

Міністерство охорони здоров'я України

# УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ ІЗ ХРОНІЧНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ С

Наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013

Київ – 2013

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я України

Від 29.01.2013 р. №59

## Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

ANA	антинуклеарні антитіла
HBsAg	поверхневий антиген вірусу гепатиту В
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АСТ	аспартатамінотрансфераза
Анти -HBsAg	антитіла до серцевинного антигену вірусу гепатиту В
Анти-HAV	антитіла до вірусу гепатиту А
Анти-ВГС,	антитіла до вірусу гепатиту С
АТПО	антитіла до тиреопероксидази
АТТГ	антитіла до тиреоглобуліну
БВВ	безпосередня вірусологічна відповідь
ВГС	вірусний гепатит С
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ГГТП	гаммаглутамілтрансфераза
ГЦК	гепатоцелюлярна карцинома
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ	електрокардіографія
ІА	індекс гістологічної активності
ІФА	імуноферментний аналіз
ІФН	інтерферон
КТ	комп'ютерна томографія
ЛФ	лужна фосфатаза
МКХ-10	міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду
МРТ	магнітно-резонансна томографія
Пер-ІФН	пегельований інтерферон
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПТІ	протромбіновий індекс
РНК	рибонуклеїнова кислота
РВВ	рання вірусологічна відповідь
СВВ	стійка вірусологічна відповідь
ТТГ	тиреотропний гормон
УЗД	ультразвукове дослідження
ФЕГДС	фіброезофагогастроудоденоскопія
ХГС	хронічний вірусний гепатит С
ШВВ	швидка вірусологічна відповідь

## А. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

**А. 1** **Діагноз:** Хронічний вірусний гепатит С

**А. 2** **Шифр згідно МКБ-10: В 18.2 – хронічний вірусний гепатит С**

**А. 3** Потенційні користувачі: дитячі гастроентерологи, лікарі-педіатри, лікарі загальної практики-сімейної медицини, організатори охорони здоров'я

**А. 4** Мета протоколу: стандартизувати медичну допомогу дітям із хронічним вірусним гепатитом С.

**А. 5** Дата складання – 2012 р.

**А. 6** Дата планового перегляду протоколу – 2017 р.

## Б. Епідеміологія та діагностичні критерії:

Хронічний вірусний гепатит С – дифузне запальне захворювання печінки викликане вірусом гепатиту С тривалістю більше, ніж 6 місяців. Розповсюдженість хронічних гепатитів серед дитячого населення України сьогодні складає 0,25%.

### Клінічні терміни для опису ВГС-інфекції в залежності від інтерпретації тестів та діагностичні критерії.

Диференціальний діагноз гострого та хронічного гепатиту С на клінічній картині хвороби (наявність симптомів жовтяниці та цитолізу), даних анамнезу про епізоди та тривалість підвищення рівня АЛТ.

Після недавнього інфікування РНК ВГС, за звичай, визначається в сироватці до появи антитіл, РНК-вірусу може бути виявлена вже через 2 тижні після інфікування, тоді як анти-ВГС досягають титрів, що визначаються, тільки через 8–12 неділів. Ці два маркери ВГС-інфекції можуть бути присутніми в різних комбінаціях, що потребує ретельного аналізу для їх інтерпретації.

1) *Гострий чи хронічний вірусний гепатит С залежно від клінічного контексту – анти-ВГС позитив і РНК ВГС позитив*

Виявлення як анти-ВГС, так і РНК ВГС у пацієнта з нещодавнім підвищенням рівня АЛТ може бути як проявом гострого вірусного гепатиту С, якщо є інформація про ризик інфікування нещодавно, загострення ХГС чи гострого гепатиту іншої етіології у пацієнта з ХГС.

2) Одуjuanня від вірусного гепатиту С; гострий гепатит С у період низької віремії – анти-ВГС позитив і РНК ВГС негатив.

Виявлення анти-ВГС при негативному тесті на РНК ВГС може бути проявом гострого гепатиту С у період тимчасового кліренсу РНК ВГС, псевдопозитивного результату одного з тестів чи, що більш ймовірно, одужання від вірусного гепатиту С. Для підтвердження одужання від ВГС рекомендується проведення повторного дослідження РНК ВГС через 4–6 місяців.

3) Ранній гострий вірусний гепатит С; хронічний вірусний гепатит С у пацієнта з імуносупресією; псевдопозитивний тест на РНК ВГС – анти-ВГС негатив і РНК ВГС позитив.

Негативний тест на анти-ВГС при наявності РНК ВГС свідчить про ранню стадію гострої ВГС-інфекції, що передуює появі антитіл чи є свідченням ХГС у імуносупресованого пацієнта або є псевдопозитивним результатом. Для уточнення ситуації необхідно провести повторне дослідження на анти-ВГС і РНК ВГС через 4–6 місяців.

4) Відсутність ВГС-інфекції – анти-ВГС негатив і РНК ВГС негатив.

