

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С У ДЕТЕЙ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
B 18	Хронический вирусный гепатит
B18.2	Хронический вирусный гепатит С
B18.8	Другие уточненные ХВГ
B18.9	Другие неуточненные ХВГ

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год (пересмотр 2018г./2023 г).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АИГ	аутоиммунный гепатит
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АФП	альфафетопротеин
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БАД	биологически активная добавка
ВГА	вирусный гепатит А
ВГЕ	вирусный гепатит Е
ВГН	верхняя граница нормы
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОП	Врач общей практики
ВПГ	вирус простого герпеса
ГТП	гаммаглутамилтранспептидаза
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИФА	иммуноферментный анализ
ИХЛ	иммунохемилюминесцентный метод
кПа	килопаскаль
КТ	компьютерная томография
МНО	международное нормализованное отношение
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОАМ	общий анализ мочи
ОВГ	острый вирусный гепатит
ОПП	острая почечная недостаточность
ПВ	протромбиновое время

ПВТ	противовирусная терапия
ПМСП	первичная медико-санитарная помощь
ППН	показатель повреждения нейтрофилов
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЦР	полимеразная цепная реакция
УВО	устойчивый вирусологический ответ
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФПП	функциональные пробы печени
ХГ	хронический гепатит
ХГВ	хронический гепатит В
ХГD	хронический гепатит D
ХГС	хронический гепатит С
ЦП	цирроз печени
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭПБ	Эпштейн Барра

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, детские инфекционисты, педиатры, гастроэнтерологи/гепатологи, детские онкологи, онкогепатологи и трансплантологи.

1.5 Категория пациентов: дети от 3 лет

1.6 Шкала уровня доказательности:

Уровень доказательности	Доказательная база
I	Рандомизированные контролируемые исследования
II-1	Контролируемые испытания без рандомизации
II-2	Когортные исследования или исследования «случай-контроль»
II-3	Эксперименты на основе множественных временных рядов, исследования без контроля
III	Мнения авторитетных специалистов, описательная эпидемиология
Качество доказательной базы	Описание
Высокое	Последующие исследования, скорее всего, не изменят доверия к имеющимся результатам оценки эффективности
Среднее	Последующие исследования, вероятно, изменят наше доверие к имеющимся результатам и, возможно, приведут к переоценке эффективности

Низкое	Последующие исследования, вероятно, изменят наше доверие к имеющимся результатам и, скорее всего, приведут к переоценке эффективности. Любая оценка эффективности неоднозначна
Сила рекомендаций	
Сильные	Среди факторов, влияющих на силу рекомендации, рассматриваются качество доказательной базы, предполагаемое значение для исхода заболевания и издержки
Слабые	Разнообразие в оценках и предпочитаемых методах лечения приводит к неоднозначности рекомендаций. Меньшая степень уверенности, требуются большие материальные и финансовые затраты

1.7 Определение: Хронический гепатит С – заболевание печени, вызванное вирусом гепатита С, длительностью 6 и более месяцев [1]. Поскольку заболевание печени, вызванное ХГС, обычно прогрессирует медленно, серьезные последствия, такие как цирроз или гепатоцеллюлярная карцинома, в детском возрасте встречаются редко [2]. Инфекции, приобретенные в младенчестве/детстве (обычно в результате перинатальной передачи), чаще всего проходят спонтанно, при этом показатели спонтанного излечения колеблются от 20 до 45% [3]. Распространенность хронического гепатита С у детей ниже, чем у взрослых, однако, от 3,5 до 5 миллионов детей во всем мире имеют хроническую инфекцию ВГС [4].

1.8 Классификация

Постановка диагноза базируется на основании [1-14]:

- 1) Вирусологического статуса
- 2) Генотипа вируса: в настоящее время известно 6 различных типов вируса, которые обозначаются цифрами от 1 до 6, а также существует подтипы, обозначаемые буквами; 1 генотип делится на субтипы а и b, на территории Республики Казахстан преимущественно распространены генотипы 1b, 2 и 3
- 3) Биохимической активности: оценка биохимической активности заболевания (минимальной считается активность АЛТ [АСТ] < верхней границы нормы (далее ВГН), слабовыраженной – 1-5 ВГН, умеренной – 5-10 ВГН, выраженной - >10 ВГН);
- 4) Гистологическая активность при проведении биопсии печени
- 5) Стадия заболевания на основании данных непрямой эластометрии/графики или по данным биопсии
- 6) Осложнения

7) Внепеченочные проявления в виде часто встречающихся: криоглобулинемический васкулит, гломерулонефрит и другие.

