

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «25» апреля 2019 года
Протокол №64

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С У ДЕТЕЙ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
В 18	Хронический вирусный гепатит
В18.2	Хронический вирусный гепатит С
В18.8	Другие уточненные ХВГ
В18.9	Другие неуточненные ХВГ

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год (пересмотр в 2018 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АлАт	–	аланин-аминотрансфераза
АГ		антиген
АсАт		аспартат-аминотрансфераза
ВГ	–	вирусный гепатит
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
ВОП	–	врач общей практики
ВПГ	–	вирус простого герпеса
ДВС	–	диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ИФА	–	иммуноферментный анализ
мкг	–	микрограмм
МКБ	–	международная классификация болезней
МЕ	–	международные единицы
млн	–	миллион
ЛФК	–	лечебная физкультура
ОАК	–	общий анализ крови
ОАМ	–	общий анализ мочи
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
ПВТ	–	противовирусная терапия
РВО	–	ранний вирусологический ответ

СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
ЦНС	–	центральная нервная система
ХВГ	–	хронический вирусный гепатит
ХВГ С	–	хронический вирусный гепатит С
ХГ	–	хронический гепатит
ХПН	–	хроническая почечная недостаточность
ЭПБ	–	Эпштейн-Барра
НСV	–	вирус гепатита С
Ig A	–	иммуноглобулины класса А
IgG	–	иммуноглобулины класса G
IgM	–	иммуноглобулины класса М

1.4 Пользователи протокола: ВОП, детские инфекционисты, педиатры, детские гастроэнтерологи.

1.5. Категория пациентов: дети.

1.6. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

1.7.Определение [1,2]: Хронический вирусный гепатит – хроническое диффузное заболевание печени различной этиологии воспалительно-дегенеративного генеза, с наличием морфологических признаков воспаления, некроза, дистрофии, фиброза гепатоцитов при сохраненной дольковой структуры

печени, протекающее не менее 6 месяцев. Согласно МКБ, термином «Хронический гепатит» (ХГ) обозначают такие диффузные заболевания печени, при которых клинико-лабораторные и морфологические изменения сохраняются 6 и более месяцев.

1.8. Классификация [3,4]:

Клиническая классификация:

Вид гепатита	Серологические маркеры	Степень активности	Степень фиброзирования
Хронический гепатит В (дикий штамм)	HBsAg, HBeAg, ДНК HBV	Минимальная Низкая Умеренная Выраженная	Нет фиброза Слабовыраженный фиброз Умеренный фиброз Выраженный фиброз Цирроз
Хронический вирусный гепатит В (мутантный штамм)	HBsAg, анти-HBeAt, ДНК HBV		
Хронический гепатит Д	HBsAg, анти-HDV		
Хронический гепатит С	Анти -HCV, РНК HCV		
Хронический гепатит G	Анти -HGV, РНК HGV		
Аутоиммунный: Тип 1 Тип 2 Тип 3	Антитела к ядерным АГ Антитела к микросомам печени и почек Антитела к растворимому печеночному АГ и печеночно-панкреатическому АГ		

Лекарственно индуцированной	Нет маркеров ВГ и редко обнаруживаются ауто- АТ		
Криптогенный	Нет маркеров ВГ и аутоиммунного гепатитов		

Морфологическая классификация:

Определение стадии хронического гепатита:

Стадия	Система METAVIR	Система Исхака (Ishak)
0	Нет фиброза	Нет фиброза
1	Пери-портальный фиброз	Фиброз некоторых портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них
2	Порто-портальные септы (>1 септы)	Фиброз большинства портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них
3	Портально-центральные септы	Фиброз большинства портальных трактов с редкими порто-портальными септами (мостовидный фиброз)
4	Цирроз	Фиброз портальных трактов с выраженным мостовидным фиброзом (порто-портальные или портально-центральные септы)
5	-	Выраженный мостовидный фиброз (порто-портальные или портально-центральные септы) с единичными узлами (ранний цирроз)
6	-	Цирроз

Количественные системы оценки гистологических изменений в печени:

- METAVIR;
- Система Исхака.

Лечение рекомендуют:

- METAVIR стадия гепатита ≥ 2 ;
- По системе Исхака стадия гепатита ≥ 3 .

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1-3]:

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

- Астеновегетативный – слабость, утомляемость, нарушение сна, депрессия, астения, апатия, снижение работоспособности;

- Диспепсический синдром – тошнота, рвота, расстройство стула, метеоризм, болевой синдром, тяжесть, давление, распирающие в правом подреберье;
- Желтушный синдром – желтушность кожи, склер, потемнение мочи и обесцвечивание кала;
- Мезенхимально-воспалительный синдром – артралгия, миалгия;
- Синдром холестаза – кожный зуд, повышение уровня билирубина, щелочной фосфатазы;
- Геморрагический синдром – эпизодические носовые кровотечения, «синячки» на месте удара;
- Эпидемиологический анамнез - пациенты отделений гемодиализа, дети, находящиеся на лечении в отделениях онкогематологии, нуждающиеся в повторных трансфузиях крови или ее компонентов, дети из семьи, в которой есть больные с хроническими гепатитами, дети, получившие вирус гепатита С вертикальным путем, переливание инфицированной крови и ее компонентов, трансплантация органов, татуаж и иные нестерильные инъекционные практики, употребление инъекционных наркотиков у подростков.

Физикальное обследование:

- осмотр: иктеричность склер, кожи, расчесы на коже, телеангиоэктазии, пальмарная и плантарная эритема (ладоней, стоп), венозная сеть на передней поверхности брюшной стенки, капиллярит на лице, могут быть экхимозы;
- пальпация печени: увеличение размеров, уплотнение консистенции, острый край печени;
- селезенка: увеличение размеров, уплотнение консистенции;
- осмотр других систем и органов для выявления внепеченочных проявлений ХГС.