Підвищення АЛТ при відсутності будь-яких маркерів ВГС-інфекції виключають діагноз ГГС чи ХГС. Таким хворим проводиться повторне тестування на наявність анти- через 4–6 для остаточного виключення ВГС-інфекції як етіологічного фактору.

#### Основні біохімічні синдроми:

- синдром цитолізу – підвищення рівнів АЛТта АсАТ;
- імунно-запальний – підвищення рівня  $\gamma$ -глобулінів, тимолової проби, ШОЕ;
- печінково-клітинної недостатності – зниження рівня загального білка та альбумінів, холестерину, протромбіну, сечовини;
- синдром холестазу – гіпербілірубінемія, підвищення активності лужної фосфатази, гамаглутамілтрансфертидази.

## Б. 2 ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
<b>Б. 2. 1 Амбулаторний етап</b>		
Дітям із підозрою на ВГС необхідно проводити скринінгове обстеження	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості А)	Обстеження та спостереження лікарем – дитячим гастроентерологом, педіатром, чи дитячим інфекціоністом.
Обстеження пацієнтів із підозрою на ВГС здійснюється амбулаторно та стаціонарно	Діагноз ВГС встановлюється лікарем згідно класифікаційних критеріїв	Забезпечення своєчасного встановлення діагнозу ВГС.
<b>Б. 2. 1 Стаціонарний етап</b>		
Усі хворі на ВГС госпіталізуються в стаціонар	Направлення на госпіталізацію здійснюється лікарем	Лікування ХГС у дітей повинно проводитися у спеціалізованих медичних закладах (центрах), медичним персоналом, який має досвід лікування даної патології.
Тривалість стаціонарного лікування	Підтверджується даними клінічної практики та кафедри дитячої гастроентерології та нутріціології ХМАПО	Обмежуються строками досягнення клінічної ефективності терапії.
<b>Б. 2.3 Діагностика</b>		
Встановлення діагнозу дітям із підозрою на ВГС	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості А)	Для діагностики ВГС-інфекції використовуються 2 класи лабораторних методів: Серологічні методи, які базуються на виявленні специфічних антитіл до вірусу гепатиту С (анти-ВГС) і молекулярно-біологічні методи – виявлення нуклеїнової кислоти вірусу (ПЛР). Виявлення РНК ВГС та спектр антитіл не є критерієм для оцінки тяжкості захворювання чи його прогнозу. Тести, які базуються на виявленні анти-ВГС, використовуються в основному для скринінгу ВГС-інфекції. Специфічність сучасних тест-систем ІФА для виявлення анти-ВГС висока >99%. Ймовірність отримання псевдопозитивних результатів зростає при проведенні дослідження в популяції з низькою поширеністю гепатиту С та можливе при обстеженні пацієнтів із тяжкою імуносупресією (ВІЛ-інфіковані, реципієнти трансплантатів внутрішніх органів, пацієнти з гіпо- чи агамаглобулінемією, або ті, що знаходяться на гемодіалізі). У випадку виявлення антитіл до ВГС необхідно провести визначення РНК ВГС методом ПЛР для підтвердження або виключення активної реплікації ВГС: – для встановлення діагнозу достатньо якісного аналізу; – кількісний аналіз (визначення вірусного навантаження ВГС) має значення у випадку вирішення питання щодо призначення противірусного лікування ВГС-інфекції та моніторингу його ефективності. Сьогодні відомо про існування 6 генотипів ВГС. Дослідження генотипу вірусу є необхідним для визначення оптимальної схеми лікування та прогнозу відповіді на противірусну терапію. В Україні найбільш поширеними є: генотип 1 (підтипи 1a і 1b), рідше зустрічаються генотипи 2 і 3, менш поширені генотипи 4-6.