Классификация морфологическая и по данным непрямой эластометрии печени

Таблица 1. Морфологическая диагностика степени некро-воспалительной активности гепатита

Диагноз гистологический	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
ХГ минимальной активности	A1	0-3	0-3
ХГ слабовыраженной активности	A1	4-5	4-6
ХГ умеренной активности	A2	6-9	7-9
ХГ выраженной активности	A3	10-12	10-15
ХГ выраженной активности с мостовидными некрозами	A3	13-18	16-18

Таблица 2. Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза)

Стадия фиброза	METAVIR*	Knodell (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2	3	3
Много мостовидных фиброзных септ	F3	3	4
Неполный цирроз	F4	4	5
Полностью сформировавшийся цирроз	F4	4	6

Таблица 3. Интерпретация результатов непрямой эластографии печени

Гистологические данные	Результаты непрямой эластометрии печени на аппарате «FibroScan»	
Стадия фиброза по METAVIR	Размах значений, кПа	Диагностическая точность, %
F0	1,5 – 5,8	88,6
F1	5,9 – 7,2	87,2
F2	7,3 – 9,5	93,2
F3	9,6 – 12,4	90,9
F4	Более 12,4	95,5

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ**

Диагностические критерии [1-14]:

Хронический гепатит С протекает бессимптомно или может сопровождаться неспецифическими симптомами:

- усталость
- слабость
- боль в суставах
- гриппоподобные симптомы
- нарушение сна и аппетита
- тошнота
- снижение работоспособности
- метеоризм
- расстройство стула
- тяжесть и распирающие ощущения в правом подреберье
- депрессия
- желтушность кожных покровов, склер (редко)
- потемнение мочи и обесцвечивание кала (редко)
- кожный зуд (редко)
- эпизодические носовые кровотечения
- «синячки» на месте удара
- полиартралгии (редко)
- миалгия
- васкулиты кожи

При сборе эпидемиологического анамнеза следует учитывать принадлежность к группам риска, таким как:

- пациенты после гемотрансфузии;
- пациенты с онкогематологическими заболеваниями;
- пациенты, находящиеся на хроническом гемодиализе;
- пациенты после трансплантации органов и тканей;
- лица с инвазивными (немедицинскими) манипуляциями в анамнезе;
- лица, живущие с ВИЧ и другими парентеральными инфекциями;
- дети, рожденные от HCV-инфицированных матерей;
- лица с измененными функциональными печеночными пробами;
- употребление инъекционных наркотиков у подростков.

Физикальное обследование:

При осмотре может отмечаться:

- иктеричность кожи и склер
- увеличение и уплотнение печени при пальпации (гепатомегалия), в более продвинутых стадиях заболевания и при осложнениях цирроза печени
- увеличение селезенки (спленомегалии)
- асцит
- периферические отеки
- сосудистые звездочки (телеангиоэктазии)
- пальмарная эритема
- расширение вен по ходу пищевода и желудка
- нарушение когнитивных функций
- Осмотр других систем и органов с целью исключения внепеченочных проявлений Хронического вирусного гепатита С – васкулит, гломерулонефрит и другие.

Лабораторные исследования [1-14]:

Общеклинические методы исследования:

- **общий анализ крови** с определением абсолютного и относительного количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита (гемоконцентрация), лейкоцитов, тромбоцитов, с целью выявления цитопении (лейкопении, тромбоцитопении, анемии), а также выявление острофазовых показателей у пациентов с инфекциями при циррозе печени при присоединении или активации бактериальной флоры: лейкоцитоз, «сдвиг формулы влево», повышение СОЭ;
- **общий анализ мочи:** на наличие желчных пигментов.

Биохимические методы исследования:

- определение АЛТ, АСТ (повышение - синдром цитолиза);
- определение ЩФ, ГГТП, общего/прямого/непрямого билирубина (увеличение синдром холестаза);
- определение глюкозы (повышение – исключить сопутствующую патологию);
- определение креатинина, мочевины (повышение - сопутствующая патология почек, развитие осложнений);
- исследование общего холестерина, альбумина (снижение - синдром печеночно-клеточной недостаточности);
- коагулограмма с определением - МНО, ПТИ, ПВ, АЧТВ, фибриногена- для оценки состояния системы гемостаза и коагулопатии.
- определение АФП (альфафетопротеина) (скрининг ГЦК-гепатоцеллюлярной карциномы).
- определение церулоплазмينا, меди в крови, меди в суточной моче (для исключения болезни Вильсона-Коновалова);
- исследование ANA, АМА-M2, IgG, IgM, электрофорез белков в крови, при необходимости расширенный иммуноблотинг в целях исключения аутоиммунных заболеваний печени;
- определение сывороточного железа, ферритина, фолиевой кислоты, витамин В12 в крови (в целях диагностики вида анемии, синдрома вторичной перегрузки железа, гемохроматоза);

Серологические методы ИФА/ИХЛ:

- идентификация маркеров хронического вирусного гепатита С Anti-HCV, HCV core Ag
- идентификация маркеров хронического вирусного гепатита В- ХГВ (HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc total/IgM)
- идентификация маркеров хронического вирусного гепатита Д - ХГД (anti-HDV у носителей HBsAg)
- маркеры ВИЧ –инфекции (anti-HIV),
- маркеры при подозрении на острый вирусный гепатит А - ВГА (anti-HAV) и ВГЕ (anti-HEV)

Полимеразная цепная реакция

- выявление HCV RNA(предпочтительно высокочувствительным качественным и количественным тестированием на анализаторах закрытого типа в режиме реального времени с нижнем уровнем определения вирусной нагрузки 10-15 МЕ/мл), генотипирование HCV RNA.

