоз, гемосидероз.

3.4. Лечение хронического гепатита В

Этиотропная терапия: направлена на подавление репликации вируса, что снижает активность процесса и уменьшает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Учитывая то, что при хроническом ГВ происходит интеграции ДНК вируса в геном человека, добиться полной эрадикации HBV невозможно. Показаниями к проведению этиотропной терапии служат:

- гистологическая, биохимическая и вирусологическая (серологическая) активность гепатита;
- фиброз печени степени F2 и выше.

В качестве этиотропной терапии вирусных гепатитов используются: интерферон альфа (виферон, реаферон, роферон А и др.); индукторы интерферонов (циклоферон, амиксин); противовирусные препараты (рибавирин, мавирет, ламивудин, энтекавир, телбивудин, тенофовир, адефовир, булевиртид и др.).

Патогенетическая посиндромная терапия: комплексы витаминов В₁, В₂, В₆, С, урсодезоксихолевая кислота, желчегонные препараты, гепатопротекторы (фосфоглив).

РАЗДЕЛ 4. ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Цирроз печени — это диффузный процесс некроза гепатоцитов, возникающий вследствие хронического воспаления и характеризующийся разрастанием соединительной ткани взамен паренхиматозных клеток печени с последующей трансформацией органа. У детей цирроз печени чаще всего развивается при хроническом гепатите С, реже — при хроническом гепатите В+D, а также при хронических гепатитах В и гепатите G. В настоящее время определено несколько факторов, способствуют циррозированию печени при вирусном гепатите: возраст инфицирования (новорожденные, дети первого года жизни и, наоборот, пожилые люди), иммуногенетические особенности макроорганизма (выявлены определенные гомо- и гетерозиготные гены), наличие сопутствующих заболеваний (ожирение, сахарный диабет, высокий уровень сывороточного железа и др.), генотип возбудителя (генотип С при HBV-инфекции), длительность течения инфекции, активность патологического процесса, воздействие внешних гепатотоксичных факторов (лекарства, алкоголь, табакокурение, употребление наркотиков).

4.1. Клиническая картина

Течение цирроза печени сходно с течением хронического гепатита. В клинической картине отмечается гепатоспленомегалия (постоянный симптом), при пальпации печень плотная, бугристая, безболезненная. Ребенка беспокоят симптомы хронической интоксикации (слабость, повышенная утомляемость), диспепсические явления (плохой аппетит, тошнота, боли в животе, расстройство стула), а также потемнение мочи, желтуха, телеангиэктазии. В той или иной степени выражен геморрагический синдром: геморрагии на коже, желудочно-кишечные кровотечения на поздних стадиях, а также пальмарная эритема, асцит. Часто бывает длительный субфебрилитет или лихорадка по типу септической. При прогрессировании болезни симптомы интоксикации усиливаются, вплоть до печёночной комы, в патогенезе которой ведущее значение имеет нарушение водно-электролитного баланса, гипераммониемия. Эти явления особенно ярко выражены в терминальной стадии цирроза печени.

В крови больного выражен синдром цитолиза: определяется гиперферментемия и гипербилирубинемия, снижение уровня альбуминов и протромбинового индекса; гамма-глобулины повышаются.

4.2. Терапия больных с циррозом печени

- Этиотропная терапия проводится пациентам с компенсированным циррозом печени и аналогична лечению хронических гепатитов.
- Диета с ограничением белка, солей, жидкости.
- Патогенетическая и симптоматическая терапия: дезинтоксикационная (инфузионная) терапия, глюкокортикостероиды, заместительная терапия (трансфузии свежезамороженной плазмы, тромбомассы, эритроцитарной массы и т. п. по показаниям), диуретики, лактулоза, препараты витамина К, плазмаферез.

В тяжелых случаях при неэффективности и/или невозможности вышеуказанной терапии проводят трансплантацию печени.

4.3. Диспансерное наблюдение

Целью диспансерного наблюдения за детьми, перенесшими **острый вирусный гепатит**, является своевременное распознавание и предотвращение развития хронического гепатита и других неблагоприятных исходов. Реконвалесценты острого гепатита наблюдаются в течение 1 года (через 1, 3, 6, 9 и 12 мес от момента выздоровления). Рекомендовано соблюдение пищевого и физического режима, освобождение от профилактических прививок. Диспансеризация включает в себя: осмотр, биохимическое исследование крови на билирубин и трансаминазы, белок и белковые фракции; протромбин, ЩФ; определение маркерного спектра гепатита В. УЗИ органов брюшной полости проводится 1 раз в 6 мес. При отсутствии клинико-биохимических отклонений в течение 12 мес и отрицательных результатах обследования на маркеры вирусов гепатита дети, перенесшие острый гепатит, снимаются с учета. При необходимости назначается лечение в стационаре или амбулаторных условиях.

Диспансерное наблюдение за детьми с установленным диагнозом **хронического вирусного гепатита** проводится с целью контроля над течением заболевания и решения вопроса о необходимости противовирусной терапии, а также с целью организации социальной и физической реабилитации ребенка (проведение МСЭК и оформление инвалидности). При констатации полной ремиссии дети с хроническим гепатитом обследуются 2 раза в год. Помимо осмотра и исследования биохимических показателей крови, проводятся коагулограмма и гемограмма, определяются маркеры гепатитов (В, С, D, G). УЗИ печени или фибросканирование печени проводится 1 раз в год. При диспансерном осмотре оценивается переносимость противовирусной терапии, ее токсичность.

РАЗДЕЛ 5. ПРОФИЛАКТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В, ВАКЦИНАЦИЯ

Профилактика вирусного гепатита В включает в себя целый ряд мероприятий различной направленности.

1. Санитарно-просветительная работа — борьба за здоровый образ жизни, борьба с наркоманией, повышение санитарной грамотности населения.
2. Повсеместный переход к использованию одноразовых инструментов и медицинских предметов инвазивного использования во всех областях медицины, тщательная правильная стерилизация любого медицинского инструментария многократного пользования, эндоскопического оборудования.
3. Тщательное обследование и отбор доноров.
4. Ограничения и строгие показания к переливанию крови и ее препаратов; использование одноразовых шприцов.
5. Наблюдение и обследование лиц, получивших гемо-, плазмотрансфузии, переливание препаратов крови в течение 6 месяцев.
6. Строгие показания к проведению парентеральных и инвазивных вмешательств.
7. Обследование беременных женщин в декретированные сроки.
8. Специфическая вакцинация против ВГВ.

5.1. Вакцинация против вирусного гепатита В

Код по Международной классификации болезней (МКБ-10): Z24.6
Необходимость иммунизации против вирусного гепатита.

Вакцинация против ВГВ является основным методом профилактики этой инфекции. Так, согласно докладу ВОЗ (2017 г.), доля детей в возрасте до пяти лет, страдавших хроническим гепатитом В, составила около 1,3%, что оказалось значительно ниже, чем в довакцинальный период (1980–2000 гг.), когда этот показатель достигал 4,7%. В результате масштабного 30-летнего наблюдения в Китае с участием более 70 тыс. новорожденных (2014 г.) была показана эффективность иммунизации против ВГВ у новорожденных в отношении гепатоцеллюлярной карциномы, фульминантного гепатита и терминальной стадии заболеваний печени, которая составила 84%, 69% и 70% соответственно.

Началом вакцинопрофилактики гепатита В в нашей стране следует считать 1990 г. В декабре 1989 г. Советский Союз закупил бельгийскую вакцину Энджерикс (1 млн доз). Минздравом России был издан Приказ № 681 об использовании этой вакцины у населения в группах высокого риска инфицирования HBV: новорожденные от матерей, больных острым гепатитом В в третьем триместре беременности, от матерей с хроническим гепатитом В, от матерей носителей HBsAg, что по существу является латентным течением ХГБ; члены семей, где имеются носители HBsAg, медицинские работники, имеющие повторные контакты с кровью.

Первая отечественная рекомбинантная вакцина была разработана в 1992 г., с 1994 г. начал ее выпуск научно-производственным объединением «Комбиотех». В этот же период в нашей стране прошли регистрацию и начали использоваться ряд зарубежных вакцин: американская Мерк Шарм Доун, кубинская Эбер Биотек, южнокорейская Эувакс В.

Первый опыт проведения вакцинации против гепатита В новорожденных детей в группах риска HBV и в ряде регионов нашей страны с высоким уровнем заболеваемости гепатита В установил ее эффективность: высокую иммуногенную активность и безопасность применения.

Однако детальное изучение процесса иммунизации с участием сотрудников ряда ведущих научных учреждений страны: НИИ вирусологии им Д. И. Ивановского РАМН, НИИ эпидемиологии и микробиологии им Н. Ф. Гамалея РАМН, НИИ педиатрии «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Российского государственного медицинского университета, Федерального и региональных центров санитарно-эпидемиологического надзора Минздрава России установило, что вакцинация детей и взрослого населения против гепатита В только из групп риска HBV не снижает общего уровня заболеваемости ГВ.

Следующим этапом иммунопрофилактики ВГ является переход от вакцинации детей — групп высокого риска HBV к вакцинации всех новорожденных и детей первого года жизни, а также подростков 13 лет. Основанием для этого положения является предшествующий 10-летний опыт иммунизации детей и рекомендации ВОЗ от 1992 г. И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, Г. Г. Онищенко указывают в своей монографии (2003 г.), что «реализация вакцинации против гепатита В всех рождающихся в стране детей — единственный, хотя и долгий путь к снижению уровня носительства HB-вируса среди населения, к радикальному сокращению циркуляции этого вируса, резкому уменьшению числа лиц с хроническими формами гепатита В, которые являются главным источниками этой инфекции».

194 государства-участника ВОЗ взяли на себя обязательство ликвидировать вирусные гепатиты, как угрозу общественному здоровью, к 2030 году. По состоянию на 2019 г. вакцинация против ВГВ введена в национальные календари 189 стран, включая нашу страну. Так, приказ Минздрава России № 375 от 18.12.1997 г. позволил включить вакцинацию против ВГВ в Национальный календарь профилактических прививок России для всех новорожденных и подростков в возрасте 13 лет, а приказ № 229 от 27.06.2001 г. «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям» закрепил этот статус. Новый приказ Минздрава России «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» от 21.03.2014 г. N125н (с изменениями от 26.07.2019 г.) уже не предусматривает вакцинацию детей в возрасте 13 лет, однако по-прежнему содержит рекомендации для стандартной вакцинации против ВГВ, а также вакцинации для детей из группы риска и ранее не привитых от ВГВ лиц.