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Дітям, що народилися від матерів із ВГС-інфекцією (клас I, рівень B) необхідно проводити обстеження	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Praktical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Перше обстеження проводиться у віці 6 місяців за показниками біохімії крові (АЛТ, АСТ).</li> <li>– При нормальних показниках біохімії крові друге обстеження проводиться в 12 місяців на визначення АЛТ, АСТ та анти-ВГС.</li> <li>– При збереженні нормальних показників біохімії крові та відсутності анти-ВГС робиться висновок, що дитина здорова.</li> <li>– У випадках, коли показники АЛТ, АСТ у межах норми, але виявляються, анти-ВГС, третє обстеження проводять у 18 місяців на АЛТ, АСТ, анти-ВГС та РНК ВГС.</li> <li>– Тільки при повторному виявленні анти-ВГС та РНК ВГС може бути діагностований ВГС.</li> <li>– При змінених показниках АЛТ, АСТ при першому обстеженні необхідно додатково визначити анти-ВГС та РНК ВГС.</li> <li>– Якщо необхідна більш рання діагностика (підвищені АЛТ, АСТ), визначення РНК ВГС може бути проведене у віці 2 місяців, але чутливість тесту в цьому віці низька і при відсутності результату, він має бути зроблений повторно у віці 6 місяців.</li> <li>– Діагноз ВГС у дитини може бути встановлений при наявності РНК ВГС у віці старше 2 місяців при діагностиці, що проведена дворазово з інтервалом 2-3 місяці.</li> </ul>
До обов'язкових додаткових інструментальних методів діагностики ХВГ відноситься ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Praktical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості C)	При його проведенні необхідно визначити розміри печінки, селезінки й оцінити їх акустичну щільність, структуру паренхіми, стан жовчних протоків і судин печінки, підшлункової залози, зміни якої у хворих на ХВГ нерідко можуть бути навіть більш вираженими, ніж у печінці. Ультразвукова діагностика, особливо при поєднанні з доплерографією, дозволяє: <ul style="list-style-type: none"> <li>• запідозрити вірусне чи автоімунне ураження печінки шляхом оцінки ехоструктурних змін органу та характеру кровотоку в портальній та печінкових венах. Використання високочастотного сканування в дитячому віці може слугувати додатковим критерієм для оцінки ступеня фіброзу;</li> <li>• виявити ознаки ЦП (нерівність, хвилеподібність контурів, ущільнення й потовщення капсули, збільшення переважно лівої долі, значно підвищена акустична щільність органу, дифузна або вузликподібна неоднорідність, нечіткість структури, значне розширення, ущільнення та потовщення стінок портальної вени та її внутрішньо печінкових гілок, наявність портальних анастомозів, суттєве зменшення показників портального кровотоку, збільшення селезінки та розширення селезінкової вени);</li> <li>• виявити стеатоз печінки (гіперехогенність, „розмитість”, але однорідність структури печінки без посилення ехосигналів вздовж портальних трактів без змін портальних судин (судинний малюнок збіднений) й кровотоку в них;</li> <li>• ГЦК (поодинокі чи множинні вогнищеві утворення, неоднорідні, як підвищеної, так і зменшеної ехогенності, особливо у центрі (знижений кровоток) та на периферії, де може виявлятися підвищена васкуляризація).</li> </ul>
До обов'язкових додаткових інструментальних методів діагностики ХВГ відноситься ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Praktical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості B)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ФЕГДС (дозволяє оцінити стан вен слизової оболонки стравоходу і шлунку для своєчасної діагностики портальної гіпертензії),</li> <li>• радіоізотопна сцинтиграфія з Tc 99,</li> <li>• КТ (обов'язково із контрастуванням) або МРТ (при підозрі на вогнищеві зміни в печінці).</li> </ul>
Посиндромний біохімічний підхід, прийнятий у сучасній гематології дозволяє оцінити функціональний стан печінки та активність запального процесу у дітей із ХГ як прояв тяжкості перебігу захворювання	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Praktical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості B)	Тяжкість хронічного гепатиту визначається ступенем його активності. Найінформативнішим показником для оцінки активності у дітей з ХГС є рівень трансаміназ. Саме ступінь підвищення АЛТ покладений в основу оцінки активності процесу в печінці: мінімальна активність - підвищення трансаміназ до 1,5-2 норм, низька – до 3-5 норм, помірна – підвищення трансаміназ до 9 норм, висока – вище 9 норм.
Стадія хронічного гепатиту визначається ступенем виразності фіброзу печінки	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Praktical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості B)	Найбільш поширена сьогодні є система оцінки гістологічної активності та стадії фіброзу печінки по шкалі METAVIR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ступінь активності</li> <li>A0 – немає активності</li> <li>A1 – низька активність</li> <li>A2 – помірна активність</li> <li>A3 – висока активність</li> <li>• Ступінь фіброзу</li> <li>F0 - Фіброз відсутній</li> <li>F1 - Слабкий</li> <li>F2 - Помірний</li> <li>F3 - Важкий</li> <li>F4 – Цироз</li> </ul>