Инструментальные исследования [1-14]:

- Эзофагогастродуоденоскопия или полипозиционная рентгеноскопия ЖКТ с барием (для оценки варикозно расширенных вен пищевода и наличия сопутствующих заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта);
- Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы, КТ/МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием (оценка изменения контуров, структуры и размера печени, селезенки, наличия образований печени);
- Допплерографическое исследование сосудов печени и селезенки (с целью оценки наличия портальной гипертензии и тромбоза портальной системы);
- Эластография печени (фиброскан) + САР для оценки степени фиброза и доли жира в печени;

Датчик/Проба размера S, инновационный аксессуар, применяется для обследования детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет.

Учитывая специфическую морфологию детей (более суженное межреберье, небольшой размер печени), группа экспертов Echosens разработала эффективное решение (уменьшенный размер датчика, алгоритм, адаптированный для измерения печени небольшого размера и т. д.).

Таблица особенности эластометрии у детей:

Датчик/проба	Исследование	Частота	Глубина измерения	Периметр грудной клетки*
S	Small 1 (S1)	5 MHz	От 15мм до 40 мм	≤ 45cm
	Small (S2)	5 MHz	От 20мм до 50 мм	>45cm до ≤75cm

* на уровне мечевидного отростка

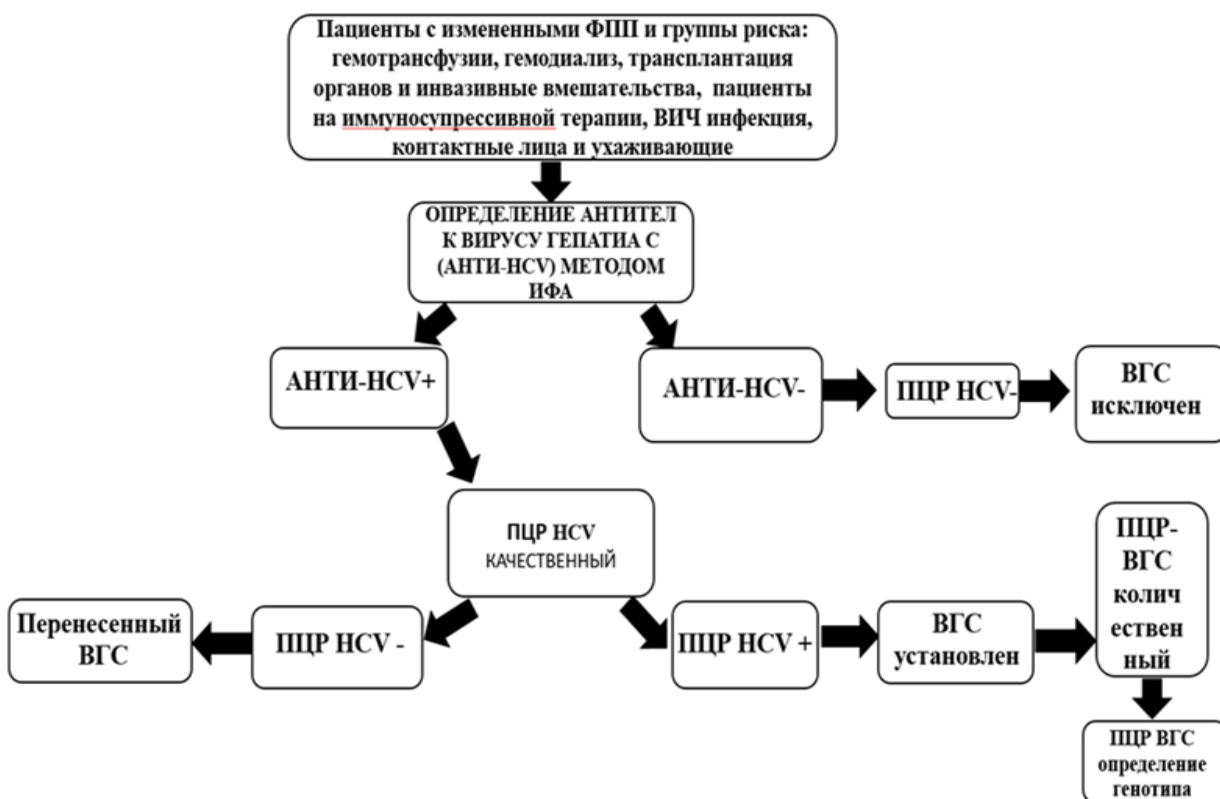
- Пункционная биопсия печени – инвазивный метод оценки морфологических изменений печени у пациентов с ХГС, который позволяет оценить выраженность фибротического процесса и некрвоспалительных изменений, проводится в динамике с целью оценки прогрессирования поражения печени.