Считается, что эпидемия гепатита В в России была остановлена массовой вакцинацией новорожденных и подростков. В 2017 г. было всего 10 случаев острого гепатита В у детей 0–14 лет, в 2018 г. — 12 случаев.

Схемы вакцинации против ВГВ

В России иммунопрофилактика вирусного гепатита В проводится по следующим схемам:

- для новорожденных, рожденных от здоровых матерей: первая доза вакцины вводится при рождении, вторая — в возрасте 1 мес, третья — в возрасте 6 мес (0–1–6 мес); возможно ведение 4-х доз вакцины при использовании первой дозы моновакцины в первые сутки после рождения и последующих 3-х доз комбинированной вакцины *Инфанрикс-Гекса* (0–3–4,5–6 мес);
- для новорожденных, рожденных от матерей-носителей HBsAg, определена следующая схема: первая доза — при рождении, вторая — в возрасте 1 мес, третья — в возрасте 2 мес, четвертая ревакцинирующая доза — в возрасте 12 мес (0–1–2–12 мес);
- экстренная вакцинация (например, перед оперативными вмешательствами с массивной гемотрансфузией) проводится по схеме: 0–7–21 день — 12 мес;
- не привитые подростки и взрослые вакцинируются по схеме: 0–1–6 мес;



Рис. 5. Схемы вакцинации против гепатита В

- постэкспозиционная профилактика: ранее не вакцинированных лиц (медработники и др.), имевших контакт с кровью или выделениями больного, носителя или лица с неизвестным статусом (трактуемого всегда как HBsAg+), вакцинируют в первые сутки с одновременным введением специфического иммуноглобулина против гепатита В (ГВИГ) (не позднее 48 часов), схема вакцинации 0–1–2–6 мес.

Различные схемы вакцинации против гепатита В представлены на рис. 5.

5.2. Необходимость вакцинации новорожденных

Существующую тактику вакцинации новорожденных в первые сутки жизни определяет высокий риск (70–90%) вертикальной передачи инфекции новорожденным от матерей — носителей HBsAg, который

в дальнейшем еще повышается при грудном вскармливании и контакте с матерью. Кроме того, в случае инфицирования новорожденного вирусным гепатитом В, заболевание имеет хроническое течение в 90% случаев, при заражении на 1-м году — в 50%, у взрослых — в 5–10%. Вакцинация против гепатита В новорожденных внедрена в календари прививок практически во всех странах — членах ВОЗ, в том числе с низкой эндемичностью ВГВ-инфекции (США, Италия, Испания, Швейцария, Португалия).

Массовая вакцинация новорожденных, независимо от статуса их матерей (по результатам тестирования беременных на HBsAg), обоснована большим количеством ложноотрицательных тестов, даже при очень высоком качестве обследования, что показали проведенные в России исследования, где с помощью рутинного теста не было выявлено около 40% носителей (в масштабах страны это 8–10 тыс. детей).

ВОЗ считает учет процента детей, привитых в первые сутки жизни, важнейшим показателем качества программ вакцинации. Но до сих пор существует ряд возражений против прививки в 1-й день жизни, основанных на возможных осложнениях, в том числе возникновение длительной желтухи. Это мнение было опровергнуто во многих исследованиях, в частности в контролируемом исследовании в Перми: после введения плановой вакцинопрофилактики гепатита В частота конъюгационных желтух оказалась не только не выше, а, наоборот, достоверно ниже, чем до начала массовой иммунизации (128,2 против 155,6 на 1000 соответственно). Какое-либо отрицательное взаимовлияние БЦЖ и прививки от ВГВ в периоде новорожденности также не подтвердилось.

5.3. Вакцинные препараты

В настоящее время для профилактики гепатита В используют рекомбинантные вакцины. Они содержат в своем составе поверхностный антиген вируса гепатита В, полученный методом рекомбинации ДНК на культуре дрожжей, трансформированных путем включения в их геном гена, кодирующего поверхностный антиген вируса гепатита В. Их еще называют генно-инженерные вакцины. Они сорбированы на алюминия гидроксиде, консервант (мертиолят) в ряде вакцин не используется, что делает их приоритетными для вакцинации детей и беременных женщин.

Все вакцины от гепатита В вводят внутримышечно, детям до 2-х лет — в бедро, старше 2-х лет — в дельтовидную мышцу; подкожное введение

существенно снижает иммунный ответ, поэтому у подростков и взрослых с избыточной массой тела и ожирением следует использовать иглу длиной 38 мм для надежного попадания в мышцу.

Все вакцины взаимозаменяемы. Вакцины следует хранить и транспортировать в соответствии с СП 3.3.2.1248-03 при температуре +2–8°C. Даже однократная экспозиция вакцины при температуре ниже 0,5°C приводит к ее инаktivации — такие вакцины, а также вакцины с истекшим сроком годности не используют.

Моновакцины против гепатита В

Название вакцины	Производитель	Содержание HBsAg	Дозировка
<i>Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая</i>	ЗАО «Комбиотех», Россия	20 мкг/мл. Выпускается с мертиолятом и без него	лицам ≥ 18 лет — 20 мкг (1 мл); ≤ 18 лет — 10 мкг (0,5 мл); лицам на гемодиализе — 40 мкг (2,0 мл)
<i>Регевак В</i>	ЗАО «Биннофарм», Россия	20 мкг/мл, мертиолят 0,05 мг	лицам ≥ 18 лет — 20 мкг (1 мл); лицам на гемодиализе — 40 мкг (2,0 мл)
<i>Регевак В для детей</i>	ЗАО «Биннофарм», Россия	10 мкг (0,5 мл)	лицам ≤ 18 лет — 10 мкг (0,5 мл)
<i>Энджерикс</i>	ООО «СмитКляйн- Бичем-Биомед», Россия	20 мкг/мл	лицам ≥ 16 лет — 20 мкг (1,0 мл)
<i>Энджерикс для детей</i>	ООО «СмитКляйн- Бичем-Биомед», Россия	10 мкг/0,5 мл	лицам ≤ 16 лет — 10 мкг (0,5 мл)
<i>Эувакс В</i>	«Эл Джи Лайф Саенсис Лтд», Корея	20 мкг/мл	лицам ≥ 16 лет — 20 мкг (1,0 мл)
<i>Эувакс В для детей</i>	«Эл Джи Лайф Саенсис Лтд», Корея	10 мкг/0,5 мл	лицам ≤ 16 лет — 10 мкг (0,5 мл)
<i>Вакцина гепатита В рекомбинантная</i>	«Серум Инст. Лтд», Индия	20 мкг/1 мл, мертиолят 0,005 мкг	лицам ≥ 10 лет — 20 мкг (1 мл); ≤ 10 лет — 10 мкг (0,5 мл)

Комбинированные вакцины против гепатита В

Название вакцины	Производитель	Состав (1 доза — 0,5 мл)	Возраст применения	Примечания
Бубо-М (АДС-М + Ген В)	ЗАО НПК «Комбиотех», Россия	10 мкг HBsAg, Lf дифтерийного, 5 ЕС столбнячного анатоксинов, алюминия гидроксид и мертиолят	лицам ≥ 6 лет	Для профилактики гепатита В, дифтерии и столбняка
АКДС + Ген В	ЗАО «Микроген», Россия	5 мкг HBsAg, 15 Lf дифтерийного, 5 ЕС столбнячного анатоксинов, 10 млрд коклюшных бактерий, алюминия гидроксид и мертиолят	у детей до 4 лет включительно	Цельно-клеточная вакцина для профилактики гепатита В, дифтерии, столбняка и коклюша
Бубо-Кок (АКДС + Ген В)	ЗАО НПК «Комбиотех», Россия	5 мкг HBsAg, 15 Lf дифтерийного, 5 ЕС столбнячного анатоксинов, 10 млрд коклюшных бактерий, алюминия гидроксид и мертиолят	у детей до 4 лет включительно	Цельно-клеточная вакцина для профилактики гепатита В, дифтерии, столбняка и коклюша
Инфанрикс-гекса (АаКДС + Нib + ИПВ + ВГВ)	«Глаксо Смит Кляйн-Биомед», Россия	дифтерийный (≥ 30 МЕ), столбнячный (≥ 40 МЕ), коклюшный (25 мкг) анатоксины, филаментозный гемагглютинин (25 мкг), пертактин (8 мкг), HBsAg (10 мкг), полиовирусы типов 1 (40 ЕД), 2 (8 ЕД), 3 (32 ЕД), полисахарид Haemophilus influenzae В (10 мкг), конъюгированный со столбнячным анатоксином (25 мкг), без консерванта	у детей до 36 месяцев	Готовится путем растворения лиофилизата (во флаконе) в суспензии (в шприц-дозе). Для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка, гепатита В и гемофильной инфекции типа b

5.4. Противопоказания к вакцинации

Для моновакцин противопоказаниями являются системные реакции гиперчувствительности к пекарским дрожжам и другим компонентам вакцины.

Временными противопоказаниями для *вакцинации новорожденных* являются:

- масса тела ребенка при рождении менее 2000 г, независимо от состояния ребенка при рождении;
- клинические проявления врожденной или перинатальной инфекции;
- синдром дыхательных расстройств;
- асфиксия новорожденного;
- нахождение в группе высокого риска по развитию гемолитической болезни новорожденного (ГБН) и сама ГБН;
- тяжелое перинатальное поражение ЦНС;
- другие врожденные и перинатальные заболевания, сопровождающиеся тяжелой дыхательной, сердечно-сосудистой, острой почечной или полиорганной недостаточностью.

Для комбинированных вакцин:

- энцефалопатия неясной этиологии, развившаяся в течение 7 дней после предшествующего введения вакцины, содержащей коклюшный компонент;
- системные реакции гиперчувствительности к неомицину и полимиксину.