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Противірусна терапія є основним методом лікування ХГС у дітей	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Praktikal guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості В)	Показання до противірусної терапії ВГС у дітей: - наявність маркерів реплікації вірусу (РНК ВГС); - виразний фіброз ( $\geq F2$ по METAVIR) та наявність некрозапальних змін у тканині печінці незалежно від рівня трансаміназ. У таких випадках призначення лікування є обов'язковим; - відсутність аутоімунних, неврологічних, психічних захворювань та некомпенсованих хвороб внутрішніх органів. У випадку, коли виникають обґрунтовані підозри щодо наявності у пацієнта гострого гепатиту С (епідеміологічні дані, підвищений рівень АЛТ, відсутність анти-ВГС IgG при позитивному РНК ВГС та анти-ВГС IgM) доцільним є утриматися від призначення противірусної терапії та забезпечити динамічне спостереження за хворим протягом 6 міс. На рішення про вибір тактики лікування впливають генотип вірусу, рівень ВН ВГС. Режимні заходи для хворих на хронічний вірусний гепатит С: - охоронний режим; - корекція відповідно до супутньої патології шлунково-кишкового тракту; - обмеження прийому медикаментів; - усунення факторів, які можуть провокувати загострення хронічних гепатитів (інсоляція, вакцинація, контакт із токсичними речовинами); - медикаментозна терапія відповідно генотипу вірусу, активності та стадії захворювання.
Мета лікування ХГС	Теж саме	Досягнення елімінації ВГС із крові пацієнта, що призводить до припинення прогресування хронічного гепатиту та регресу ураження печінки.
<b>Б. 2. 5 Диспансерний нагляд</b>		
Диспансерний нагляд - протягом життя	Підтверджується даними клінічної практики та кафедри дитячої гастроентерології та нутріціології ХМАПО	Із диспансерного нагляду діти, що пройшли курс противірусної терапії, не знімаються: - огляд педіатра-гастроентеролога або педіатра-інфекціоніста не рідше одного разу на 6 місяців (за показаннями частіше); - загальноклінічні аналізи та біохімічне дослідження крові 1 раз на 6 місяців (за показаннями частіше); - серологічне дослідження крові – визначення маркерів ВГС 1 раз на 6 місяців; - УЗД печінки та органів черевної порожнини 1 раз на 6-12 місяців. Пацієнти з цирозом печінки в результаті вірусного гепатиту С, які досягли СВВ, незалежно від генотипу, повинні продовжувати спостерігатися лікарем з інтервалом 6 місяців із метою скринінгу ГЦК протягом всього життя (клас Іа, рівень С).
<b>Б. 2. 6 Санаторно-курортне лікування</b>		
Санаторно курортне лікування при ХГС показано при відсутності активності запального процесу в печінці	Наказ МОЗ України від 12.01.2009 № 4 «Про направлення дітей на санаторно-курортне лікування в санаторно-курортні заклади (крім туберкульозного профілю)»	Направлення в санаторій та обстеження здійснюється лікарем – дитячим гастроентерологом, педіатром.
Тривалість санаторно-курортного лікування	Теж саме	24-30 днів.
Основні принципи відновлювального лікування	Наказ МОЗ України від 28.05.2009 № 364 «Про затвердження клінічних протоколів санаторно-курортного лікування дітей у санаторно-курортних закладах України» (Рівень доказовості С)	<b>Об'єм діагностики</b> Обов'язкові лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, печінковий комплекс (загальний білірубін та його фракції, загальний білок та білкові фракції, АсАТ, АлАТ, лужна фосфатаза, ГГТП, бета-ліпопротеїди, холестерин крові), амілаза крові, копрограмма. Обов'язкові інструментальні дослідження: УЗД органів черевної порожнини. • Дієта №5 (раціон №2), дрібне харчування. • Мінеральні води. Призначають питні мінеральні води малої та середньої мінералізації гідрокарбонатні, сульфатні води. Мінеральну воду призначають з Т - 40-45°C у кількості від 50-100 до 200 мл на прийом (разова доза 3-5 мл/кг маси тіла) тричі на добу перед вживанням їжі. При підвищеному кислотоутворенні мінеральна вода призначається за 90-60 хв. перед вживанням їжі, іноді й за 40 хв. після вживання їжі на висоті травлення. При зниженій кислотоутворювальній функції шлунку воду призначають за 30 хв. Перед вживанням їжі. • Бальнеотерапія. • Апаратна фізіотерапія: – електросон. • Кліматотерапія включає аеротерапію, повітряні, сонячні ванни, морські купання за загальноприйнятною методикою. • Руховий режим: ранкова гігієнічна гімнастика, групова лікувальна фізкультура, дозована ходьба.

## В. ДІАГНОСТИЧНА ПРОГРАМА

В. 1 Діти, яким рекомендується тестування на ВГС (клас I, рівень В)

- Діти, народжені ВГС-інфікованими матерями
- Особи, які нещодавно або в минулому вживали ін'єкційні наркотики, включаючи і тих, хто робив це один раз і не вважає себе наркоманом
- Особи, які мають стани, пов'язані з високою поширеністю ВГС-інфекції включаючи:
  - дітей із ВІЛ-інфекцією;
  - дітей із гемофілією, які отримували концентрати фактору згортання системи крові;

**В. 1 Діти, яким рекомендується тестування на ВГС (клас I, рівень B)**

- Діти, народжені ВГС-інфікованими матерями
- Особи, які нещодавно або в минулому вживали ін'єкційні наркотики, включаючи і тих, хто робив це один раз і не вважає себе наркоманом
- Особи, які мають стани, пов'язані з високою поширеністю ВГС-інфекції включаючи:
  - дітей із ВІЛ-інфекцією;
  - дітей із гемофілією, які отримували концентрати фактору згортання системи крові;
  - дітей, які коли-небудь були на гемодіалізі;
  - дітей із нез'ясованими аномальними рівнями амінотрансферази.
- Особи, які були реципієнтами переливання крові чи мали трансплантацію органів, включаючи:
  - дітей, яким повідомили, що вони отримали кров від донорів, які потім були позитивно тестовані на ВГС;
  - дітей, яким проводилося переливання крові чи продуктів на основі крові;
  - дітей, які перенесли трансплантацію органів та/чи тканин.
- Особи, які в даний час є сексуальними партнерами ВГС-інфікованих осіб.