Лабораторные исследования:

- Идентификацию вирусов гепатитов производят на основании серологических (ИФА) исследований крови для выявления маркеров ХГС и выявления RNA HCV методом ПЦР;
- **ОАК:**
 - лейкопения или нормальное содержание лейкоцитов (нормальные показатели лейкоцитов в крови: $4-9 \cdot 10^9/\text{л}$);
 - лимфоцитоз (нормальные показатели лимфоцитов в крови: 20-37% у детей старше 5 лет, до 5 лет- 60- 65%);
- **ОАМ:** желчные пигменты - при хроническом гепатите с желтушным синдромом (в норме - отсутствуют);
- **Биохимический анализ крови:**
 - увеличение трансаминаз (АлАт, норма – 20-44 Ед/л, АсАт – 25-60Ед/л);
 - при наличии желтушного синдрома – повышение общего билирубина за счет прямой фракции, соотношение прямой и непрямой фракции зависит от степени активности ХГ. При выраженной активности соотношение концентраций прямой и непрямой фракций билирубина приближается к

единице, а при циррозе печени может преобладать непрямая фракция (в норме общий билирубин до 20,5 мкмоль/л, из них 75%- свободная фракция), глюкоза, общий белок, креатинин, щелочная фосфатаза, холестерин.

- Показатели гормонов щитовидной железы, методом ИФА (ТТГ, Т4, АТ или А-ТПО);
- Определение альфа-фетопротеина для исключения гепатокарциномы;
- Определение сывороточного железа для исключения наследственного заболевания и для эффективности ПБТ;
- Обследование на ВИЧ инфекцию;
- При необходимости исследование на аутоиммунные маркеры: антинуклеарные антитела (ANA), антигладкомышечные антитела (ASMA), антитела к микросомам печени и почек 1 типа (LKM-1), к растворимому антигену печени (SLA).

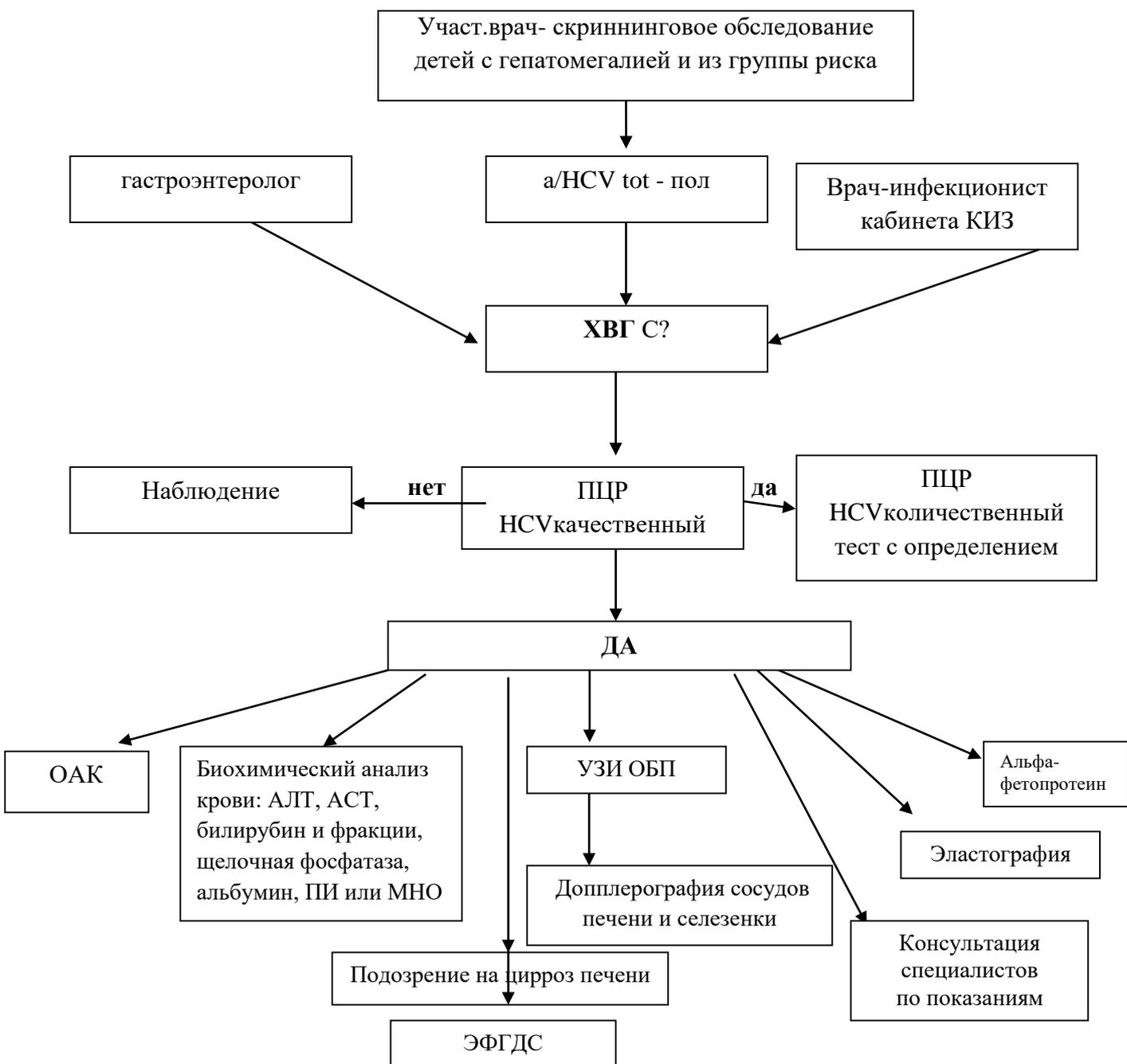
Инструментальные исследования:

- Эндоскопическое исследование или контрастное исследование пищевода с барием (варикозное расширение вен пищевода);
- Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы (гепатомегалия, спленомегалия, изменение структуры печени);
- Допплерографическое исследование печеночного и портального кровотока;
- Эластография печени для оценки степени фиброза;
- Эзофагогастродуоденоскопия (для идентификации варикозно расширенных вен пищевода) и сопутствующих заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта.