Детям с прогрессирующими неврологическими расстройствами, включая неконтролируемую эпилепсию или прогрессирующую энцефалопатию, вакцинацию против коклюша (как цельноклеточными, так и бесклеточными вакцинами) необходимо отложить до стабилизации состояния.

Для всех вакцин:

- острые инфекционные и неинфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения;
- выраженная общая и местная реакция (температура выше 40°C, отек, гиперемия более 8 см в диаметре в месте введения) на предыдущее введение вакцины.

5.5. Прививочные реакции и поствакцинальные осложнения

Вакцины против гепатита В малореактогенны, у части привитых (до 17%) могут развиваться гиперемия и уплотнение в месте введения, кратковременное нарушение самочувствия; повышение температуры отмечается в 1–6%. Различий в частоте реакций, как общих, так и местных, интеркуррентной заболеваемости в поствакцинальный период при введении на 1-м году жизни **АКДС + ОПВ + ВГВ** и только **АКДС + ОПВ** не выявлено.

С 1980 г. введено более 1 млрд доз вакцин против гепатита В, при этом описаны единичные случаи анафилактического шока (1 : 600 000), крапивницы (1 : 100 000), сыпи (1 : 30 000), артралгии, миалгии, узловатой эритемы.

Цельноклеточная вакцина **Бубо-Кок** по реактогенности сопоставима с **АКДС**. У ацеллюлярной комбинированной вакцины **Инфанрикс Гекса** реактогенность намного ниже, чем у цельноклеточной. Из побочных реакций чаще всего встречаются: беспокойство, необычный плач, раздражительность, потеря аппетита, субфебрильная температура или лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$, вялость, сонливость. При этом наблюдается увеличение частоты местных реакций и лихорадки после введения ревакцинирующей дозы **Инфанрикс Гекса** в 18 месяцев жизни, по сравнению с курсом первичной иммунизации.

Поствакцинальные осложнения

Более серьезные прививочные реакции, связанные с вакцинацией, в России обозначают как поствакцинальные осложнения (ПВО), хотя между ними и побочными реакциями на вакцины иногда трудно провести грань. Федеральный закон от 17.07.1998 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» относит к ПВО тяжелые и (или) стойкие нарушения здоровья, состоящие в причинно-следственной связи с прививкой. ВОЗ определяет «осложнение» как «редкие тяжелые неблагоприятные события», если их связь с вакцинацией доказана или высоковероятна.

В перечень заболеваний, развившихся после вакцинации и подлежащих регистрации, расследованию и информации вышестоящих органов Госсанэпиднадзора входят:

- абсцесс в месте введения;
- тяжелые аллергические реакции: анафилактический шок, коллапс, генерализованная сыпь, отек Квинке, синдром сывороточной болезни;

- неврологические осложнения: энцефалит, энцефалопатия, миелит, невриты, полирадикулоневрит, серозный менингит, афебрильные судороги;
- аутоиммунное заболевание — синдром Гийена–Барра;
- другие заболевания и состояния: острый миокардит, острый нефрит, тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз, гипопластическая анемия;
- системные заболевания соединительной ткани, артрит;
- внезапная смерть и другие летальные случаи, имеющие связь с прививками.

Для моновакцины против гепатита В из вышеперечисленных заболеваний была зафиксирована только анафилаксия, которая чаще всего развивалась в первый час после вакцинации, ее частота определена как 1–2 случая на 1 млн доз.

Случаи сильных поствакцинальных местных реакций (отек, гиперемия более 8 см в диаметре) и сильных общих реакций с температурой выше 40°C не считаются осложнениями, они подлежат только регистрации в истории развития, медицинской карте ребенка и сертификате о профилактических прививках. Это делается для того, чтобы повторно не вводить ту вакцину, на которую отмечались столь выраженные реакции.

Имевшие место публикации о связи вакцинации против гепатита В с развитием рассеянного склероза и других демиелинизирующих болезней, синдромом хронической усталости, синдромом Гийена–Барре, синдромом внезапной смерти детей, астмой и диабетом при многократной тщательной проверке были отвергнуты.

5.6. Специфические иммуноглобулины против гепатита В

Специфические иммуноглобулины против гепатита В (ГВИГ) применяются для экстренной профилактики гепатита В у детей и взрослых при высоком риске заражения:

- у новорожденных, родившихся от HBsAg+ матерей;
- у всех новорожденных, родившихся с массой тела < 2000 г из-за высокого риска заражения после рождения (при проведении инвазивных манипуляций, переливаний препаратов крови, хирургических вмеша-

тельств); у этих детей ГВИГ — единственная форма защиты, так как вакцинации против гепатита В таким пациентам не проводится в период новорожденности в связи с недостаточным иммунным ответом на нее;

- у лиц при контакте с материалом, подозрительным на его инфицирование ВГВ;
- у лиц перед массивной гемотрансфузией;
- у пациентов для профилактики инфицирования трансплантата печени, имеющих поверхностный антиген ВГВ.

Вакцина против гепатита В вводится через 2 ч после введения специфического иммуноглобулина в разные участки тела.

Введение ГВИГ не показано, если подвергшийся опасности заражения вирусом гепатита В пациент был вакцинирован по полной схеме и у него образовалось достаточное количество антител (минимум 10 мМЕ/мл сыворотки). Если количество антител к HBsAg не может быть определено в течение 24 ч после контакта с контаминированным материалом или зараженным человеком, то необходима сочетанная профилактика (вакцина и ГВИГ).

Дозу, способ введения и схему применения ГВИГ устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и возраста пациента. Ориентировочная доза:

- новорожденным, рожденным от HBsAg+ матерей: 20 МЕ (0,4 мл)/кг (не менее 2 мл);
- лицам с подозрением на инокуляцию HBsAg+ материала: 8–10 МЕ (0,16–0,2 мл)/кг в/м, не позднее чем через 72 ч от контакта;
- лицам при высоком риске заражения (например, в отделениях гемодиализа): 7 МЕ/кг массы тела (0,14 мл), но не менее 10 мл, после определения HBsAg и антител к HBs.

Препараты не подлежат предварительному разведению. Нельзя добавлять никакие другие препараты в раствор ГВИГ. Вскрытый флакон следует сразу же использовать. Из-за риска бактериального загрязнения неиспользованный остаток препарата хранению не подлежит.

Препараты ГВИГ:

Антигеп, ЗАО НПК «Комбиотех», Россия. Раствор для в/м введения или в/в инфузий; 1 доза содержит 2 мл анти-HBs-антитела не менее 100 МЕ.

Неогепатект, «Биотест Фарма», Германия. Раствор для в/м введения или инфузий; 1 доза содержит 2 мл анти-HBs-антитела не менее 100 МЕ.

Противопоказания для введения ГВИГ: повышенная чувствительность к иммуноглобулину человека и другим препаратам крови.

Побочное действие ГВИГ: реакции повышенной чувствительности, редко — анафилактический шок, головная боль, тахикардия, артериальная гипотензия, тошнота, рвота, кожные реакции, повышение температуры тела, недомогание, озноб.

Особые требования: до и после введения ГВИГ необходимо:

- достаточное потребление жидкости;
- контроль диуреза;
- контроль содержания креатинина сыворотки (индикатор функции почек);
- исключение одновременного приема диуретиков.

После введения ГВИГ вакцинация БЦЖ должна быть отсрочена: на 2 мес после введения препарата Антигеп, на 3 мес после введения препарата Неогепатект.

5.7. Иммунологическая, клиническая и эпидемиологическая эффективность вакцинации от гепатита В

Вакцины от гепатита В высокоиммуногенны. Полноценная своевременная вакцинация позволяет создать достаточный уровень антител (≥ 10 мМЕ/мл) более чем в 95–99% случаев. Считается, что титр антител к поверхностному антигену ВГВ (анти-НВs) в пределах 10–100 мМЕ/мл указывает на низкий уровень защиты от ВГВ, а выше 100 мМЕ/мл — на высокий уровень защиты. И низкий, и высокий уровни сохраняются, по данным одних исследований, не менее 11 лет, по данным других — в течение 15–17 лет и более после иммунизации, что достаточно для предотвращения как острой, так и хронической форм вирусного гепатита В. Однако некоторые исследования показывают значительное снижение защитного титра анти-НВs антител с течением времени вплоть до недетектируемого уровня после полного курса вакцинации. Так, результаты исследования, проведенного в Иране на небольшой выборке вакцинированных детей ($n = 300$) по схеме 0–1–6 мес, показали наличие защитного титра антител к ВГВ через 20 лет только у 37% обследованных, из которых у 30,7% титр анти-НВs находился в пределах 10–99 мМЕ/мл. По результатам длительного исследования в Китае с участием 180 подростков,

вакцинированных в младенческом возрасте, защитный титр антител имели 74 ребенка (41,1%) со средним уровнем антител 145,11 мМЕ/мл. Снижение титра анти-НВs ниже защитного теоретически повышает риск первичного/повторного инфицирования ВГВ.

Потерю антител может обуславливать множество факторов, среди которых: ожирение, табакокурение, применение наркотических веществ, пожилой возраст, пол и генетические факторы, а также течение некоторых инфекционных (ВИЧ-инфекция, гепатит С) и соматических заболеваний (почечная недостаточность, диабет, онкологические заболевания). Кроме этого, на силу иммунного ответа влияет и схема вакцинации, если она нарушена.

Также нельзя исключать погрешности тест-систем по определению антител к гепатиту В. Так, несмотря на принятие международного стандарта ВОЗ по калибровке, все еще существует расхождение в результатах между используемыми в настоящее время тест-системами по определению анти-НВs. Это может привести к получению ложноотрицательных или пониженных результатов у вакцинированных или естественно инфицированных лиц. Так, было показано, что результаты различных тест-систем могут варьировать в пределах 64–100% и 95–100% по чувствительности и специфичности соответственно.

Многочисленные долгосрочные исследования вакцинированных лиц с недостаточным уровнем антител к ВГВ показали отсутствие клинических случаев острого гепатита В и лишь единичные задокументированные случаи хронической формы гепатита В. Инфицирование и манифестация вирусного гепатита В может происходить у ранее вакцинированных лиц, имеющих титры антител к ВГВ ниже 10 мМЕ/мл, однако такие случаи чрезвычайно редки.