У дітей раннього віку основним шляхом інфікування є вертикальна передача від матері до дитини і переливання компонентів або препаратів крові; у підлітковому віці набувають значення такі фактори, як вживання ін'єкційних наркотиків і статеві контакти.

Ризик перинатальної передачі ВГС складає від 4–5% до 6%, і є в 2–3 рази вищим для матерів із ВІЛ/ВГС-коінфекцією. На сьогодні немає переконливих даних щодо доцільності **родорозрішення ВГС-інфікованих матерів шляхом кесаревого розтину** недостатні, і тому його проведення у ВГС-інфікованих породіль **не рекомендується**. До цього часу також немає переконливих даних щодо можливості передачі вірусу через грудне молоко, а тому **грудне вигодовування ВГС-інфікованими матерями не заборонено**.

У всіх дітей, народжених матерями з ВГС інфекцією, є антитіла до ВГС (анти-ВГС), що є результатом пасивного трансплацентарного переносу. Материнські антитіла виявляють у сироватці крові дитини протягом перших 12–18 місяців життя.

**В. 2 Первинне обстеження дітей із ХГС**

Мета обстеження	Дослідження	Первинне обстеження	Перед початком лікування
ВГС-інфекція	Анти-ВГС (загальні, IgM, IgGCoг-NS3-5) (клас I, рівень B)	x	
	РНК ВГС (якісно)	x	
	РНК ВГС (кількісно) (клас I, рівень A)		x
	Генотип ВГС (клас I, рівень A)		x
Визначення ступеня ураження печінки	АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, білірубін, альбумін, тимолова проба, ПТІ	x	x
	УЗД печінки	x	x (за показами)
	Гістологічне дослідження або неінвазивні методи оцінки фіброзу печінки	x (при можливості)	
	Скринінг на ГЦК у пацієнтів із факторами ризику її розвитку: визначення альфа-фетопротеїну та УЗД печінки	x	
Діагностика ВІЛ-інфекції (за показаннями)	Консультування і тестування на ВІЛ (добровільно, за умови інформованої згоди пацієнта, (його батьків) з обов'язковим проведенням до- і післятестового консультування відповідно до чинного Протоколу консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію)	x	
Діагностика супутніх захворювань	Анти-НВсog, НВsAg, анти-НDV (за показаннями), анти-НАV IgM (за показаннями)	x	
	Рівень ТТГ, Т4 вільний		x
	Аутоантитіла (АТТГ, АТПО, АНА)		x
	Загальноклінічне дослідження крові	x	x
	Креатинін (кліренс креатиніну), сечовина крові	x	x
	Амілаза крові (бажано)	x	x
	Глюкоза крові	x	x
	Рівень ферритину сироватці крові		x
	Оцінка вживання алкоголю (за показаннями)	x	
	Тест на вагітність (за показаннями)		x
	ЕКГ (за показаннями)		x
	Консультація психіатра за наявності в анамнезі психічних розладів		x
	Загальний аналіз сечі	x	x
	Дослідження очного дна у пацієнтів із цукровим діабетом		x
	Рентгенографія або флюорографія органів грудної клітки		x

Таблиця 3

**Моніторинг пацієнтів, які не мають показань до противірусного лікування**

Визначення рівня АЛТ, АСТ	1 раз на 3-6 місяців або частіше за наявності показань
Загальний аналіз крові	1 раз на рік (або частіше при необхідності)
Білкові фракції	1 раз на рік (або частіше при необхідності)
Визначення РНК ВГС (якісно або кількісно)	1 раз на 6-12 місяців або частіше за наявності показань
УЗД печінки	1 раз на рік або частіше за наявності показань
Біопсія печінки або неінвазивні методи оцінки фіброзу печінки	індивідуально за показаннями

**В. 3 Визначення стадії фіброзу печінки за умов неможливості проведення біопсії печінки**

Стадія хронічного гепатиту визначається ступенем виразності фіброзу печінки. Незважаючи на цілий ряд застережень (процедура пов'язана з ризиком кровотечі та перфорації інших органів і можлива помилка при взятті зразка тканини, для інтерпретації гістопатологічних змін потрібна підготовка морфолога, підвищує вартість медичного обслуговування і є причиною тривоги й страху пацієнтів (клас Па, рівень В)), біопсія печінки все ще залишається основним методом для оцінки активності та стадії гепатиту. Гістологічне дослідження біоптату печінки дозволяє оцінити активність запального процесу по індексу гістологічної активності (ІГА) та стадію захворювання по гістологічному індексу склерозу (ІС).