Показания для консультации специалистов [1-14]:

- 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 – при показаниях к трансплантации печени;

- консультация гематолога – при снижении показателей периферической крови;
- консультация онколога – при подозрении на гепатоцеллюлярную карциному;
- консультация дерматолога/аллерголога/ревматолога – при наличии кожных/аллергических и аутоиммунных реакций при внепеченочных проявлениях ХГС;
- консультация других специалистов – по показаниям.

2.1 Диагностический алгоритм [1-6, 12-14]:



2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1,6,14]:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза

ХГВ, ХГD	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	HBsAg, anti-HDV, ПЦР (HBV ДНК, HDV РНК)	Отсутствие маркеров вирусных гепатитов В и D, отрицательные результаты молекулярных тестов
Лекарственно-индуцированное повреждение печени	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	Анамнез, ФПП, IgE, тест ППН, генетические исследования, в сложных случаях биопсия (LBx)	Отсутствие связи с приемом причинного препарата, отрицательные результаты аллерготестов и генетических исследований
ОВГ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	anti-HAV IgM, HBsAg, HBeAg, anti-HBeIgM, anti-HDV IgM, anti-HCV, anti-HEV IgM, ПЦР (HBV ДНК), ПЦР (HCV РНК)	Отсутствие маркеров вирусных гепатитов, отрицательные результаты ПЦР, либо положительные результаты серологических и/или молекулярных тестов при длительности инфекции менее 6 месяцев
ХГ при наследственных заболеваниях обменного характера: гепатолентикулярная дегенерация- б-нь Вильсона Коновалова, б-нь Нимана-Пика, Гоше, дефицит-альфа-1-антитрипсина, гликогенозы, гемохроматоз	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита.	Биохимический анализ крови, коагулограмм, ИФА, ПЦР, генетическое исследование, КТ, биопсия (LBx)	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%). Б-нь Вильсона-Коновалова - наследственное нарушение обмена меди, проявляется

		<p>чаще в возрасте с 5 до 25 лет, неврологическими и 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. Болезнь Нимана –Пика это накопление липидов в различных органах, проявляется гепатоспленомегалией и прогрессирующим поражением нервной системы. При этом дети не переживают раннего детского периода.</p>
--	--	--

			<p>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. 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>
<p>ХГ, вызванный вирусами - цитомегаловирусом, вирусом краснухи, ВПГ 1,2,6 типов, ЭПБ, парвовирусом В19</p>	<p>Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита. Это чаще врожденные, реже приобретенные инфекции, при их генерализации может быть паренхиматозное</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>

	поражение печени		
АИГ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	ANA, ASMA, AAA, LKM-1, SLA/LP, anti-LC, IgG, гамма-глобулины	Отсутствие аутоантител, гипергаммаглобулинемии, характерной гистологической картины, сопутствующих аутоиммунных заболеваний

Дополнительные исследования:

- **Пункционная биопсия печени** – инвазивный метод оценки морфологических изменений печени у детей с ХГС, который позволяет оценить выраженность фибротического процесса и некрвоспалительных изменений, проводится в динамике с целью оценки прогрессирования поражения печени.

Бактериологические методы исследования:

- посев крови на стерильность и гемокультуру (по показаниям-при подозрении на сепсис);

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1-13]:

3.1 Немедикаментозное лечение:

Охранительный режим, соблюдение принципов рационального питания, исключение приемов гепатотоксических лекарственных средств в том числе и БАДов, при необходимости изменение тактики лечения по основному заболеванию по усмотрению лечащего врача ПМСП, при необходимости консультация гастроэнтеролога/гепатолога.

3.2 Медикаментозное лечение [1,2,4,6-9]:

Противовирусные препараты прямого действия - рекомендуется лечение по одобренной схеме для всех детей и подростков с ХГС-инфекцией в возрасте ≥ 3 лет при верификации диагноза, поскольку они получают пользу от противовирусной терапии независимо от тяжести заболевания.