Показания для консультации специалистов:

- консультация хирурга – при абдоминальном синдроме, желудочно-кишечном кровотечении, асците;
- консультация офтальмолога – исключение васкулита и другой патологии зрения;
- консультация эндокринолога – для диагностики патологии щитовидной железы, сахарного диабета;
- консультация хирурга – трансплантолога – для возможной трансплантации печени;
- консультация гастроэнтеролога – при нарушении питания, при сопутствующих заболеваниях желудочно-кишечного тракта;
- консультация гематолога – при снижении показателей периферической крови;
- консультация онколога – при подозрении на неопластический процесс (гепатокарциномы);
- консультация других специалистов – по показаниям.

2.2 Диагностический алгоритм:



2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1-3]:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза

<p>ХГ, вызванный вирусами - цитомегаловирусом, вирусом краснухи, ВПГ 1,2,6 типов, ЭПБ, парвовирусом В19</p>	<p>Это чаще врожденные, реже приобретенные инфекции, при их генерализации может быть паренхиматозное поражение печени</p>	<p>Биохимический анализ крови, ИФА, ПЦР крови, мочи, слюны, ликвора и других сред</p>	<p>Поражение печени при этих инфекциях развивается наряду с неврологической симптоматикой и поражением других систем и органов, при этом также необходимо исключить ВГ В и С.</p>
<p>ХГ, вызванный простейшими: токсоплазмоз</p>	<p>Паренхиматозное поражение печени при генерализованной токсоплазмозной инфекции врожденного и приобретенного генеза</p>	<p>ИФА, ПЦР, рентгенография или КТ головного мозга</p>	<p>При врожденном токсоплазмозе кроме поражения печени может быть «триада» поражения: хориоретинит, гидроцефалия, внутримозговые кальцификаты, при острой форме кроме гепатита имеется энцефалит, менингоэнцефалит и другие поражения.</p>
<p>ХГ при генерализованной бактериальной инфекции: трепонемы, листерии, хламидии, борелии</p>	<p>Имеет место паренхиматозное поражение печени (гепатит)</p>	<p>Серологические исследования, в том числе ИФА; ПЦР, бактериологическое исследование различного материала</p>	<p>Процесс может быть, как при внутриутробном инфицировании, так и приобретенный. Гепатит при этих заболеваниях сопровождается лихорадкой, нередко продолжительной, наличием воспалительных очагов. При сифилисе поражения печени чаще бывают при третичном сифилисе и с наличием других признаков болезни. При врожденном сифилисе также на первом месте поражение печени. При этих заболеваниях нередко наряду с поражением печени поражение кожных и слизистых оболочек.</p>
<p>Поражение печени при наследственных пигментных гепатозах: синдром Жильбера,</p>	<p>Наличие желтухи и/или паренхиматозное поражение печени</p>	<p>Биохимическое исследование крови, мочи, ИФА, ПЦР, генетическое исследование</p>	<p>1. При синдроме Жильбера -нарушается захват и конъюгация непрямого билирубина, встречается чаще у мальчиков, подростков. Нет паренхиматозного</p>

<p>Дабина-Джонсона, Ротора</p>			<p>поражения печени, кал и моча не меняют окраску 2. Синдромы Дабина-Джонсона и Ротора - нарушена экскреция билирубина поэтому в крови повышен уровень общего билирубина за счет прямой фракции, но нет паренхиматозного воспаления печени. В клинике хроническая желтушность кожных покровов и слизистых</p>
<p>ХГ при внутрипеченочно м и внепеченочном холестазах: билиарная атрезия у новорожденных, билиарная гипоплазия, семейный внутрипеченочный холестаз (болезнь Байлера, кисты и опухоли печени и в брюшной полости, муковисцидоз</p>	<p>Наличие желтухи, гепатомегалии и гепатита</p>	<p>Биохимический анализ крови, коагулограмма, потовая проба, ИФА, ПЦР, генетическое исследование, КТ, биопсия</p>	<p>Исключить вирусные гепатиты с парентеральным механизмом заражения. При билиарной атрезии – возникает деструкция экстрапеченочных и интрапеченочных билиарных протоков, при этом прогрессирует желтуха, приводящая к билиарному циррозу. Билиарная гипоплазия (синдром Алажиля) - при отсутствии или редукции части внутрилобулярных желчных протоков или капилляров. При этом кроме желтухи имеется мультисистемные поражения. Семейный внутрипеченочный холестаз – это 3 вида хромосомных нарушений, при первом и втором типах имеет место низкий уровень сывороточной глутамилтранспептидазы, при третьем типе наоборот высокий уровень ГТП. Кисты и опухоли - бывают трех видов: экстрапеченочные (чаще встречаются), интрапеченочные, и смешанные, все это</p>

			<p>проявляется затяжной желтухой.</p> <p>Муковисцидоз - (кистозный фиброз) — системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР) и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Это частый приступообразный кашель у детей. Из-за застоя желчи у некоторых детей развивается цирроз печени, могут сформироваться камни в желчном пузыре.</p>
<p>ХГ при наследственных заболеваниях обменного характера: гепатолентикулярная дегенерация-б-нь Вильсона Коновалова, б-нь Нимана-Пика, Гоше, дефицит-альфа-1-антитрипсина, гликогенозы, гемохроматоз</p>	<p>Наличие желтухи, гепатомегалии и гепатита</p>	<p>Биохимический анализ крови, коагулограмма, ИФА, ПЦР, генетическое исследование, КТ, биопсия</p>	<p>При этих заболеваниях в первую очередь исключается ВГ В и С. Для каждого заболевания есть свои маркеры, кроме того в большинстве случаев идет одновременное поражение ЦНС. Например, при гемохроматозе – механизм отложение железа в паренхиматозных органах с повышением уровня трансаминаз. Кожа бронзового оттенка. В крови увеличено содержание сывороточного железа, увеличение насыщения железом трансферрина (более 50%).</p> <p>Б-нь Вильсона-Коновалова - наследственное нарушение обмена меди, проявляется чаще в возрасте с 5 до 25 лет, неврологическими и</p>