За умов неможливості проведення гістологічного дослідження біоптату печінки у дорослих використовують альтернативні неінвазивні методи, які базуються на оцінці сироваткових маркерів (Фібро-Тест і Акти-Тест), а також метод транз'єнтної еластографії (Фібро-Скан), що використовує ультразвукові та низькочастотні пружні хвилі для оцінки еластичності печінки (клас Пб, рівень С). Використання цих методів у дітей можливе за умови їх валідації в дитячому віці.

**Г. ЛІКУВАННЯ Г. 1 Показання до противірусної терапії ВГС у дітей**

- наявність маркерів реплікації вірусу (РНК ВГС);
- виразний фіброз ( $\geq F2$  по METAVIR) та наявність некрозапальних змін у тканині печінці незалежно від рівня трансаміназ. У таких випадках призначення лікування є обов'язковим;
- відсутність автоімунних, неврологічних, психічних захворювань та декомпенсованих хвороб внутрішніх органів.

У випадку, коли виникають обґрунтовані підозри щодо наявності у пацієнта гострого гепатиту С (епідеміологічні дані, підвищений рівень АЛТ, відсутність анти-ВГС IgG при позитивному РНК ВГС та анти-ВГС IgM) доцільним є утриматися від призначення противірусної терапії та забезпечити динамічне спостереження за хворим протягом 6 міс.

На рішення про вибір тактики лікування впливають генотип вірусу, рівень ВН ВГС. Дітям з 1 генотипом вірусу, відсутністю активного запального процесу в печінці та фіброзом F0-F1 по METAVIR проведення противірусної терапії можна відстрочити. Дітям з 2 та 3 генотипом вірусу гепатиту С противірусна терапія показана незалежно від рівня АЛТ. Перед призначенням терапії потрібно виключити мікст-гепатит (в першу чергу, В+С) та ко-інфекцію.

**Сьогодні рекомендованою терапією ХГС у дітей є комбінація пегільованого інтерферону альфа-2b і рибавірину. Єдиним препаратом, дозволеним для лікування ХГС у дітей, є пегільований інтерферон- $\alpha$  2b.**

**Режим дозування препаратів:** пегінтерферон  $\alpha$ -2b (Пег-ІФН) призначається в дозі 60 мкг/м<sup>2</sup>, вводиться підшкірно 1 раз на тиждень, рибавірин призначається в дозі 15 мг/кг/добу всередину, добова доза ділиться на два прийоми (клас Па, рівень В).

**Тривалість лікування визначається відповідно генотипу вірусу:**

- хворі на ХГС з 2 і 3 генотипом вірусу отримують противірусну терапію протягом 24 тижнів;
- хворі на ХГС з 1 генотипу повинні отримувати терапію протягом 48 тижнів (клас І, рівень А).

**Альтернативними схемами лікування ХГС у дітей може бути застосування препаратів стандартних (лінійних) інтерферонів (ІФН) — альфа 2a або 2b в дозі 3 млн. МО/м<sup>2</sup> x 3 рази на тиждень впродовж 24 тижнів (2 і 3 генотип) та 48 тижнів (1 і 4 генотип) в комбінації з рибавірином в дозі 15 мг/кг. Лікування ХВГС стандартними (лінійними) інтерферонами — альфа постується лікуванню препаратами Пег-ІФН за ефективністю, характеризується гіршою переносимістю та незручним режимом застосування.**

**Препарати стандартних (лінійних) ІФН-альфа доцільніше використовувати для лікування «наївних» пацієнтів із 2 та 3 генотипами.**

**Доза рибавірину залежить від маси тіла дитини:**

- 25–36 кг: 200 мг 2 рази на добу;
- 37–49 кг: 200 мг зранку і 400 мг ввечері
- 50–61 кг: 400 мг 2 рази на добу;
- > 61 кг: застосовується доза дорослого (800–1200 мг на добу).

**Г. 2 Протипоказання до призначення інтерферонотерапії ХГС у дітей**

1. Вік < 3 років
2. Психози, важка депресія, епісіндром (навіть в анамнезі)
3. Цитопенія (нейтрофілів < 1500 в мм<sup>3</sup>, тромбоцити < 100.000 в мм<sup>3</sup>).
4. Автоімунні захворювання з тяжким перебігом (гепатит, тиреоїдит та інш.)
5. Ниркова та печінкова недостатність.
6. Стан після трансплантації органів (виключаючи печінку).
7. Декомпенсований цукровий діабет.