Цель проведения ПВТ: предупреждение внепеченочных поражений HCV – инфекций, улучшение качества жизни и предупреждения инвалидности;

Безотлагательное лечение рекомендуется детям при ХГС с наличием внепеченочных проявлений, таких как:

- криоглобулинемия, сыпь и гломерулонефрит

- значительный фиброз или цирроз (по шкале METAVIR F2, F3 или F4), включая компенсированный цирроз (Child-Pugh A) и декомпенсированный (Child-Pugh B или C) ЦП
- клинически значимые внепеченочные проявления (симптоматический васкулит, ассоциированный со связанной вирусным гепатитом С криоглобулинемией, со связанной с иммунными комплексами ХГС нефропатией и не-Ходжкинской В-клеточной лимфомой)
- рецидив ХГС после трансплантации печени, почек и других органных трансплантаций
- риск стремительного развития заболевания печени из-за сопутствующих заболеваний (реципиентов других органов – не печени или стволовых клеток, коинфекция ХГВ, диабет)
- риск передачи ХГС (гемодиализные пациенты, пациенты, получающие частые гемотрансфузии).
- **Комбинация глекапревир/пибрентасвир** рекомендуется в качестве препаратов первого выбора для лечения ВГС у детей и подростков принимая во внимание пангенотипическую активность, безопасность и эффективность. Не рекомендуется одновременное назначение карбамазепина, схем, содержащих эфавиренц, и зверобоя, поскольку эти соединения могут снижать концентрацию глекапревира и пибрентасвира.
 - **Комбинация софосбувир/велпатасвир** у детей при ВГС рекомендуется при всех генотипах ВГС
 - **Комбинация ледипасвир/софосбувир** у детей при ВГС рекомендуется при первом генотипе ВГС.

Примечание:

- ПВТ ВГС назначается детям при подписании информированного согласия его законным представителем по показаниям
- лечащему врачу следует проводить клинико-лабораторный мониторинг за возможным побочным эффектом

Дети и подростки без цирроза или с компенсированным циррозом печени, ранее не получавшие лечение или получавшие интерферон [6]:	
РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СХЕМЫ	ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ
Комбинация глекапревира/пибрентасвира (дозировка по весу; см. Таблицу 3) для детей в возрасте ≥ 3 лет с любым генотипом ¹	8 недель
Комбинация софосбувира/велпатасвира (дозировка по весу; см. Таблицу 2) для детей ≥ 3 лет с любым генотипом	12 недель

Комбинация ледипасвир/софосбувир (дозировка по весу; см. Таблицу 1) для детей в возрасте ≥ 3 лет с генотипом 1a, 4, 5 или 6	12 недель
1 Более длительная терапия (например, 16 недель) может потребоваться для пациентов с генотипом 3, получавшим интерферон.	

Таблица 1. Дозировка глекапревира/пибрентасвира в зависимости от веса для детей в возрасте ≥ 3 лет [6]:

Масса тела	Однократная суточная доза лекапревира/пибрентасвира
<20 кг	150 мг/60 мг
≥ 20 кг до <30 кг	200 мг/80 мг
≥ 30 кг до <45 кг	250 мг/100 мг
45 кг и больше или 12 лет и старше	300 мг/120 мг/день

Таблица 2. Дозирование комбинации софосбувир/велпатасвир с фиксированной дозой в зависимости от веса у детей в возрасте ≥ 3 лет [6]:

Масса тела	Однократная суточная доза офосбувира/велпатасвира
< 17 кг	150 мг/37,5 мг
17 - < 30 кг	200 мг/50 мг
≥ 30 кг	400 мг/100 мг

Таблица 3. Дозировка ледипасвира/софосбувира в зависимости от веса для детей в возрасте ≥ 3 лет [6]:

Масса тела	Разовая суточная доза ледипасвира/софосбувира
<17 кг	33,75 мг/150 мг

от 17 до <35 кг	45 мг/200 мг
≥35 кг	90 мг/400 мг в день

После ПВТ проводится контрольное обследование для определения достижения элиминации вируса гепатита С:

- анализ крови на ПЦР на гепатит С качественный (нижний лимит 5-10 МЕ/мл)
- определение АЛТ;
- непрямая эластометрия печени или УЗИ брюшной полости
- пункционная биопсия печени по показаниям;

Исходы ПВТ:

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

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения)[5-9]:

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A/ Ненуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B Код АТХ J05AX65	Комбинация ледипасвир/софосбувир	Дозы в зависимости от массы тела ребенка и возраста (см Таблица-1) 1 раз в сутки внутри во время еды или независимо от приема пищи	I, B
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5B/Ингибитор NS5A Код АТХ J05AX15	Комбинация Софосбувир Велпатасвир	Дозы в зависимости от массы тела ребенка и возраста (см Таблица-2) внутри 1 раз в сутки во время еды или независимо от приема пищи	I, B

Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A / Ингибитор протеазы NS3/4A Код АТХ J05AX68	Комбинация Элбасвир / Гразопревир	Дозы в зависимости от массы тела ребенка и возраста (см Таблица-3) внутри 1 раз в сутки независимо от приема пищи	I, B
--	-----------------------------------	--	------

NB! Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

NB! Дети, имеющие в анамнезе перенесенный гепатит В, в том числе успешно пролеченные пегилированными интерферонами, должны быть мониторированы на реактивацию гепатита В во время лечения ХГС [Ia, B], проведением анализа крови на ПЦР на гепатит В (качественный, количественный), а также определением количественного теста на HbsAg.