		<p>двигательными нарушениями. Определяется концентрация церулоплазмينا в сыворотке крови (менее 20мг/мл), отложение меди в роговице (кольца Кайзера-Флейшера), со временем сочетается с неврологическими и двигательными нарушениями, определение меди в суточной моче.</p> <p>Гликогенозы - сопровождаются гепатомегалией, гипогликемическими состояниями, задержкой роста, мышечной гипотонией, трансаминаземией, снижением уровня глюкозы в крови, накоплением гликогена в ткани печени</p> <p>Болезнь Нимана-Пика, Гоше - это наследственные заболевания, при котором нарушается липидный обмен. При болезни Гоше глюкоцереброзид накапливается из-за недостаточности фермента глюкоцереброзидазы, Эти клетки могут накапливаться в костном мозге, селезенке, печени, костях, нарушая их строение и работу. Увеличивается печень и еще больше селезенка.</p> <p>Болезнь Нимана –Пика это накопление липидов в различных органах, проявляется гепатоспленомегалией и прогрессирующим поражением нервной</p>
--	--	--

			<p>системы. При этом дети не переживают раннего детского периода. Дефицит альфа-1-антитрипсина - наследственное заболевание в основе которого лежит дефицит ингибитора протеаз альфа 1-антитрипсина, приводящий к формированию эмфиземы легких и к поражению печени.</p> <p>Гликогенозы - общее название синдромов, обусловленных наследственными дефектами ферментов, участвующих в синтезе или расщеплении гликогена. Болезнь проявляет себя в первые годы жизни. У таких деток нет аппетита, возникают частые рвоты. Наблюдаются проблемы с дыханием из-за обменных нарушений: одышка, кашель. Гипогликемии могут приводить к развитию ком с судорогами. Часто повышается температура без инфекционных причин. Откладывание гликогена в печени и почках приводит к увеличению этих органов с нарушением их функции. Из-за поражения печени развивается геморрагический синдром (склонность к спонтанным кровотечениям).</p>
Токсические гепатиты, синдром Рея	Гепатиты с желтухой или без	Биохимический анализ крови, ИФА, ПЦР, УЗИ	Как реакция на прием лекарственных веществ, особенно длительно или передозировка лекарств (например, противотуберкулезные

			<p>препараты, препараты при химиотерапии, полусинтетические пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты, индометацин, с преобладанием холестаза – эритромицин, нитрофураны, метилтестостерон и др.) Проявляется длительной, неинтенсивной желтухой, чаще за счет не прямой фракции, умеренная трансаминаземия, эозинофилия. Синдром Рея - (острая печёночная недостаточность и энцефалопатия, "белая печёночная болезнь") — редкое, но очень опасное, часто угрожающее жизни острое состояние, возникающее у детей и подростков (чаще в возрасте 4—12 лет) на фоне лечения лихорадки вирусного происхождения препаратами, содержащими ацетилсалициловую кислоту, и характеризующееся быстро прогрессирующей <u>энцефалопатией</u> (вследствие отёка головного мозга) и развитием <u>жировой инфильтрации печени</u>. Синдром Рея сопровождается гипераммониемией^{III}, повышением уровня АСТ, АЛТ в сыворотке крови (более чем в 3 раза) при нормальном уровне билирубина.</p>
Аутоиммунный гепатит	Гепатит с желтухой или без	Биохимический анализ крови, коагулограмма, ИФА, ПЦР, КТ, биопсия, анализ крови	Это прогрессирующее воспаление печеночной ткани неизвестной этиологии,

		на маркеры аутоиммунного процесса	характеризующееся наличием антител в сыворотке крови и гипергаммаглобулинемией. Заболевание быстро прогрессирует и может привести к развитию цирроза печени, портальной гипертензии, печеночной недостаточности и смерти. Исключить парентеральные вирусные гепатиты.
--	--	-----------------------------------	---

3. Тактика лечения на амбулаторном уровне [4-10,11,14-29]:

3.1 Немедикаментозное лечение:

- соблюдение режима (ограничение физических, психоэмоциональных нагрузок);
- диета стол №5;
- исключение длительной инсоляции, ЛФК, санаторно-курортное лечение вне обострения процесса.

3.2 Медикаментозная терапия:

Лечение детей в возрасте от 3 до 11 лет с хроническим гепатитом С следует отложить до введения безинтерфероновых схем. (УД – С)

Наличие внепеченочных проявлений—таких как криоглобулинемия, сыпь и гломерулонефрит—а также прогрессирующий фиброз должны привести к ранней противовирусной терапии, чтобы минимизировать будущую заболеваемость и смертность. (УД – С)

До утверждения DAAс для детей в возрасте <12 лет исключительное лечение интерфероном + рибавирином может быть для детей с генотипом 2 или 3 и тяжелой болезнью печени. Сюда могут входить дети с повышенным риском прогрессирующего заболевания, например, с коинфекцией ВИЧ, талассемией и выжившими после детского рака. (УД – С)

I. В фазе репликативного процесса – ПВТ

A. Детям от 3 до 12 лет (или до наличия 35 кг массы тела)

Показания к назначению ПВТ:

Больные ХГС с положительным результатом ПЦР, независимо от вирусной нагрузки, за исключением декомпенсированной стадии цирроза печени.

Дозы и продолжительность противовирусной терапии:

1) ХГС генотипы 1 (4, 5, 6) - пегилированные интерфероны: Пегинтерферон альфа-2b в дозе 60 мкг/кв.м поверхности тела или 1,5 мкг/кг/нед (реже начало

лечения интерферонами короткого действия – Интерферон альфа в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю при внепеченочном поражении в виде гематологического заболевания: геморрагический васкулит, гипопластическая анемия, тромбопения) 1 раз в неделю, введение подкожно в околопупочной области. Комбинация данного препарата с рибавирином в дозе 13-15 мг/кг массы тела ежедневно, с разделением суточной дозы на 2 приема. Курс лечения 48 недель при положительном ответе организма на лечение.