**Протипоказання до призначення рибавірину**

1. Вік < 3 років
2. Гіперчутливість до рибавірину.
3. Гострі захворювання печінки і нирок.
4. Тиреотоксикоз.
5. Важкі захворювання серця.
6. Гемоглобінопатії (у тому числі таласемія, серпоподібно-клітинна анемія).
7. Виражена депресія.
8. Цироз печінки.
9. Автоімунний гепатит.

**Г. 3 Предиктори ефективності противірусної ХВГС у дітей**

1. Не 1 і 4 генотип вірусу.

2. Порівняно мала (до 3 років) тривалість інфекції.
3. Підвищена активність АЛТ перед початком лікування (1,5–2 норми, але не більше 3 норм).
4. Низьке вірусне навантаження ( $< 600\,000$  МО / мл).
5. Відсутність імуносупресії.
6. Низький рівень заліза в тканині печінки (до 650 мкг / г), нормальний рівень заліза та феритину в сироватці крові
7. Рання вірусологічна відповідь (відсутність або зниження рівня РНК ВГС на 2 log (в 100 разів і більше) через 12 тижнів лікування).

#### Г. 4 Моніторинг противірусної терапії ХВГС у дітей

У процесі противірусної терапії можуть розвинути кілька варіантів вірусологічної відповіді, названі залежно від часу їх розвитку. Основним критерієм ефективності є досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), яка визначається відсутністю РНК ВГС у сироватці крові при дослідженні чутливою тест-системою ПЛР через 24 тижні після закінчення противірусної терапії.

Дуже важливою є оцінка відповіді на терапію 12-ти тижневого лікування (РВВ). **Хворим, у яких відсутня РВВ на противірусну терапію, лікування необхідно припинити у зв'язку з мінімальною ймовірністю досягнення СВВ після його закінчення (0–2%) (клас I, рівень A).**

Таблиця 5

**Варіанти вірусологічної відповіді під час противірусної терапії (клас I, рівень A)**

Вірусологічна відповідь	Визначення	Клінічне значення
Швидка вірусологічна відповідь (ШВВ)	Відсутність РНК ВГС у сироватці крові при кількісному дослідженні чутливою тест-системою ПЛР на 4 тижні терапії	Прогноз досягнення СВВ
Рання вірусологічна відповідь (РВВ)	Зниження рівня РНК ВГС $\geq 2\log$ в порівнянні з вихідним рівнем (часткова РВВ) чи її відсутність (повна РВВ) на 12 тижні терапії	Прогноз досягнення СВВ
Безпосередня вірусологічна відповідь (БВВ)	Відсутність РНК ВГС у сироватці крові при кількісному дослідженні чутливою тест-системою ПЛР в кінці 24 чи 48 тижня терапії	
Стійка вірусологічна відповідь (СВВ)	Відсутність РНК ВГС у сироватці крові через 24 тижні після закінчення терапії	Кращий прогностичний фактор довгострокової відповіді на терапію
Вірусологічний прорив	Поява РНК ВГС у сироватці крові після періоду її відсутності під час терапії	
Рецидив	Поява РНК ВГС у сироватці крові після зупинення терапії	
Відсутність відповіді	Наявність РНК ВГС у сироватці крові протягом перших 24 тижнів терапії	
Нульова відповідь	Відсутність зниження рівня РНК ВГС у сироватці крові $> 2\log$ протягом перших 24 тижнів терапії	
Часткова відповідь	Зниження рівня РНК ВГС $\geq 2\log$ у порівнянні з вихідним рівнем на 12 тижні та наявність її на 24 тижні терапії	

У разі зниження вірусного навантаження 12 -ти тижневого лікування більше, ніж на 3log, терапію слід продовжувати до 24 тижня, коли повторно проводять оцінку відповіді за допомогою ПЛР. За відсутності РНК ВГС терапію продовжують до 48 тижня (при 1 генотипі ВГС). У разі наявності РНК ВГС у сироватці крові на 24 тижні, противірусну терапію слід припинити (клас I, рівень A).

З метою своєчасного виявлення побічних реакцій і ускладнень лікування, оцінки прогностичних чинників успіху лікування, забезпечення можливості модифікації схеми лікування за потреби слід забезпечувати ретельний клініко-лабораторний моніторинг пацієнтів протягом усього періоду терапії. Рекомендації щодо виконання окремих лабораторних досліджень представлено у таблиці нижче.

Таблиця 6

**Моніторинг ефективності та безпечності противірусної терапії ХГС**

Показники, що підлягають контролю	Тижні лікування										
	0 (до лікування)	4	8	12	16	20	24	28	32	36	48
Загальний аналіз крові (+тромбоцити)	x	2р/міс	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Тиреотропний гормон (ТТГ), Т4 вільні антитироїдні антитіла – АТТГ, АТПО	x			x			x			x	x
Кількісне визначення РНК ВГС	x	x		x							
Якісне визначення РНК ВГС							x				x
Біохімічні показники +креатинін+глюкоза	x	x		x			x		x		x
Fe– залізо сироватки, ферітин	x										

*Примітка:* показники АЛТ, АСТ підлягають моніторингу на 4, 12, 24, 36 та 48 тижнях, особливо у випадках підвищення їх початкових рівнів. Аналогічно у ті ж терміни підлягають моніторингу ГТТП, альбумін, протромбін, креатинін, КФК, ревматоїдний фактор, ANA, АТТГ, загальний аналіз сечі, ЕКГ, Fe(залізо) сироватки та рівень феритину (ці дослідження обов'язково мають бути проведені до початку лікування).