Низкую частоту инфицирования ВГВ у вакцинированных лиц с низким уровнем анти-НВs можно объяснить включением анамнестического антителообразования посредством активации специфичных к ВГВ Т- и В-клеток в результате контакта с вирусом. Причем вновь продуцируемые антитела обладают более высокой связывающей способностью и сродством к антигену, что характерно для антигенного импринтинга. Такой механизм защиты называют «иммунологической (или клеточной) памятью».

Необходимость бустерной дозы вакцины против гепатита В

В позиции ВОЗ указано, что нет необходимости в бустерной вакцинации для детей и взрослых с неизменным иммунным статусом. Тем

не менее, из-за частого прогрессирующего снижения анти-НВs с течением времени и потенциального риска инфицирования ВГВ многие специалисты рекомендуют введение дополнительной дозы вакцины для иммунокомпетентных лиц через 15 лет после первичного курса иммунизации. С другой стороны, существование указанного механизма иммунологической памяти позволяет предположить, что бустерное введение вакцины против ВГВ не является необходимым в контексте активной иммунизации у иммунокомпетентных индивидуумов. Тем не менее, для ряда иммунокомпетентных лиц, учитывая повышенные риски инфицирования ВГВ, бустерная доза вакцины может быть обязательной в случае низкого титра защитных антител. В первую очередь эта мера необходима в отношении медицинских работников, что подтверждает ряд исследований.

Иммунокомпрометированные лица (например, ВИЧ-инфицированные, лица с хронической почечной недостаточностью и др.) могут быть не в состоянии выработать достаточный иммунный ответ на введение первичного курса вакцинации. Таким образом, им необходимо регулярно проходить серологический мониторинг и, если уровень анти-НВs становится ниже протективного, получать дополнительную дозу вакцины против ВГВ.

5.8. Вакцинация детей с нарушенным графиком прививок

В нашей стране, в связи с частыми медицинскими отводами (в т. ч. необоснованными) и недостаточной информированностью родителей в отношении вакцинации, большинство детей прививаются против вирусного гепатита В не по стандартной схеме (0–1–6 мес), а в более старшем возрасте с нарушением графика. Так, по результатам исследования, проведенного в Саратове с участием 870 детей (2012 г.), своевременно первую дозу вакцины против ВГВ в родильном доме получили лишь 11,15% детей. При этом в структуре причин несвоевременной вакцинации преобладали медицинские отводы (75,61%) — чаще всего последствия перинатального поражения ЦНС, которые не являются противопоказанием к вакцинации от ВГВ. Отказы родителей от вакцинации составили 24,39% случаев. Частота своевременного получения первой дозы вакцины в данном исследовании была значительно ниже, в сравнении со статистикой, полученной в США и Польше. Так, по данным

крупного американского исследования (9080 детей), первую вакцинацию от ВГВ получили 75,5% новорожденных детей. Кроме того, американскими исследователями была выявлена связь между поздним началом вакцинации от ВГВ и дальнейшим нарушением графика всех остальных прививок в грудном и раннем детском возрасте. В Польше частота получения первой дозы вакцины от ВГВ составляет 46,7% по состоянию на 2017 г.

Также нередки случаи, когда ребенок прививается от гепатита В в родильном доме своевременно, а далее по разным причинам не получает 2-ю и (или) 3-ю дозы согласно Национальному календарю профилактических прививок РФ. В этом случае встает вопрос о графике прививок против гепатита В с нарушением схемы вакцинации. Для определения тактики ведения детей с нарушенной схемой прививок в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России был обследован 81 ребенок в возрасте 0,7–11,7 лет с нарушенным графиком вакцинации против ВГВ. Дети были разделены на две группы: дети группы 1, привитые в пределах 12–35 мес ($n = 48$) и дети группы 2, иммунизированные через 36 месяцев с момента введения первой вакцинации и позднее ($n = 33$). Анализы крови на антитела к ВГВ после вакцинации проводились через 1–3 мес после проведения третьей вакцинации. Тестирование на HBsAg показало отрицательный результат у всех включенных в исследование детей. Результаты исследования показали, что средний защитный уровень антител в пределах 10–1000 мМЕ/мл у детей группы 1 был значимо выше, чем у детей группы 2 ($p = 0,037$). То есть увеличение интервала между первым и третьим введением вакцины против вирусного гепатита В приводит к росту числа детей, не иммунных к гепатиту В. У 7 детей (19,2%), у которых не выработался защитный титр анти-HBs после третьего введения вакцины, была проведена бустерная четвертая вакцинация, которая позволила достичь уровня антител выше 1000 мМЕ/мл у всех детей.

Таким образом, было показано необходимость дополнительного контроля уровня защитных антител при нарушении графика более чем на 36 мес и усиления контроля над вакцинацией согласно утвержденному графику.

Тактика ведения детей с нарушенным графиком прививок против гепатита В такова: вторая доза вакцины вводится при обращении как можно раньше (если прошел 1 мес с момента введения первой дозы), третья — через 5 мес от второй дозы (не ранее 2-х мес от второй дозы). Необходимость бустерной (4-й) дозы определяется индивидуально, при

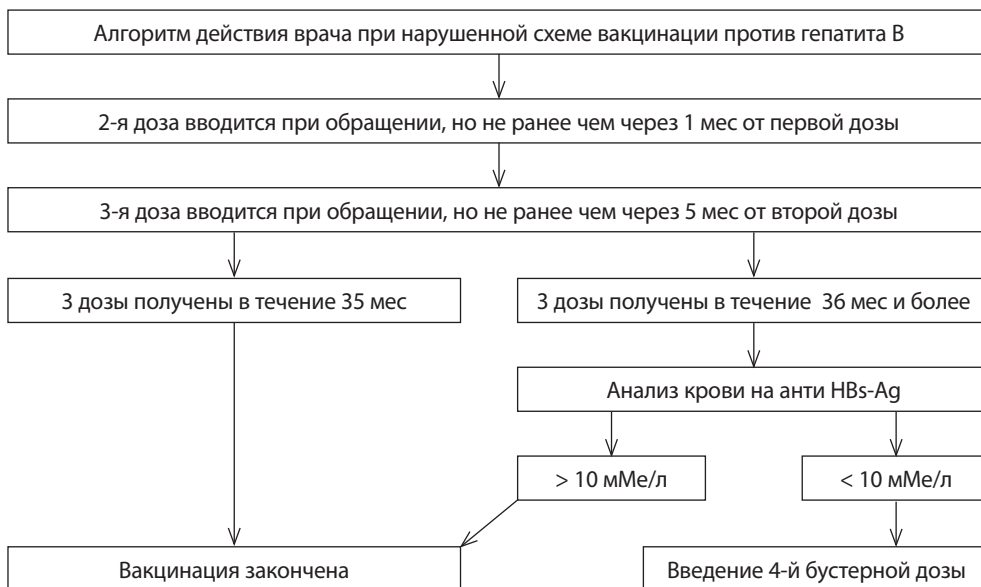


Рис. 6. Алгоритм проведения вакцинации против гепатита В при нарушенной схеме

этом учитываются сроки отклонения от графика, состояние здоровья пациента, риск инфицирования гепатитом В. Приоритетная тактика вакцинации детей с нарушенной схемой представлена на рис. 6. При данной тактике ведения учитывается уровень защитных поствакцинальных антител. В зависимости от их уровня проводится (или не проводится) бустерная 4-я вакцинация.

5.9. Вакцинация детей из групп риска

Вакцинация недоношенных детей против гепатита В

Вакцина от гепатита В, введенная при рождении детям с массой тела < 2000 г, может вызывать сниженный иммунный ответ. Однако начиная с возраста 1 мес, вне зависимости от вида вскармливания и массы тела при рождении, вакцина вызывает такой же ответ, как и у доношенных детей. В связи с этим тактика проведения вакцинации недоношенным детям следующая:

- дети, родившиеся с массой тела ≥ 2000 г, прививаются при рождении и далее по обычной схеме, принятой в данной стране;

- дети с массой тела при рождении < 2000 г (в США < 1700 г) от HBsAg-отрицательных матерей прививаются с возраста 1 мес, лучше по 4-дозовой схеме (0–1–2–6 мес);
- если мать — носитель HBsAg, то детей с любой массой тела следует привить при рождении; детям с массой тела < 2000 г одновременно вводят 100 МЕ **ГВИГ**. Прививки проводят по 4-дозовой схеме (0–1–2–6 мес);
- если HBsAg-статус матери неизвестен, дети любой массы тела прививаются сразу после рождения, при массе тела < 2000 г — с введением **ГВИГ**. При выявлении после родов HBsAg у матери, ребенку с массой тела > 2000 г **ГВИГ** вводят как можно раньше, не позднее 7-го дня. Прививки проводят по 4-дозовой схеме (0–1–2–6 мес).

Данная тактика является общепризнанной и представлена наглядно в виде алгоритма (рис. 7). Раннее начало вакцинации против гепатита В обеспечивает защиту недоношенных детей, у которых имеется очень высокий риск проведения множественных инвазивных манипуляций, переливаний препаратов крови и проведения хирургических вмешательств. В связи с недостаточным развитием мышечной массы бедер предпочтительно внутривенное введение специфического иммуноглобулина против гепатита В.