2) ХГС генотипы 2 и 3 – Пегинтерферон альфа-2b в дозе 60 мкг/кв.м. поверхности тела или 1,5 мкг/кг/нед (реже начало лечения интерферонами короткого действия-Интерферон альфа в дозе 3млн. МЕ 3 раза в неделю при внепеченочном поражении в виде гематологического заболевания: геморрагический васкулит, гипопластическая анемия, тромбоцитопения) 1 раз в неделю. Комбинация данного препарата с рибавирином в дозе 13-15 мг/кг массы тела ежедневно, с разделением суточной дозы на 2 приема. Курс лечения 24 недели при наличии РВО.

Противопоказания к ПВТ:

Абсолютные:

- аутоиммунный гепатит;
- тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы;
- гемоглобинопатии (талассемия, серповидно-клеточная анемия);
- тяжелые хронические заболевания, включая поражение почек на стадии ХПН;
- психические заболевания в анамнезе;
- печеночная недостаточность;
- беременность.

Относительные:

- Эндокринные заболевания (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы) - после консультации эндокринолога.

Нежелательные эффекты ПВТ, подлежащие профилактике и коррекции [9]:

- Анемия;
- Нейтропения;
- Депрессия.

Анемия, нейтропения, тромбоцитопения:

Гематологические показатели	Уменьшение дозы на 50%	Прекращение лечения
Уровень гемоглобина	<100 г/л (рибавирин)	<85 г/л
Лейкоциты	<1500/мкл (Пег-ИФН-α)	<1000 /мкл
Нейтрофилы	<750/мкл (Пег-ИФН-α)	<500 /мкл
Тромбоциты	<50000/мкл (Пег-ИФН-α)	<25000 /мкл

При анемии – снижение дозы рибавирина нежелательно, назначить эритропоэтин-α (30-100 МЕ\кг 3 раза/нед).

Б. ПВТ для детей с 12 лет:

Показания к лечению: лечение детей с 12 лет или с массой тела ≥ 35 кг не получавших лечение или прошедших ПВТ с интерфероном без эффекта.

Рекомендуемые схемы по уровню доказательств для:

Подростков ≥ 12 лет или весом ≥ 35 кг, без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по Чайлд-Пью):

1) Суточная комбинация фиксированной дозы ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг) для пациентов с генотипом 1, которые не проходили лечение без цирроза или с компенсированным циррозом, и проходившим лечение без цирроза - 12 недель (УД – В).

2) Ежедневная комбинация фиксированной дозы ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг) для пациентов с генотипом 1, с компенсированным циррозом, которые получали лечение 24 недели (УД – В).

3) Ежедневно прием софосбувира (400 мг) плюс рибавирин для пациентов с генотипом 2 которые не проходили лечение без цирроза или с компенсированным циррозом, или получавшим лечение - 12 недель (УД – В).

4) Ежедневный прием софосбувира (400 мг) плюс рибавирин для пациентов с генотипом 3, которые не лечились или получали лечение, без цирроза или с компенсированным циррозом - 24 недели (УД – В).

5) Суточная комбинация фиксированной дозы ледипасвира (90 мг) / софосбувира (400 мг) для пациентов с генотипом 4, 5 или 6, которые не лечились или получали лечение, без цирроза или с компенсированным циррозом - 12 недель (В)

Вес (kg)	Доза рибавирина
<47	15 mg/kg/в день
47–49	600 mg/в день
50–65	800 mg/в день
66–80	1000 mg/в день
>80	1200 mg/в день

Перечень основных лекарственных средств:

1. Софосбувир/ледипасвир – 400мг/90мг – в таблетке
2. Рибавирин - суспензия, в 5 мл – 40 мг
3. Рибавирин – в табл. 200мг
4. Пегилированный интерферон - $\alpha 2b$ в шприце по 50, 80,100,120 мкг

Перечень дополнительных лекарственных средств:

1. Урсодезоксихолевая кислота - суспензия по 250мл, капсулы по 0,25;

2. Лактулоза–суспензия по 200 мл;
3. Орнитин – саше по 5 гр., в растворе по 5гр. в ампуле с растворителем.

Перечень основных лекарственных средств:

№ п/п	МНН ЛС	Способ применения	УД
Противовирусные препараты			
1.	Софосбувир/ледипасвир – 400мг/90мг – в таблетке	По 1 таблетке 1 раз в день	В
2	Рибавирин - суспензия, в 5 мл – 40 мг	По 15 мг/кг веса в сутки в 2-3 приема	В
3	Рибавирин – в табл. 200мг	По 15 мг/кг в сутки в 2-3 приема	В
4	Пегинтерферон – альфа-2b в шприце по 50, 80,100,120 мкг	По 60мкг/кв.м. 1 раз в неделю подкожная инъекция	В

Перечень дополнительных лекарственных средств [14-29]:

№ п/п	МНН ЛС	Способ применения	УД
Гепатопротектор, желчегонный			
1	Урсодезоксихолевая кислота - суспензия по 250мл, капсулы по 0,25	По 10-15 мг/кг в сутки	В
Дезинтоксикационные средства			
4	Лактулоза–сироп по 100 мл	дети до 1 года: 5 мл/сут; дети от 1 до 6 лет: 5-10 мл/сут; дети старше 7 лет: 15 мл/сут;	В
5	Орнитин – в растворе по 1 мл – 0,5 г., саше по 5 гр	1/2-1/3 дозы взрослого	

3.4 Хирургическое вмешательство: при желудочно-кишечном кровотечении и асците при неэффективности консервативной терапии.