NB! Некоторые лекарственные препараты (такие, как карбамазепин, эвафиренц, настойка зверобоя, биологические активные добавки, не сертифицированные нетрадиционные лекарства), при взаимодействии с прямыми противовирусными препаратами могут влиять на их противовирусную эффективность (снижать эффект). Об этом должны быть информированы получающие ПВТ дети и их родители/опекуны.

3.3 Хирургическое вмешательство: при необходимости биопсия печени.

Детям с ХГС проведение биопсии печени лапароскопическим методом не рекомендуется, так как инвазивное вмешательство влечет за собой риски кровотечения, гематомы и др. Биопсия печени должна быть резервным методом диагностики, при выполнении которой меняется тактика лечения врача.

Для уточнения степени фиброза необходимо опираться на неинвазивные методы диагностики: непрямая эластометрия печени, ультразвуковое обследование печени и перипортальной зоны, компьютерная томография и магниторезонансная томография.

3.4 Дальнейшее ведение детей с хроническим вирусным гепатитом С, достигнувших УВО [14]:

- Родителей или опекунов пациентов необходимо проинформировать о риске повторного инфицирования в целях его снижения и, возможности реактивации неактивного или перенесенного (при наличии Anti-HBcor IgG) гепатита В (B1);
- Пациентам, не относящимся к группе риска повторного инфицирования, без исходного тяжелого фиброза/ЦП (F0-F2 по шкале METAVIR) с нормальным уровнем АЛТ, достигшим УВО 12-24, последующее наблюдение не требуется (A1);

- Пациенты с исходным тяжелым фиброзом (F3) и ЦП, достигшие УВО, должны проходить скрининг на ГЦК (УЗИ и АФП) не реже, чем каждые 6 месяцев (A1);
- У пациентов с ЦП обязательно обследование на наличие варикозного расширения вен пищевода и желудка, если оно обнаруживалось до лечения (A1);
- Ведение пациентов, достигших УВО, с осложнениями ЦП осуществляется согласно соответствующему протоколу;
- Пациенты из групп риска, достигшие УВО, нуждаются в скрининге каждые 6 месяцев на наличие HCV RNA методом ПЦР ввиду возможности реинфекции (B2).

3.5 Индикаторы эффективности лечения[1-6, 12-14]:

- Достижение элиминации вируса подтвержденный УВО;
- Нормализация лабораторных показателей (печеночных проб: нормализация АЛТ и АСТ);
- Улучшение степени фиброза методом непрямой эластометрии печени или проведением УЗИ брюшной полости, улучшение гистологической картины при проведении пункционной биопсии печени;

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- Проведение пункционной биопсии печени при наличии показаний;
- Выраженная активность заболевания;
- Декомпенсация заболевания печени (включая осложнения ЦП);
- Побочные явления в результате ПВТ;

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- У детей до 5 лет – общие признаки опасности (не может пить, рвота после каждого приема пищи и питья, судороги в анамнезе, летаргичен или без сознания).
- Проявления осложнений ЦП (кровотечения, желтуха, асцит, ОПП, абдоминально-болевой синдром, печеночная энцефалопатия, гепатопульмональный синдром и другие осложнения ЦП).

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Немедикаментозное лечение:

Охранительный режим, соблюдение принципов рационального питания, исключение приемов гепатотоксических лекарственных средств, в том числе и БАДов.

5.2 Медикаментозное лечение:

Лечение противовирусными препаратами прямого действия по одобренной схеме рекомендуется для всех детей и подростков с ХГС-инфекцией в возрасте ≥ 3 лет, поскольку они получают пользу от противовирусной терапии независимо от тяжести заболевания.

- Безотлагательное лечение у детей с наличием внепеченочных проявлений, таких как криоглобулинемия, сыпь и гломерулонефрит, а также у пациентов со значительным фиброзом или циррозом (по шкале METAVIR F2, F3 или F4), включая компенсированный цирроз (Child-Pugh A) и декомпенсированный (Child-Pugh B или C) ЦП, у пациентов с клинически значимыми внепеченочными проявлениями (симптоматический васкулит, ассоциированный со связанной вирусным гепатитом С криоглобулинемией, со связанной с иммунными комплексами ХГС нефропатией и не-Ходжкинской В-клеточной лимфомой), у пациентов с рецидивом ХГС после трансплантации печени, почек и других органных трансплантаций, у пациентов с риском стремительного развития заболевания печени из-за сопутствующих заболеваний (реципиентов других органов – не печени или стволовых клеток, коинфекция ХГВ, диабет), у лиц с риском передачи ХГС (гемодиализных пациентов, пациентов получающих частые гемотрансфузии).
- Учитывая пангенотипическую активность, безопасность и эффективность, глекапревир/пибрентасвир рекомендуется в качестве препаратов первого выбора для лечения ВГС у детей и подростков. Не рекомендуется одновременное назначение карбамазепина, схем, содержащих эфавиренц, и зверобоя, поскольку эти соединения могут снижать концентрацию глекапревира и пибрентасвира.