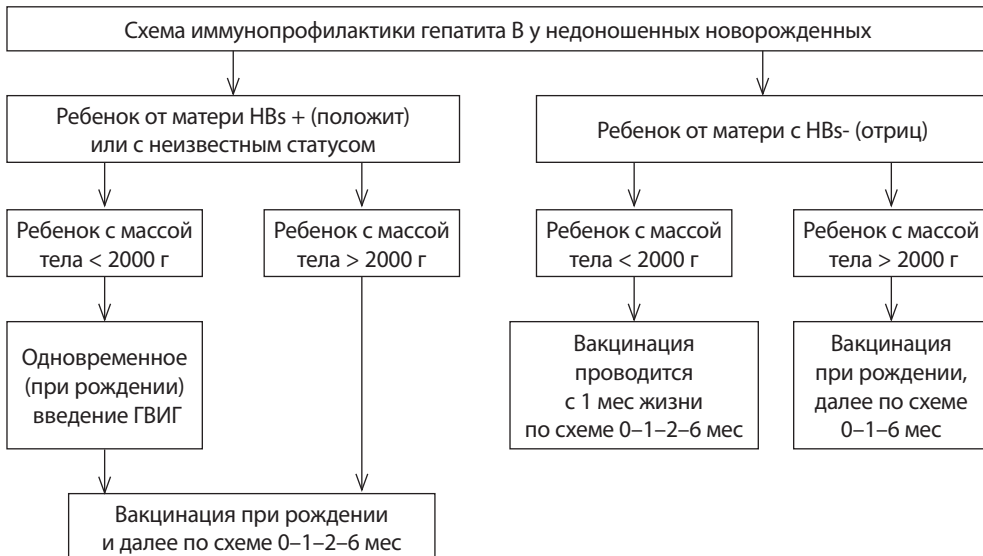


Рис. 7. Схема иммунопрофилактики гепатита В у недоношенных новорожденных

Вакцинация больных гемофилией

Больные гемофилией относятся к группе повышенного риска заражения вирусом гепатита В, поэтому они должны быть вакцинированы в первую очередь. Существует риск развития кровотечения при внутримышечных инъекциях вакцин, в связи с чем их вводят в тыл кисти или стопы, что, однако, может привести к снижению иммунного ответа. Поэтому вакцины против гепатита В вводят также внутримышечно в предплечье, где инъекционный канал может быть механически сжат. Рекомендуется инактивированные вакцины вводить после введения фактора свертываемости крови.

Вакцинация лиц с первичным иммунодефицитом (ПИДС)

ПИДС является дополнительным показанием к вакцинации против гепатита В, лучше — по 4-дозовой схеме, учитывая меньшую стойкость защитных титров после вакцинации. Необходим контроль иммунного ответа и введение дополнительной дозы при его недостаточности.

Вакцинация лиц с онкогематологической патологией

Иммунный ответ на введение любых вакцин, в том числе против гепатита В, подавляется при лейкозах, лимфогранулематозе и других лимфомах, в меньшей степени — при ряде солидных опухолей. Подавление иммунитета усиливает иммуносупрессивная терапия (цитостатики, антиметаболиты, кортикостероиды, моноклональные антитела), рентгеновское и гамма-облучение. Все это приводит к утрате специфических вакцинальных антител к тем инфекциям, против которых больной был привит. Поэтому таких пациентов, не привитых до заболевания или привитых не полностью, прививают по 4-х-кратной схеме (0–1–2–6 мес). Привитым по стандартной схеме до заболевания вводят 2 бустер-дозы с интервалом 3 мес независимо от химиотерапии. Пациенты с высоким риском заражения гепатитом В одновременно с первой дозой вакцины вводят ГВИГ.

Вакцинация реципиентов трансплантатов

Больные, ожидающие трансплантацию **солидных органов**, должны получить все полагающиеся по возрасту вакцины, предпочтительно до проведения трансплантации. При уровне анти-НВs < 10 МЕ/л вводят 4-ю дозу **вакцины**.

Вакцинация ВИЧ-инфицированных лиц

Вакцина против гепатита В вводится детям, рожденным ВИЧ-инфицированными матерями, в том числе ВИЧ-инфицированным детям, вне зависимости от стадии заболевания и числа CD4+ лимфоцитов в календарные сроки. У поздно начавших лечение детей показано определение уровней антител после курса иммунизации с возможным введением 4-й бустерной дозы. ВИЧ-инфицированным взрослым вакцинацию проводят по схеме 0–1–6 мес или 0–1–2–12 мес (в экстренных случаях — 0–7(10)–21-й день). Через 6–8 недель определяют титры анти-НВs. При уровне < 10 мМЕ/мл проводят 3-кратную вакцинацию удвоенными дозами с интервалом 1 мес. При уровне анти-НВs 10–100 мМЕ/мл вводят однократно 1 дозу вакцины. В дальнейшем титры определяют ежегодно, при их уровне < 10 мМЕ/мл проводят ревакцинацию.

5.10. Наблюдение за детьми, родившимися от женщин-носителей НВsAg

Все дети, родившиеся от женщин с острым и хроническим гепатитом В, а также носителей ВГВ, подлежат диспансерному наблюдению врачом-педиатром совместно с инфекционистом в детской поликлинике по месту жительства в течение одного года с биохимическим определением активности АлАТ и исследованием на НВsAg в 3, 6 и 12 мес. Несмотря на то, что НВsAg был обнаружен в грудном молоке, грудное вскармливание не увеличивает риск передачи ВГВ инфекции по сравнению с искусственным. Новорожденные, которым введен специфический иммуноглобулин и проведен первый этап вакцинации против гепатита В, могут находиться на естественном вскармливании.

РАЗДЕЛ 6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ НА КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРАХ

Клинический пример 1

Больной Н., 5 мес.

Из анамнеза: доношенный ребенок от молодой здоровой матери, от 1-й беременности, протекавшей с симптомами ОРВИ в 1 триместре, от 1 срочных родов в головном предлежании, родился с массой тела 3100 г, длиной — 49 см. В родильном доме диагностирован ВПС (коарктация аорты, частичный аномальный дренаж легочных вен), медицинский отвод от профилактических прививок до 1 года жизни. Наблюдался педиатром и кардиологом по месту жительства, получал консервативную терапию. Рос и развивался с небольшой задержкой физического и психомоторного развития. Перенес два этапа оперативного лечения порока сердца в возрасте 24 дней и 3-х мес, в стационаре перенес неоднократное переливание крови в связи с развитием анемии.

Жалобы: 25.06.21 г. ребенок стал вялым, поднялась температура тела до 37,8°C, снизился аппетит, стал срыгивать. Участковый педиатр выставил диагноз: «Острая респираторная вирусная инфекция». Назначена симптоматическая терапия. 29.06.21 г. появилась иктеричность склер и кожных покровов, потемнела моча, однократная рвота. Участковый педиатр госпитализировал ребенка в стационар с диагнозом: «Желтуха неясной этиологии, вирусный гепатит?».

При поступлении: Температура тела 37,4°C, несколько возбужден, кожные покровы и видимые слизистые желтушные. Тоны сердца ясные, ритмичные, до 150 уд/мин, дыхание пуэрильное, пальпируется печень +2 см из-под края реберной дуги, край заострен, реагирует плачем при пальпации, повторная рвота.

Выставлен **предварительный диагноз:** «Острый вирусный гепатит (предположительно ВГВ), желтушная форма, средняя степень тяжести».

Диагноз выставлен на основании анамнеза (оперативное вмешательство с переливанием крови), короткого преджелтушного периода с диспепсическим синдромом, острого начала, ухудшения самочувствия пациента с момента появления желтухи, температуры, рвоты, тахикардии, увеличением размеров печени, ее резкая болезненность.

Ребенку проведено **обследование:**

- клинический анализ крови: лейкоцитоз умеренный — $12,2 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 18 мм/ч. Остальные показатели в пределах возрастной нормы:

- биохимия крови: билирубин общий — 118 мкмоль/л, прямой — 80 мкмоль/л, АлАТ — 96 Ед/л, АсАТ — 67 Ед/л, ПТИ — 65%, ЩФ — 160 Ед/л;
- маркеры на вирусный гепатит В: IgM к HBsAg+, HBsAg+, HBeAg+, ПЦР-ДНК HBV+;
- маркеры на другие вирусные гепатиты А, С, Д — отрицательные;
- общий анализ мочи: повышен уровень желчных ферментов, остальные показатели в пределах нормы;
- УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена в размерах, однородной структуры, диффузное снижение эхогенности паренхимы; селезенка не увеличена, по другим органам без патологии.

После осмотра ребенка и получения результатов обследования выставлен диагноз: «Острый вирусный гепатит В (HBsAg+; anti-HBcor-IgM+), желтушная форма, средней степени тяжести, острое циклическое течение».

Назначено лечение:

- грудное вскармливание по режиму 3,5 ч с ночным перерывом;
- дополнительное пероральное введение жидкости: выпаивание водой не менее 200 мл в сутки;
- оральные энтеросорбенты (энтеросгель, смекта), пероральное дополнительное введение жидкости;
- при ухудшении состояния: инфузионная терапия;
- желчегонные препараты (Фламин, Хофитол)
- препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк в суспензии);
- витамины С, Е, Д;
- лактулоза (Дюфалак).

После проведенного лечения состояние улучшилось, ребенок в удовлетворительном состоянии выписан домой на диспансерный учет по месту жительства.

Клинический пример 2

Больной А, 17 лет

Перед плановым оперативным лечением мальчик обследован, выявлен HBsAg+.

Из анамнеза известно: рос и развивался по возрасту. В связи с периодическими жалобами последние 2 года на боль в правом подреберье, неустойчивый стул (запоры сменялись разжиженным стулом), наблюдается педиатром и гастроэнтерологом по месту жительства с диагнозом:

«Дискинезия желчевыводящих путей». Получает желчегонную терапию, рекомендована диета. Отмечает небольшой временный эффект от лечения. В последний год появились жалобы на вялость, снижение аппетита, потливость, периодическую тошноту, умеренные носовые кровотечения, снизилась успеваемость в школе. Педиатр, поставивший диагноз: «Вегето-сосудистая дистония», рекомендовал обследование и консультации невролога, кардиолога, лор-врача. Мальчик на обследование не пошел. Не привит ни от одной инфекции в связи по решению родителей. Также из анамнеза известно, что в возрасте 14 лет знакомый сделал ему обширную татуировку в области груди.

Ребенок госпитализирован в инфекционный стационар с предварительным диагнозом: «Вирусный гепатит В».

При осмотре: состояние удовлетворительное, нормального телосложения, пониженного питания. Кожные покровы чистые, бледные, видимые слизистые чистые. Дыхание везикулярное, тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, умеренно вздут, пальпируется печень +3 см из-под края реберной дуги, край плотный, умеренно болезненный при пальпации. Селезенка не пальпируется.