3.5 Дальнейшее ведение:

Мониторинг состояния пациента (при проведении ПВТ):

I .Рис1. Алгоритм противовирусной терапии при инфицировании HCV 1 генотипа (Пегинтерферон альфа-2b +рибавирин)

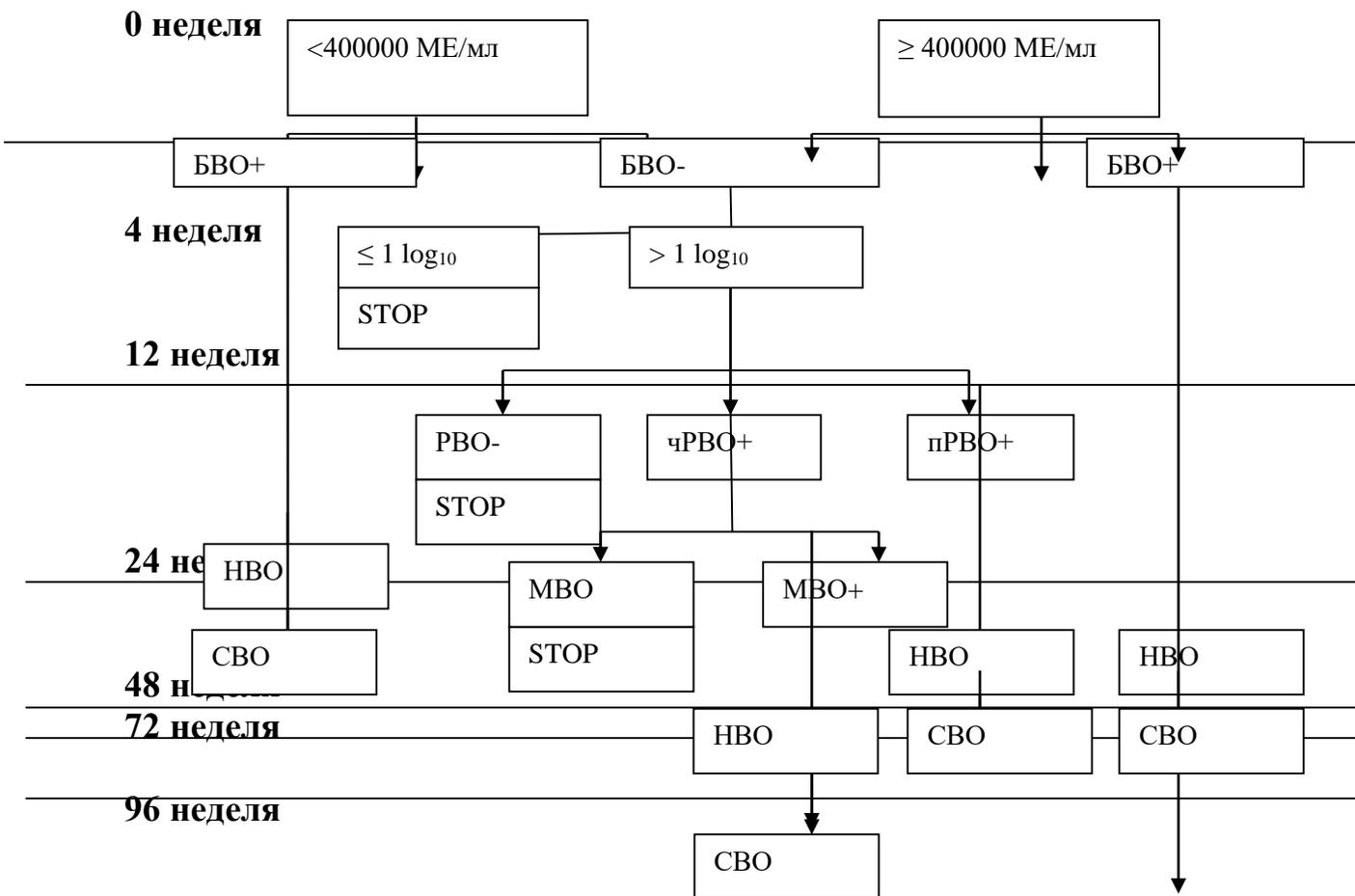
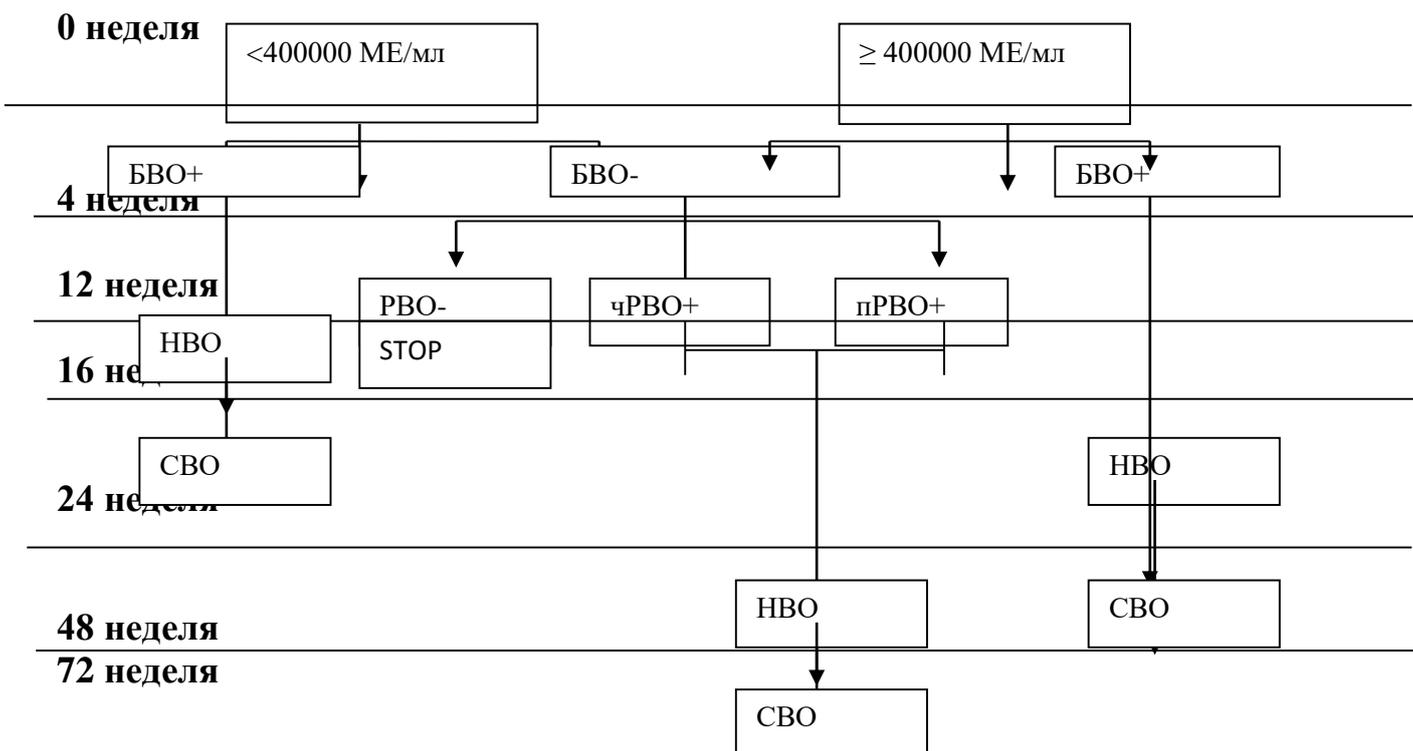