Дети и подростки без цирроза или с компенсированным циррозом печени, ранее не получавшие лечение или получавшие интерферон [6]:	
РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СХЕМЫ	ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ
Комбинация глекапревира/пибрентасвира (дозировка по весу; см. Таблицу 3) для детей в возрасте ≥ 3 лет с любым генотипом ¹	8 недель
Комбинация софосбувира/велпатасвира (дозировка по весу; см. Таблицу 2) для детей ≥ 3 лет с любым генотипом	12 недель
Комбинация ледипасвир/софосбувир (дозировка по весу; см. Таблицу 1) для детей в возрасте ≥ 3 лет с генотипом 1a, 4, 5 или 6	12 недель
¹ Более длительная терапия (например, 16 недель) может потребоваться для пациентов с генотипом 3, получавшим интерферон.	

Таблица 1. Дозировка глекапревира/пибрентасвира в зависимости от веса для детей в возрасте ≥ 3 лет [6]:

Масса тела	Однократная суточная доза лекапревира/пибрентасвира
<20 кг	150 мг/60 мг
≥20 кг до <30 кг	200 мг/80 мг
≥30 кг до <45 кг	250 мг/100 мг
45 кг и больше или 12 лет и старше	300 мг/120 мг/день

Таблица 2. Дозирование комбинации софосбувир/велпатасвир с фиксированной дозой в зависимости от веса у детей в возрасте ≥ 3 лет [6]:

Масса тела	Однократная суточная доза офосбувира/велпатасвира
< 17 кг	150 мг/37,5 мг
17 - < 30 кг	200 мг/50 мг
≥ 30 кг	400 мг/100 мг

Таблица 3. Дозировка ледипасвира/софосбувира в зависимости от веса для детей в возрасте ≥3 лет [6]:

Масса тела	Разовая суточная доза ледипасвира/софосбувира
<17 кг	33,75 мг/150 мг
от 17 до <35 кг	45 мг/200 мг
≥35 кг	90 мг/400 мг в день

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) [5-9]:

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A/ Ненуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B Код АТХ J05AX65	Комбинация ледипасвир/софосбувир	Дозы в зависимости от массы тела ребенка и возраста (см Таблица-1) 1 раз в сутки внутрь во время еды или независимо от приема пищи	I, B
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5B/Ингибитор NS5A Код АТХ J05AX15	Комбинация Софосбувир Велпатасвир	Дозы в зависимости от массы тела ребенка и возраста (см Таблица-2) внутри 1 раз в сутки во время еды или независимо от приема пищи	I, B
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A / Ингибитор протеазы NS3/4A Код АТХ J05AX68	Комбинация Элбасвир Гразопревир	Дозы в зависимости от массы тела ребенка и возраста (см Таблица-3) внутри 1 раз в сутки независимо от приема пищи	I, B

5.3 Хирургическое вмешательство: Хирургические вмешательства показаны только при осложнениях цирроза печени в исходе гепатита С у детей. Показания и противопоказания к данным вмешательствам с техниками выполнения в соответствующих клинических протоколах.

при необходимости биопсия печени.

Детям с ХГС проведение биопсии печени лапароскопическим методом не рекомендуется, так как инвазивное вмешательство влечет за собой риски кровотечения, гематомы и др. Биопсия печени должна быть резервным методом диагностики, при выполнении которой меняется тактика лечения врача.

Для уточнения степени фиброза необходимо опираться на неинвазивные методы диагностики: непрямая эластометрия печени, ультразвуковое обследование печени и перипортальной зоны, компьютерная томография и магниторезонансная томография.

5.4 Дальнейшее ведение:

- Родителей или опекунов пациентов необходимо проинформировать о риске повторного инфицирования в целях его снижения и, возможности реактивации неактивного или перенесенного (при наличии Anti-HBcor IgG) гепатита В (В1);
- Пациентам, не относящимся к группе риска повторного инфицирования, без исходного тяжелого фиброза/ЦП (F0-F2 по шкале METAVIR) с нормальным уровнем АЛТ, достигшим УВО 12-24, последующее наблюдение не требуется (А1);
- Пациенты с исходным тяжелым фиброзом (F3) и ЦП, достигшие УВО, должны проходить скрининг на ГЦК (УЗИ и АФП) не реже, чем каждые 6 месяцев (А1);
- У пациентов с ЦП обязательно обследование на наличие варикозного расширения вен пищевода и желудка, если оно обнаруживалось до лечения (А1);
- Ведение пациентов, достигших УВО, с осложнениями ЦП осуществляется согласно соответствующему протоколу;
- Пациенты из групп риска, достигшие УВО, нуждаются в скрининге каждые 6 месяцев на наличие HCV RNA методом ПЦР ввиду возможности реинфекции (В2).