Проведено обследование:

- клинический анализ крови: в норме;
- биохимия крови: билирубин общий — 68 мкмоль/л, прямой — 30 мкмоль/л, АлАТ — 84 Ед/л, АсАТ — 107 Ед/л, ПТИ — 85%, ЩФ — 140 Ед/л;
- маркеры на вирусный гепатит В: HBsAg+, anti-HBcore+, ПЦР-ДНК-HBV+;
- маркеры на другие вирусные гепатиты А, С, Д — отрицательные;
- общий анализ мочи в пределах нормы;
- УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена в размере, преимущественно левая доля, капсула уплотнена, усиление перипортальных сигналов и уплотнение портальных трактов; незначительное увеличение селезенки; по другим органам без патологии;
- фиброэластография: фиброз печени F1.

После осмотра ребенка и получения результатов обследования **выставлен диагноз:** «Хронический вирусный гепатит В (ДНК HBV положительный), умеренной активности, стадия слабовыраженного фиброза (F1). Вялотекущее течение».

Назначено лечение:

- диета — «печёночный стол» № 5 по Певзнеру;
- комплексы витаминов В₁, В₂, В₆, С;

- урсодезоксихолевая кислота (Урсосан, Урсофальк);
- желчегонные препараты (Холисал, Фламин);
- гепатопротекторы (Фосфоглив).

После проведенного лечения выписан домой в удовлетворительном состоянии на диспансерный учет по месту жительства.

Клинический пример 3

Девочка Д., 3 года 10 мес, практически здорова. Ранний анамнез без особенностей. Прививочный анамнез: 1-я вакцинация (V1) против ВГВ проведена в родильном доме. Далее, в связи с решением родителей, вакцинация не проводилась. Обратились на прием с целью завершить вакцинацию против гепатита В в возрасте 3 г. 5 мес.

В день обращения вакцинирована моновакциной против гепатита В — V2. Далее — через 5 мес проведена третья вакцинация против гепатита В. Через 1 мес после V3 взята кровь на анализ уровня антител к HBsAg (анти-HBs). Результат: свыше 1000 мМЕ/мл (положительный > 10 мМЕ/мл). Дальнейшая тактика ведения: необходимости в бустерной дозы нет, вакцинация против ВГВ завершена.

Клинический пример 4

Мальчика А., 6 лет 5 мес. Ребенок наблюдается врачом-неврологом с клиническим диагнозом: «ДЦП, последствия спонтанного внутримозгового кровоизлияния на фоне витамин-К-зависимой коагулопатии. Правосторонний спастический гемипарез с преимущественным нарушением функции верхней конечности III–IV ст., умеренным нарушением глобальных двигательных функций (GMFCS II уровень)». Прививочный анамнез: V1 против ВГВ проведена в родильном доме. Далее по рекомендации невролога иммунизация против ВГВ проводилась по индивидуальной схеме: V2 — в возрасте 4 лет 10 мес, V3 — в возрасте 4 лет 11 мес. Обратились к педиатру через 1 мес после проведения третьей прививки для определения дальнейшей тактики ведения. Взята кровь на анализ уровня антител к HBsAg (анти-HBs). Результат: свыше 1000 мМЕ/мл (положительный > 10 мМЕ/мл). Дальнейшая тактика ведения: необходимости в бустерной дозе нет, вакцинация против ВГВ завершена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирусный гепатит В является одной из актуальнейших проблем современного здравоохранения: он повсеместно распространен, требует длительного лечения, продолжительной реабилитации, зачастую приводит к инвалидизации. Несмотря на использование современных методов лечения, практически не удаётся снизить летальность при фульминантных формах вирусных гепатитов у детей. Хронические вирусные гепатиты снижают качество жизни больного, могут приводить к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Вакцинация является основным методом профилактики заболевания гепатитом В. Эффективность ее доказана крупными эпидемиологическими исследованиями и глобальными данными, приведенными в отчетах ВОЗ, о снижении доли детей, страдающих хроническим гепатитом В, по сравнению с довакцинальным периодом (1980–2000 гг.). К 2019 г. вакцинация против ВГВ введена в национальные календари 189 стран, в том числе в Национальный календарь профилактических прививок России. Однако к настоящему времени сохраняется ряд нерешенных вопросов. В первую очередь требуется оптимизация схем вакцинации и мониторинга иммунного ответа иммунокомпromетированных пациентов (например, онкологических больных, ВИЧ-инфицированных, больных с хронической почечной недостаточностью и др.). Остаются недостаточно изученными причины «невосприимчивости» к вакцинации против ВГВ, что также требует разработки специальной тактики ведения. Остается актуальной для нашей страны проблема необоснованных «медотводов», связанных с недостаточной информированностью врачей об эффективности и безопасности вакцинации различных групп пациентов. Все это требует дополнительных исследований для разработки оптимальной тактики вакцинопрофилактики у отдельных категорий больных и широкого внедрения результатов исследований в практику здравоохранения.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Назовите источники инфекции и пути передачи гепатита В у детей.
2. Каковы особенности патогенеза острого и хронического гепатита В?
3. Какие специфические маркеры вирусного гепатита В Вы знаете?
4. Дайте характеристику клинической классификации острого вирусного гепатита В у детей.
5. Дайте характеристику клинической классификации хронического вирусного гепатита В у детей.
6. Какие биохимические критерии диагностики острого вирусного гепатита В Вы знаете?
7. Дайте характеристику клиники злокачественной формы гепатита В у детей.
8. Укажите клинические и лабораторные проявления хронического вирусного гепатита.
9. Какие исходы острого и хронического вирусного гепатитов В у детей Вы знаете?
10. Назовите принципы и критерии дифференциальной диагностики острых и хронических вирусных гепатитов В.
11. В чем заключаются основные принципы лечения больных острым и хроническим вирусными гепатитами В?
12. Назовите принципы диспансерного наблюдения реконвалесцентов острого и хронического вирусного гепатита В.
13. Перечислите меры профилактики гепатита В?
14. Назовите схемы вакцинопрофилактики гепатита В?
15. Как проводится экстренная специфическая профилактика гепатита В?
16. Перечислите противопоказания к вакцинации от гепатита В?
17. Какие побочные реакции и осложнения встречаются после вакцинации от гепатита В?
18. Назовите схемы введения и показания к назначению специфических иммуноглобулинов гепатита В.
19. Кому показана бустерная доза вакцины гепатита В и как поступать при нарушении схемы вакцинации против гепатита В?
20. Какие особенности вакцинации против гепатита В недоношенных новорожденных Вы знаете?
21. Какие особенности вакцинации против гепатита В существуют у лиц с нарушенным состоянием здоровья?

ТЕСТЫ

1. HBV содержится в (один ответ):

- а) крови и кале,
- б) крови и моче,
- в) слюне и поте,
- г) крови, сперме и вагинальном секрете.

2. Пути передачи вируса при гепатите В (один ответ):

- а) трансфузионный и гемоконтактный,
- б) бытовой и пищевой,
- в) фекально-оральный,
- г) воздушно-капельный.

3. У подростков инфицирование гепатите В может происходить (один ответ):

- а) при укусах животных через инфицированную слюну,
- б) при рукопожатиях,
- в) половым путём,
- г) воздушно-капельным путём.

4. В преджелтушном периоде при среднетяжёлых формах острого гепатита В у детей (один ответ):

- а) размеры печени не увеличены,
- б) отмечается увеличение печени,
- в) размеры печени сокращаются,
- г) клинические проявления отсутствуют.

5. Среди больных гепатитом В преобладают (один ответ):

- а) новорожденные и грудные дети,
- б) люди молодого репродуктивного возраста,
- в) пожилые люди.

6. Только при злокачественной форме гепатита В у детей встречается (один ответ):

- а) рвота желчью,
- б) рвота «кофейной гущей»,

- в) кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода,
- г) спленомегалия.

7. При хроническом гепатите В без признаков цирроза печени (один ответ):

- а) всегда присутствует желтуха,
- б) отмечается тёмная моча,
- в) отмечается обесцвеченный кал,
- г) отмечается гепатомегалия.

8. Хронический гепатит В следует дифференцировать с (один ответ):

- а) гемолитической анемией,
- б) синдромом Криглера–Найяра,
- в) гепатитом Е,
- г) аутоиммунным гепатитом.

9. Одним из критериев эффективности противовирусной терапии при хроническом гепатите В является (один ответ):

- а) сокращение размеров печени,
- б) снижение уровня билирубина,
- в) уменьшение желтухи,
- г) снижение уровня АлАТ, АсАТ.

10. Продолжительность инкубационного периода при ГВ составляет (один ответ):

- а) 5–14 дней,
- б) 15–30 дней,
- в) 1,5–6 мес,
- г) 9–12 мес.

11. При остром ГВ у детей с началом периода разгара общее состояние (один ответ):

- а) улучшается,
- б) ухудшается,
- в) ухудшается при отсутствии терапии,
- г) не меняется.

12. Сывороточным маркером ГВ является (один ответ):

- а) РНК HCV,
- б) HBcAg,
- в) HBsAg.

13. Обнаружение anti-HBs в крови у пациента с острым вирусным гепатитом В свидетельствует о (один ответ):

- а) выздоровлении,
- б) репликации HBV,
- в) стадии ремиссии хронического ГВ,
- г) микст-инфекции ГВ с ГС.

14. Поствакцинальный иммунитет после иммунизации против ГВ характеризуется появлением (один ответ):

- а) Anti-HBe,
- б) Anti-HBcore IgM,
- в) Anti-HBcore IgG,
- г) Anti-HBs.

15. Какие из перечисленных симптомов не характерны для преджелтушного периода вирусного гепатита В (один ответ):

- а) катаральный,
- б) артралгический,
- в) диспепсический,
- г) астеновегетативный.

16. Больным острым гепатитом В показана диета (один ответ):

- а) стол № 3,
- б) стол № 4,
- в) стол № 9,
- г) стол № 5.

17. При каких условиях инактивируется вирус гепатита В (несколько ответов):

- а) при замораживании,
- б) при кипячении,
- в) при автоклавировании,
- г) при воздействии ультрафиолетовым облучением,
- д) в кислой среде.

18. Каков риск передачи инфекции новорожденному при прохождении через родовые пути инфицированной матери? (один ответ)

- а) 70–90%,
- б) 20–40%,
- в) 50–70%.

19. Стандартная схема вакцинации против гепатита В (один ответ):

- а) 0–3–6 мес,
- б) 0–1–6 мес,
- в) 0–1–3–18 мес.