Рис. 2 Алгоритм противовирусной терапии при инфицировании HCV 2 и 3 генотипов



БВО - быстрый вирусологический ответ – HCVRNA менее 50 МЕ/мл;
РВО – ранний вирусологический ответ;
п-РВО – полный ранний вирусологический ответ - HCVRNA менее 50 МЕ/мл;
ч-РВО – частичный ранний вирусологический ответ - HCVRNA больше 50 МЕ/мл, но менее $2 \log_{10}$ (на 12 нед. HCVRNA меньше $2 \log_{10}$ - нет ответа-STOP);
МВО – медленный вирусологический ответ – HCVRNA менее 50 МЕ/мл к 24 неделе у больных с ч-РВО, если более 50 МЕ/мл-STOP;
НВО – нестойкий вирусологический ответ;
СВО – стойкий вирусологический ответ

II. При проведении лечения DAAs:

- ежемесячно контроль ОАК, ОАМ, б/х (показатели трансаминаз, общего билирубина и его фракции, креатинин, общий белок, сахар);
- первый контрольный ПЦР количественным методом через месяц от начала лечения (при отрицательном результате – это прогностический благоприятный показатель, свидетельствующий об эффективности терапии), следующее исследование после окончания лечения, в дальнейшем каждые 3 месяца в первое полугодие и дальше 1 раз в 6 месяцев.

3.6 Индикаторы эффективности лечения:

- Подавление репликации вируса HCV;
- Нормализация АлАт;
- Уменьшение степени фиброза;
- Улучшение качества жизни;
- Профилактика цирроза печени.

3.7 Профилактические мероприятия:

- вакцинация против гепатита В при наличии ХВГ С;
- соблюдение режима и диеты для профилактики осложнений;
- исключение контактов с инфекционными больными;
- тщательный контроль донорской крови для профилактики заражения при гемотрансфузиях;
- соблюдение мер личной гигиены для исключения контактно-бытового пути передачи инфекции;
- санитарно-просветительная работа с населением о путях передачи вируса гепатита С.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [11,12]:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- начало противовирусной терапии ХГС;

- побочные эффекты в результате противовирусной терапии ХГС (длительно удерживающаяся гипертермия, обострение хронических заболеваний, снижение гематологических показателей ниже допустимых);
- при необходимости выполнения пункционной биопсии печени;
- тяжелые внепеченочные поражения ХГС;
- декомпенсированный цирроз печени в исходе ХГС.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- кровотечения;
- боли в животе;
- появление желтухи;
- головная боль с нарушением сознания;
- у детей до 5 лет – общие признаки опасности (не может пить или сосать грудь, рвота после каждого приема пищи и питья, судороги в анамнезе данного заболевания и летаргичен или без сознания).

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1,2,4,11,12,14-29]:

5.1 Немедикаментозное лечение:

- постельный режим по показаниям;
- диета разгрузочная или стол №5;
- ограничение физических, стрессовых нагрузок, инсоляции, питье жидкостей с целью дезинтоксикации, холод на область переносицы или живота при кровотечениях.

5.2 Медикаментозное лечение – см. п. 3.3

5.3 Хирургическое вмешательство:

- лапароцентез при асците, биопсия печени, эндоскопическая коррекция при кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода;
- трансплантация печени при декомпенсации функции печени

5.5 Дальнейшее ведение

Согласно Приказа №92 от 17 февраля 2012г. «Правила обследования и лечения больных вирусными гепатитами») и Приказа №194 от 12.03.2015 г. «Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению инфекционных заболеваний».

5.6 Медицинская реабилитация [11,12]:

- полное восстановление функции печени в результате проведения ПВТ;
- частичное восстановление (уменьшение степени фиброза при циррозе) функции печени в результате проведения ПВТ;

- предупреждение внепеченочных поражений HCV – инфекций в результате проведения ПВТ;
- проведение ПВТ для улучшения качества жизни и предупреждения инвалидности;
- индивидуальный график школьных занятий или обучение на дому;
- после окончания ПВТ и купирования активности ХВГ С санаторно-курортное лечение;
- паллиативная помощь требуется при декомпенсированной стадии цирроза печени.