6. Индикаторы эффективности лечения:

- Достижение элиминации вируса подтвержденный УВО;
- Нормализация лабораторных показателей (печеночных проб: нормализация АЛТ и АСТ);
- Улучшение степени фиброза методом непрямой эластометрии печени или проведением УЗИ брюшной полости, улучшение гистологической картины при проведении пункционной биопсии печени.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Ашимханова Айымкуль Абадуллаевна - MD, Msc, вице-президент ассоциации гепатологов/ гастроэнтерологов и трансплантологов «GHTG» по детской гепатологии, гастроэнтеролог/гепатолог, Школа Медицины НУ, врач гастроэнтеролог/гепатолог КФ «University Medical Center», город Астана.
- 2) Сатликова Наталья Владимировна - врач гастроэнтеролог/гепатолог КФ «University Medical Center», ответственный секретарь ассоциации GHTG, г Астана
- 3) Кыздарбеков Аскар Мырзахметович - руководитель Гепатологического центра Жамбылской области, вице-президент ассоциации гепатологов/ гастроэнтерологов и трансплантологов «GHTG», г Тараз
- 4) Кошеров Бахыт Нургалиевна – доктор медицинских наук, профессор детских инфекционных болезней НАО МУА
- 5) Куттыкожанова Галя Габдуллаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекционных болезней НАО «КазНМУ», г Алматы

6) Эфендиев Имдат Мусаевич, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней НАО Медицинский Университет Семей, кандидат медицинских наук, г. Семей

7) Жумагалиева Галина Даутовна, кандидат медицинских наук, руководитель курса детских инфекционных болезней Западно-Казахстанского государственного медицинского университета им М.Оспанова, г. Актобе

8) Калиаскарова Кульпаш Сагындыковна – главный внештатный гепатолог МЗ РК, доктор медицинских наук, профессор Национального научного онкологического центра, г. Астана.

9) Макалкина Лариса Геннадьевна, PhD, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии МУА Астана, главный внештатный клинический фармаколог МЗ РК.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: Нет

7.3 Рецензенты:

1. Башева Динагуль Аяпбековна, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней МУА Астана, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный детский инфекционист Министерства здравоохранения МЗ РК

2. Морозов Вячеслав Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, Директор Клиники Гепатологии, г Самара, Россия.

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов лечения с уровнем доказательности для детей с ВГС.

7.5 Список использованной литературы:

1) Indolfi, G., et al., *Hepatitis C virus infection in children and adolescents*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019. **4**: p. 477-487.

2) Tovo, P.A., L.J. Pembrey, and M.L. Newell, *Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection*. European Paediatric Hepatitis C Virus Infection. J Infect Dis, 2000. **181**(2): p. 419-24.

3) Matsuoka, S., et al., *Serologic, virologic, and histologic characteristics of chronic phase hepatitis C virus disease in children infected by transfusion*. Pediatrics, 1994. **94**(6 Pt 1): p. 919-22.

4) Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko GM, et al. *Hepatitis C virus infection in children and adolescents*. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019; 4:477-487.

5) Jonas MM, Squires RH, Rhee S, et al. *Pharmacokinetics, safety, and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adolescents with chronic hepatitis C virus: part 1 of the DORA study*. Hepatology. 2019; [Epub ahead of print].

6) Протокол от января 2022 года обновленный гайдлайн по ВГС Американской Ассоциации Печени https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSА_HCVGuidance_October_05_2021.pdf

- 7) Brown RS, Buti M, Rodrigues L, et al. Efficacy and safety of 8-week glecaprevir/pibrentasvir in treatment-naive patients with chronic hepatitis c virus genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 infection and compensated cirrhosis: EXPEDITION-8 complete results [abstract LP9]. Presented at Liver Meeting, 2019; November 8-12. Boston, Massachusetts; 2019.
- 8) Jonas MM, Romero R, Sokal EM, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in pediatric patients 6 to <18 years old with chronic hepatitis C infection [abstract 748]. The Liver Meeting. Boston, Massachusetts; 2019.
- 9) Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF, et al. Ledipasvir-sofosbuvir for 12 weeks in children 3 to <6 years old with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2019;DOI 10.1002/hep.30830 [Epub ahead of print].
- 10) Mizuochi T, Takano T, Yanagi T, et al. Epidemiologic features of 348 children with hepatitis C virus infection over a 30-year period: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol*. 2018; 53:419-426.
- 11) Greenway E, Haines A, Ling SC, et al. Cost-utility analysis of treatment of chronic paediatric hepatitis C with new direct-acting antivirals [abstract 1619]. The Liver Meeting 2019. Boston, Massachusetts; 2019.
- 12) Nielsen J, Christensen VB, Borgwardt L, Rasmussen A, Ostrup O, Kjaer MS. Prognostic molecular markers in pediatric liver disease - Are there any?. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;(1865):577-586.
- 13) Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):765-773.
- 14) Протокол диагностики и лечения Хронического вирусного гепатита С у взрослых (2020 года).