20. Противопоказаниями для введения моновакцины гепатита В являются (несколько ответов):

- а) аллергия к белку куриного яйца,
- б) аллергия к пекарским дрожжам,
- в) ГБН или подозрение на нее,
- г) ДЦП,
- д) выраженная местная или общая реакция на предыдущее введение вакцины,
- е) иммунодефицитное состояние.

21. Какие Вы знаете комбинированные вакцины, содержащие HBsAg (несколько ответов):

- а) Бубо-Кок,
- б) Пентаксим,
- в) Инфанрикс,
- г) Инфанрикс-Гекса,
- д) Бубо-М.

22. Каковы показания для введения ГВИГ? (несколько ответов):

- а) новорожденные, родившиеся от HBsAg+ матерей;
- б) новорожденные, родившиеся от ВИЧ-инфицированных матерей;
- в) все недоношенные новорожденные;
- г) лица, имевшие контакт с материалом, подозрительным на инфицирование гепатитом В, не зависимо от вакцинального статуса;
- д) лица, имевшие контакт с материалом, подозрительным на инфицирование гепатитом В, не привитые от гепатита В или имеющие сниженный поствакцинальный иммунитет (менее 10 мМЕ/л);
- е) недоношенные дети, родившиеся с массой тела менее 2000 г.

23. Какой уровень анти-НВs считается защитным? (один ответ)

- а) от 0 и выше,
- б) от 10 мМЕ/мл и выше,
- в) от 100 мМЕ/мл и выше.

24. С какого возраста прививаются недоношенные дети, рожденные с массой тела < 2000 г от гепатита В? (один ответ)

- а) с рождения,
- б) с 1 мес жизни,
- в) при достижении массы тела 2000 г,
- г) с 3 мес жизни.

25. Как часто следует определять уровень защитных анти-НВs у ВИЧ-инфицированных взрослых? (один ответ)

- а) 1 раз в год,
- б) 1 раз в 3 года,
- в) 1 раз в 6 мес.

Ответы:

1. г	6. б	11. б	16. г	21. а, г, д
2. а	7. г	12. в	17. б, в	22. а, д
3. в	8. г	13. а	18. а	23. б
4. б	9. г	14. г	19. б	24. б
5. б	10. в	15. а	20. б, в, д	25. а

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1

Больная М., 16 лет, оперирована 2 мес назад по поводу острого аппендицита, осложненного перитонитом, во время стационарного лечения переливалась кровь, всего перелито 900 мл. В контакте с желтушными больными не была.

Жалобы на слабость, резкое снижение аппетита, периодические боли в животе. На 5–6-й день указанных жалоб состояние ухудшилось: вялость и слабость наросли, появилась адинамия, тошнота, рвота 1–2-кратная, потемнела моча, девочка заметила желтушную окраску склер, в тот же день поступила в больницу с диагнозом: «Вирусный гепатит».

При поступлении состояние средней тяжести за счет слабости, 2-кратной рвоты. Температура тела 36,8°C. Пульс 84 уд/мин. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, тоны сердца ясные, ритмичные. Объективно отмечается желтушность кожных покровов и склер, увеличение печени до +3 см из-под края реберной дуги, край плотный, болезненный, селезенка не пальпируется. Стул светлый, моча темная.

В анализах: клинический анализ крови: L — $9,2 \times 10^9$ /л, СОЭ — 16 мм/ч.

Биохимия крови: билирубин общий — 120 мкмоль/л, прямой — 85 мкмоль/л, АлАТ — 92 Ед/л, АсАТ — 61 Ед/л.

Вопросы:

1. Предварительный диагноз и его обоснование.
2. План лабораторного обследования.
3. План лечения.

Ответы:

1. Острый вирусный гепатит В, желтушная форма, средняя степень тяжести. Диагноз выставлен на основании данных эпидемиологического анамнеза (за 2 мес до заболевания была оперирована, получала донорскую кровь), преджелтушного периода в виде астеновегетативного и диспепсического синдромов, ухудшения самочувствия пациента с началом появления желтухи (нарастание слабости, адинамии, рвота 1–2 раза), объективных данных — желтушность кожи и склер, гепатомегалия, темная моча, светлый кал. И лабораторных данных: гипербилирубинемии с преобладанием прямой фракции, повышенная АлАТ и АсАТ.

2. Биохимический анализ крови в динамики, белок и его фракции, протромбиновый индекс, маркеры ВГВ (ИФА): IgM к HBcAg, HBsAg, HBeAg; ПЦР — ДНК HBV. И маркеры вирусного гепатита С для дифференциальной диагностики: HCV, РНК HCV.
3. Постельный режим, диета стол № 5, дезинтоксикационная терапия перорально и решение вопроса о внутривенной терапии, препараты урсодезоксихолевой кислоты, адсорбенты, ферменты.

Задача № 2

Больной К., 2 мес, от 1-й беременности у необследованной матери, протекавшей с угрозой прерывания в 3 триместре. Родился в срок с массой тела 3100 г, длиной 50 см, закричал сразу. От прививок мать отказалась.

Заболел остро — с подъема температуры тела до 38,5, беспокойство, срыгивание, плохой аппетит. Участковый врач выставил диагноз: «Острая респираторная вирусная инфекция». Назначил парацетамол в возрастной дозе. Через 2 дня состояние ухудшилось: трехкратная рвота, нарастание слабости, беспокойный крик, снижение аппетита. К концу 3-х суток болезни пожелтели кожные покровы и видимые слизистые. Ребенок госпитализирован с подозрением на острый гепатит.

При поступлении состояние тяжелое, обусловленное интоксикацией, нарастанием желтухи, появлением геморрагического синдрома в виде кровоточивости из места установки внутривенного катетера, петехиальной сыпью. При осмотре увеличение печени до +3 см у края реберной дуги, умеренная спленомегалия, брадикардия до 100 уд в мин. На 5-й день болезни состояние с ухудшением: крик монотонный, полный отказ от еды, сокращение размеров печени до +1 см, край плотный.

В анализе крови: билирубин общий — 255 мкмоль/л, прямой 95 мкмоль/л, АлАТ — 850 Ед/л, АсАТ — 1025 Ед/л, общий белок — 52 г/л, ЩФ — 1200 Ед/л. Обнаружены маркеры гепатита В: HBsAg и anti-HBcAg IgM; маркеры других вирусных гепатитов отрицательные.

Вопросы:

1. Диагноз и его обоснование.
2. С чем нужно провести дифференциальную диагностику при поступлении ребенка в стационар?
3. План лечения и прогноз.

Ответы:

1. Гепатит В, злокачественная форма. Диагноз выставлен на основании острого начала с коротким преджелтушным периодом, признаками поражения ЦНС, геморрагическим синдромом, уменьшением размеров печени в динамике. В лабораторных показателях: билирубин-ферментная диссоциация, преобладание уровня непрямого билирубина, гипопротромбинемия, HBsAg+, anti-HBcore IgM+. Инфицирование произошло интранатально от матери, больной гепатитом В и необследованной. Ребенок не был привит от гепатита В при рождении.
2. С другими вирусными гепатитами, с токсическим гепатитом, гемолитической анемией, наследственными гепатозами, врожденными аномалиями.
3. Катетеризация центральной вены, глюкокортикостероиды, переливание препаратов крови, ингибиторы протеаз.

Задача № 3

Больной Д., 6 лет. Из анамнеза известно, что в периоде новорожденности получал трансфузии препаратов крови по поводу гемолитической болезни новорождённых. От гепатита В в родильном доме не привит в связи с медицинским отводом. Далее вакцинирован 2-х-кратно в возрасте 1 г 6 мес. Рос и развивался соответственно возрасту. В течение последних 2-х лет периодически беспокоят диспепсические явления в виде болей в животе, неустойчивого стула. При обращении к педиатру назначались противоглистные препараты и биопрепараты с временным эффектом.

Перед плановой госпитализацией в хирургический стационар для оперативного лечения паховой грыжи обследован: выявлен HBsAg+. Ребенок госпитализирован в стационар с предварительным диагнозом: «Носительство HBsAg, гепатит В?»

При осмотре: кожа и склеры нормальной окраски, на коже шеи и груди единичные элементы телеангиэктазии, по органам сердечно-сосудистой и дыхательной систем без патологии; выявлена гепатомегалия +2 см, печень плотной консистенции, увеличение селезенки +1 см.

Биохимический анализ крови: билирубин общий — 21 мкмоль/л, конъюгированный — 3 мкмоль/л, АлАТ — 95 Ед/л, АсАТ — 82 Ед/л,

общий белок — 77 г/л. Маркеры вирусных гепатитов: HBsAg+, anti-HBcore+, anti-HCV-отр., anti-HAV-отр.

Вопросы:

1. Поставьте и обоснуйте предварительный диагноз.
2. Какие дополнительные исследования необходимо провести для установления окончательного диагноза?
3. План лечения.

Ответы:

1. Хронический вирусный гепатит В, низкой степени активности. Стадия вялотекущего процесса.
2. Для определения степени фиброзирования необходимо провести эластографию. Из других обследований рекомендованы: для определения показаний к этиотропной терапии необходимо определение ДНК HBV; для оценки функции печени — клинический анализ крови и свертываемость крови, биохимические показатели крови (ЩФ, холестерин ЛДГ, ГГТП, общие липиды и β -липопротеины, уровень альбуминов и фракций гамма-глобулинов, протромбиновый индекс), контроль АЛАТ и АСАТ в динамике; УЗИ органов брюшной полости.
3. Патогенетическая посиндромная терапия: комплексы витаминов В₁, В₂, В₆, С, урсодезоксихолевая кислота, желчегонные препараты, гепатопротекторы (фосфоглив). Этиотропная терапия проводится по показаниям, учитывая активность патологического процесса.

Задача № 4

На приеме у педиатра в поликлинике ребенок 1 месяца жизни. Из анамнеза: ребенок от здоровой, обследованной, Hbs-отрицательной матери, родился на сроке гестации 33 недели с массой тела 1800 г и длиной 42 см. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. В родильном доме не привит. Переведен на 2-й этап выхаживания, где наблюдался с диагнозом: «Постгипоксическое поражение ЦНС, синдром угнетения. Недоношенность 33 недели». Выписан на 26-е сутки жизни с массой тела 2350 г в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра. На грудном вскармливании, жалоб нет. При осмотре состояние удовлетворительное, масса тела — 2580 г, по органам без особенностей.