6. Индикаторы эффективности лечения:

- купирование признаков опасности;
- купирование признаков декомпенсации при хронической печеночной недостаточности;
- купирование кровотечения;
- наличие переносимости противовирусных препаратов.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола:

1. Куттыкужанова Галия Габдуллаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекционных болезней АО «Национальный медицинский университет».
2. Баетшева Динагуль Аяпбековна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней АО «Медицинский университет Астана»
3. Эфендиев Имдат Муса оглы – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней и фтизиатрии РГП на ПХВ «Государственный медицинский университет г. Семей».
4. Жумагалиева Галина Даутовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и детских инфекций РГП на ПХВ «Западно Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова».
5. Гуляев Александр Евгеньевич – клинический фармаколог, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии, ведущий научный сотрудник Центра наук о жизни NLA, Университет имени Назарбаева, г. Астана.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Список рецензентов:

- 1) Абуова Гульжан Наркеновна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии АО «Южно-Казахстанская медицинская академия».

7.4 Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

1. AASLD- IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*, 2015; (62): 932-954
2. AASLD- IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C (internet), 2017. <http://hcvguidelines.org/>
3. EASL Recommendations on the Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver (EASL); 2016(<http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf>, accessed 18 July 2018).
4. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin C-H, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* (Baltimore, Md.).2017; 66(2):371 - 378.
5. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Lin C-H, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2017;
6. <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/children>
7. <https://www.aasld.org/publications/practice-guidelines-0>
Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 20 June 2018).
8. http://www.hivandhepatitis.cjm/hep_c/news/2009/010609_a.html (разрешение FDA применять комбинированную терапию пегинтерфероном альфа-2b м рибавирином (ребетол) у детей в возрасте от 3-х лет и старше, страдающих хроническим гепатитом С.
9. Учайкин В.Ф., Чердниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология: Руководство для врачей. - Москва. ГЭОТАР – Медиа, 2012. – 640с.
10. Фазылов В.Х., Манапова Э.Р., Мангушева Я.Р., Ткачева С.В. Коррекция нейтропении и нарушений функциональной активности нейтрофилов при проведении противовирусной терапии хронического гепатита С. //Инфекционные болезни. 2012; том 10, № 1: 1-3.
11. Приказ МЗ РК №92 от 17.02.2012г «Об утверждении правил обследования и лечения больных вирусными гепатитами».
12. Приказ МЗ РК № 194 от 12.03.2015 г. Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению инфекционных заболеваний
13. Карманный справочник по оказанию стационарной помощи детям. -2015. С 133-179

14. Guo T, Chang L, Xiao Y, Liu Q. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Mar 16;10(3):e0122124.
15. Zhou F, Gao B, Wang X, Li J. Meta-analysis of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for improving the outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2014 Apr;22(4):299-304
16. Frezza M. A meta-analysis of therapeutic trials with ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis. *Ann Ital Med Int*. 1993 Oct;8 Suppl:48S-51
17. S Morgan TR, Osann K, Bottiglieri T, Pimstone N, Hoefs JC, Hu KQ, Hassanein T, Boyer TD, Kong L, Chen WP, Richmond E, Gonzalez R, Rodriguez LM, Meyskens FL. A Phase II Randomized, Controlled Trial of S-Adenosylmethionine in Reducing Serum α -Fetoprotein in Patients with Hepatitis C Cirrhosis and Elevated AFP. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015 Sep;8(9):864-72.
18. Zhu SS, Dong Y, Gan Y, Tang HM, Xu ZQ, Chen DW, Jia WZ, Wang LM, Zhang HF. Efficacy and safety of ademetionine for treatment of drug-induced liver disease in children. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2010 Apr;24(2):136-8,
19. Elsebai MF, Abass K, Hakkola J, Atawia AR, Farag MA. The wild Egyptian artichoke as a promising functional food for the treatment of hepatitis C virus as revealed via UPLC-MS and clinical trials. *Food Funct*. 2016 Jul 13;7(7):3006-16
20. Cicero AF, Colletti A, Fogacci F, Bove M, Rosticci M, Borghi C. Effects of a Combined Nutraceutical on Lipid Pattern, Glucose Metabolism and Inflammatory Parameters in Moderately Hypercholesterolemic Subjects: A Double-blind, Cross-over, Randomized Clinical Trial. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017 Mar;24(1):13-18
21. Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, Atkin SL, Butler AE, Jafari R, Badeli R, Sahebkar A. Efficacy of artichoke leaf extract in non-alcoholic fatty liver disease: A pilot double-blind randomized controlled trial. *Phytother Res*. 2018 Jul;32(7):1382-1387
22. Butterworth RF, McPhail MJW. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Results of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses. *Drugs*. 2019 Feb; 79(Suppl 1):31-37
23. Butterworth RF, Kircheis G, Hilger N, McPhail MJW. Efficacy of l-Ornithine l-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2018 Sep;8(3):301-313
24. Cai XJ, Wang L, Hu CM. Efficacy of different drugs in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: A network meta-analysis involving 826 patients based on 10 randomized controlled trials. *J Cell Biochem*. 2018 Nov;119(10):8336-8345

25. Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, Wang LR, Lin YQ, Huang GQ, Chen YP, Braddock M, Zheng MH. Systematic review with network meta-analysis: the comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Apr;41(7):624-35
26. Sidhu SS, Sharma BC, Goyal O, Kishore H, Kaur N. L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2017 Jul 27. doi: 10.1002/hep.29410
27. Yan Z, Wang Y, Mao Q, Wang X, Zhang X, Wang Y, Jiang Y, Xiang DD, Jiang L, Wang J. Effect of L-ornithine L-aspartate granules in treating chronic liver disease in patients with high-level serum gamma-glutamyltransferase. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2014 Jul;22(7):525-528
28. Zavyalkin VA, Barskaya MA, Varlamov AV, Bykov DV, Kuzmin AI, Borodin RV, Rodionov VG, Frolova YV. Treatment of diffuse peritonitis in children. *Khirurgiia (Mosk).* 2015;(7):65-68
29. Kasymova EB, Bashkina OA, Galimzianov KhM, Romantsov MG, Engibarjan KZh, Rodina LP. Reamberin optimizes drug therapy in children with acute Epstein-Barr viral infection. *Eksp Klin Farmakol.* 2014; 77(1):26-9.