#### Г. 5 Побічні реакції та їх корекція при застосуванні препаратів ІФН та рибавіріну

*Найбільш часті побічні реакції та ускладнення при застосуванні препаратів ІФН:*

- псевдогрипозний синдром (переважно в перші тижні лікування);
- лейко- і тромбоцитопенію;
- алопецію;
- психічні розлади;
- порушення функції щитоподібної залози (тиреопатії);
- зниження маси тіла.

*Побічні реакції при застосуванні рибавіріну:*

- гемолітична анемія;
- нудота;
- шкірна екзантема;
- кашель;
- задишка;
- свербіж шкіри;
- діарея;
- безсоння.

Якщо під час противірусної терапії ХВГС спостерігаються тяжкі, небажані явища або погіршення лабораторних показників, рекомендовано консультація відповідних спеціалістів, корекція доз препаратів або припинення терапії до зникнення небажаних ефектів.

Таблиця 7

**Рекомендації щодо корекції дози противірусних препаратів**

Лабораторні показники	Зниження дози тільки рибавіріну до 7,5 мг/кг, якщо	Зниження дози пегінтерферону* альфа-2b чи інтерферону альфа-2b чи 2a до половини терапевтичної дози, якщо	Відміна комбінованої терапії, якщо
Рівень гемоглобіну	<10 г/дл	-	<8,5 г/дл
Кількість лейкоцитів	-	<1,5x10 <sup>9</sup> /л	<1,0x10 <sup>9</sup> /л
Кількість нейтрофілів	-	<0,75x10 <sup>9</sup> /л	<0,5x10 <sup>9</sup> /л
Кількість тромбоцитів	-	<80x10 <sup>9</sup> /л	<50x10 <sup>9</sup> /л
Вміст прямого білірубіну	-	-	2,5 рази верхньої межі норми
Вміст непрямого білірубіну	>5 мг/дл або >85,5 моль/л	-	>4 мг/дл або >68,4 моль/л більше 4 тиж.
Вміст кретиніну	-	-	>2 мг/дл або >176,8 моль/л
АЛТ/АСТ	-	-	2 рази від початкового рівня або >10 разів верхньої межі норми

\* Перше зниження дози пегінтерферону альфа-2b – до 40 мкг/м<sup>2</sup>/тиждень, друге зниження – до 20 мкг/м<sup>2</sup>/тиждень

Дітям, що не отримують противірусну терапію ХГС (відсутність показань, наявність протипоказань, неефективність раніше проведеного лікування), в разі необхідності можуть бути застосовані препарати з гепатопротекторним ефектом: урсодезоксихолева кислота, адеметіонін, есенціальні фосфоліпіди, препарати, що містять силімарин та ін.

**Д. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

№ п/п	Індикатори	Порогове значення					Методика вимірювання (обчислення)	Заходи впливу
		2013	2014	2015	2016	2017		
1	Забезпечення навчання медичного персоналу медико-організаційним технологіям клінічного протоколу	75%	80%	85%	90%	95%	Кількість одиниць медичних працівників, які задіяні у виконанні медико-організаційних технологій даного клінічного протоколу і пройшли навчання x100/ загальна кількість медичних працівників, які задіяні у виконанні клінічного протоколу (фізичних осіб)	Наявність наказу по закладу про впровадження клінічного протоколу, забезпечення мотивації медичного персоналу до впровадження клінічного протоколу
2	Відсутність клінічних проявів загострення	60%	60%	60%	60%	60%	Кількість дітей без загострень ХГ протягом року x100/кількість дітей, які звернулися у медичний заклад з приводу ХГ	Проведення лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу
3	Тривала ремісія	60%	60%	60%	60%	60%	Кількість дітей, які перебувають в стадії ремісії ХГ протягом 3 років x100/кількість дітей, які звернулися у медичний заклад з приводу ХГ	Проведення лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу
4	Після санаторно-курортного лікування поліпшення самопочуття, нормалізація розмірів печінки, поліпшення лабораторних показників, поліпшення адаптаційно-приспосувальницького потенціалу організму	60%	60%	60%	60%	60%	Кількість дітей, у яких не реєструється загострення хвороби протягом року після санаторно-курортного лікування x100/кількість дітей, які звернулись у лікувальний заклад після санаторно-курортного лікування протягом року з приводу загострення захворювання	Проведення лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу

Директор Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України

**М. К. Хобзей**