Вопросы:

1. Причина медицинского отвода от вакцинации в родильном доме и на 2-м этапе выхаживания?
2. Тактика и схема вакцинации от гепатита В данного ребенка?

Ответы:

1. Медицинский отвод от вакцинации против гепатита В обоснован и обусловлен низкой массой тела при рождении (до 2000 г).
2. Такой ребенок подлежит вакцинации от гепатита В с возраста 1 мес жизни.

Задача № 5

На прием обратились родители ребенка в возрасте 2-х лет, привитого от гепатита В следующим образом: V1 — в родильном доме в первые сутки жизни — вакцина Комбиотех, без осложнений. V2 — в возрасте 3 мес вакциной Инфанрикс — Гекса, в поствакцинальном периоде отмечалась общая реакция в виде повышения t тела до $39,2^{\circ}\text{C}$ в течение 2-х суток, беспокойство, снижение аппетита. В связи с этим в дальнейшем было рекомендовано продолжить вакцинацию вакциной Пентаксим, перенес прививку хорошо, от гепатита В ребенок более не прививался. На приеме осмотрен, диагноз: «Здоров». Противопоказаний к вакцинации не выявлено.

Вопросы:

1. Какие были допущены ошибки в схеме вакцинации данного ребенка?
2. Тактика и схема вакцинации от гепатита В данного ребенка?

Ответы:

1. Ребенок, согласно национальному календарю профилактических прививок РФ, должен был получить вторую дозу вакцины против гепатита В в возрасте 1 мес, что не было сделано. Вторая ошибка: при сильной общей реакции на введение комбинированной вакцины реакция была, скорее всего, не на HbsAg, а на другие компоненты вакцины. Такому ребенку показана была замена Инфанрикса-Гекса на Пентаксим (что и было сделано) и на моновакцину от гепатита В (что не было сделано).
2. Тактика вакцинации: введение третьей дозы моновакцины от гепатита В при обращении.

Задача № 6

Трое подростков 14–15 лет (компания друзей) одной нестерильной иглой набили себе татуировки самостоятельно, не соблюдая при этом правила асептики. Один из них, как выяснили родители в этот же вечер, — из асоциальной неполной семьи с матерью наркозависимой; употребляет ли сам подросток наркотики, выяснить не удалось. Вакцинальный статус детей: у 1-го он неизвестен; 2-й подросток привит по схеме 0–1–6 мес в возрасте до года; 3-й подросток привит двукратно по схеме 0–6 мес в возрасте до года.

Вопрос:

1. Тактика защиты подростков от гепатита В в зависимости от их прививочного статуса?

Ответ:

1. Первый и третий подростки подлежат экстренному введению ГВИГ в дозе 8–10 МЕ (0,16–0,2 мл)/кг внутримышечно, не позднее чем через 72 ч от предполагаемого контакта и вакцинации от гепатита В (через 2 ч после введения ГВИГ). Второй подросток подлежит определению напряженности иммунитета против гепатита В (исследование уровня анти-Hbs в сыворотке крови) в течение 24 ч от контакта. При уровне ниже 10 мМЕ/мл — вводится ГВИГ и бустерная доза вакцины против гепатита В. При уровне выше 10 мМЕ/мл — ничего не вводится, подросток считается защищенным.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная литература

1. *Ботвиньева В. В., Галицкая М. Г., Родионова Т. В., Ткаченко Н. Е., Намазова-Баранова Л. С.* Современные организационные и методические принципы вакцинации детей против гепатита В // Педиатрическая фармакология. 2011. Т. 8 (1). С. 6–10.
2. *Таточенко В. К., Озерецковский Н. А.* Иммунопрофилактика-2020. Справочник, 14 изд. М.: ПедиатрЪ. 384 с. ISBN: 978-5-6042576-6-1
3. *Ткаченко Н. Е., Ясаков Д. С., Фисенко А. П., Макарова С. Г.* Актуальные проблемы вакцинопрофилактики гепатита В // Российский педиатрический журнал. 2020. № 23 (5). С. 313–317. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317>.
4. *Учайкин В. Ф., Чередниченко Т. В., Смирнов А. В.* Инфекционная гепатология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 608 с. ISBN 978-5-9704-2878-8 УДК616.36-002 (035.3)
5. *Шамшева О. В., Баликин В. Ф., Чуелов С. Б., Россина А. Л., Тезикова И. В., Харламова Ф. С., Зверева Н. Н.* Парентеральные вирусные гепатиты у детей. Учебное пособие. М-2021, 110 с. УДК 616.36-002-53 (075.8) ISBN 978-5-88458-523-2
6. *Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г.* Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003 (ГУП Смол. полигр. комб.). 383 с. ISBN 5-89004-149-5 (в пер.)

Дополнительная литература

1. *Баранов А. А., Горелов А. В., Задорожная В. И. и соавт.* Комбинированные вакцины в национальных календарях профилактических прививок для детей в Белорусе, Казахстане, России и Украине. Заявление группы экспертов в области вакцинопрофилактики // Педиатрическая фармакология. 2007. Т. 4 (1). С. 6–18.
2. *Бучкова Т. Н., Зрячкин Н. И., Поляков К. А., Чеботарева Г. И.* Причины несвоевременной вакцинации против гепатита В // Детские инфекции. 2012. № 3. С. 36–38.

3. Всемирная организация здравоохранения. Охват иммунизацией. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
4. Дополнительная информация по безопасности вакцин. Ч. 2: Фоновые уровни неблагоприятных реакций на вакцины. ВОЗ, Женева, 2001, WHO/V&B/00.36.
5. Кокорева С. П., Журавец Э. А., Илунина Л. М. Хронические вирусные гепатиты у детей. Методические рекомендации для специалистов. Воронеж. 2012. 42 с.
6. Озерецковский Н. А., Шалунова Н. В., Петручук Е. М., Индикова И. Н. Вакцинопрофилактика гепатита В // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2015. № 2 (81). С. 87–95.
7. Rogozina N. V., Goryacheva L. G. Острые вирусные гепатиты. Избранные лекции по инфекционной и паразитарной патологии детского возраста / Под ред. Н. В. Скрипченко. СПб., 2013. С. 348–363.
8. Чередниченко Т. В., Московская И. В. Вирусный гепатит у детей первого года жизни // Детские инфекции. 2003. № 3. С. 11–14.
9. Фельдблюм И. В., Павроз К. А., Исаева Н. В., Львова И. И., Семерилов В. В. Является ли вакцинация против гепатита В потенциальным фактором риска развития конъюгационных желтух новорожденных // Вопросы практической педиатрии. 2015. Т. 10 (1). С. 54–57.
10. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
11. <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm#overview>
12. Chunfeng Q., Taoyang C., Chunsun F., Qimin Z., Yuting W., Jianhua L. et al. Efficacy of neonatal HBV vaccination on liver cancer and other liver diseases over 30-year follow-up of the Qidong hepatitis B intervention study: a cluster randomized controlled trial. PLoS Med. 2014; 11 (12): e1001774. doi: 10.1371/journal.pmed.1001774
13. Gilca V., Serres G., Boulianne N., Murphy D., Wals P., Ouakki M. et al. Anti-body persistence and the effect of a booster dose given 5, 10 or 15 years after vaccinating preadolescents with a recombinant hepatitis B vaccine. Vaccine. 2013; 31 (3): 448–45. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.11.037.
14. Global Hepatitis Report, World Health Organization, Geneva, 2017. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>
15. Leuridan E., Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. Clin Infect Dis. 2011. V. 53 (1). P. 68–75. doi: 10.1093/cid/cir270.

16. Oster N. V., Williams E. C., Unger J. M., Newcomb P. A., Jacobson E.N., deHart M. P. *et al.* Hepatitis B birth dose: first shot at timely early childhood vaccination // *Am J. Prev Med.* 2019. V. 57 (4). e117-e124. doi: 10.1016/j.amepre.2019.05.005.
17. Poovorawan Y., Chongsrisawat V., Theamboonlers A., Leroux-Roels G., Kuriyakose S., Leyssen M. *et al.* Evidence of protection against clinical and chronic hepatitis B infection 20 years after infant vaccination in a high endemicity region // *J Viral Hepat.* 2011. V. 18 (5). P. 369–75. doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01312.x.
18. Saffar H., Ajami A., Saffar M. J., Shojaei J., Sotudeh-Anvari M., Shams-Esfandabad K. *et al.* Prevalence of hepatitis B virus seromarkers in young adults vaccinated at birth; impact on the epidemiology of hepatitis B infection in Iran // *Hepat Mon.* 2014. V. 14 (5). e17263. doi: 10.5812/hepat mon.17263.
19. Sahana H. V., Sarala N., Prasad S. R. Decrease in anti-HBs antibodies over time in medical students and healthcare workers after hepatitis B vaccination // *Biomed Res Int.* 2017. P. 1327492. doi: 10.1155/2017/1327492.
20. Vader D. T., Lee B. K., Evans A. A. Hepatitis B birth dose effects on childhood immunization in the U.S. // *Am J Prev Med.* 2020. V. 58 (2). P. 208–15. doi: 10.1016/j.amepre.2019.10.007.
21. Wang Z. Z., Gao Y. H., Lu W., Jin C. D., Zeng Y., Yan L. *et al.* Long-term persistence in protection and response to a hepatitis B vaccine booster among adolescents immunized in infancy in the western region of China // *Hum Vaccin Immunother.* 2017. V. 13 (4). P. 909–15. doi: 10.1080/21645515.2016.1250990.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Макарова С. Г., Давыдова И. В., Галицкая М. Г., Ткаченко Н. Е.

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ

Учебное пособие

Выпускающий редактор У. Г. Пугачева
Корректор М. Н. Шошина
Верстка Е. А. Труханова

Подписано в печать 24.09.2021.
Формат 70x100/16. Усл. печ. л. 5,85.
Тираж 500 экз. Заказ 210063

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»
119501, г. Москва, ул. Веерная, 22-3-48