

Одобрено  
Объединенной комиссией  
По качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения  
и социального развития  
Республики Казахстан  
от «16» августа 2016 года  
Протокол №9

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

### ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С У ДЕТЕЙ

#### 1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	1
Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	2
Классификация	2
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	4
Показания для госпитализации	14
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	14
Диагностика и лечение на стационарном уровне	14
Медицинская реабилитация	19
Паллиативная помощь	19
Сокращения, используемые в протоколе	19
Список разработчиков протокола	20
Конфликт интересов	20
Список рецензентов	21
Список использованной литературы	21

#### 2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

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

#### 3. Дата разработки протокола: 2016 год.

**4. Пользователи протокола:** врач общей практики, детские инфекционисты, педиатры, гастроэнтерологи.

**5. Категория пациентов:** дети.

**6. Шкала уровня доказательности:**

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	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.
С	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.

**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.

**8. Классификация:**[3,4]

**1) Клиническая классификация:**

Вид гепатита	Серологические маркеры	Степень активности	Степень фиброзирования
Хронический гепатит В (дикий штамм)	HBsAg, HBeAg, ДНК HBV	Минимальная Низкая	Нет фиброза Слабовыраженный фиброз
Хронический вирусный гепатит В (мутантный штамм)	HBsAg, анти-HBeAt, ДНК HBV	Умеренная Выраженная	Умеренный фиброз Выраженный фиброз

Хронический гепатит Д	HBsAg, анти-HDV		Цирроз
Хронический гепатит С	Анти -HCV, РНК HCV		
Хронический гепатит G	Анти -HGV, РНК HGV		
Аутоиммунный: Тип 1	Антитела к ядерным АГ		
Тип 2	Антитела к микросомам печени и почек		
Тип 3	Антитела к растворимому печеночному АГ и печеночно-панкреатическому АГ		
Лекарственно индуцированный	Нет маркеров ВГ и редко обнаруживаются ауто-АТ		
Криптогенный	Нет маркеров ВГ и аутоиммунного гепатитов		

## 2) Морфологическая классификация:

### Определение стадии хронического гепатита:

Стадия	Система METAVIR	Система Исхака (Ishak)
0	Нет фиброза	Нет фиброза
1	Перипортальный фиброз	Фиброз некоторых портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них
2	Портопортальные септы (>1 септы)	Фиброз большинства портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них
3	Портально-центральные септы	Фиброз большинства портальных трактов с редкими портопортальными септами (мостовидный фиброз)
4	Цирроз	Фиброз портальных трактов с выраженным мостовидным фиброзом (портопортальные или портально-центральные септы)
5	-	Выраженный мостовидный фиброз (портопортальные 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  $\geq 2$
- По системе Исхака стадия гепатита  $\geq 3$

### Интерпретация результатов непрямо́й эластографии

Гистологические данные	Результаты непрямо́й эластометрии печени на аппарате «FibroScan»	
	Размах Значений, кПа	Диагностическая точность, %
Стадия Фиброза по METAVIR		
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

## 9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: [1,2,4-8,10,11]

### 1) Диагностические критерии:

#### Жалобы:

- слабость, утомляемость, нарушение сна, депрессия, астения, апатия, снижение работоспособности;
- тошнота, рвота, расстройство стула, метеоризм, болевой синдром, тяжесть, давление, распирание в правом подреберье;
- желтушность кожи, склер, потемнение мочи и обесцвечивание кала;
- кожный зуд;
- эпизодические носовые кровотечения, «синячки» на месте удара;
- полиартралгии, миалгия, васкулиты кожи.

#### Анамнез:

- 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 от матери вертикальным путем, переливание инфицированной крови и ее

компонентов, трансплантация органов, татуаж и иные нестерильные инъекционные практики, употребление инъекционных наркотиков у подростков;

- периодическое повышение уровня АЛАТ;
- при серологическом исследовании обнаружение анти- HCVcore IgG и анти-HCV NS<sub>2-4</sub>IgG;
- в ПЦР положительные анализы на РНК HCV.

#### **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 выявление 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: 30-37% 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:**

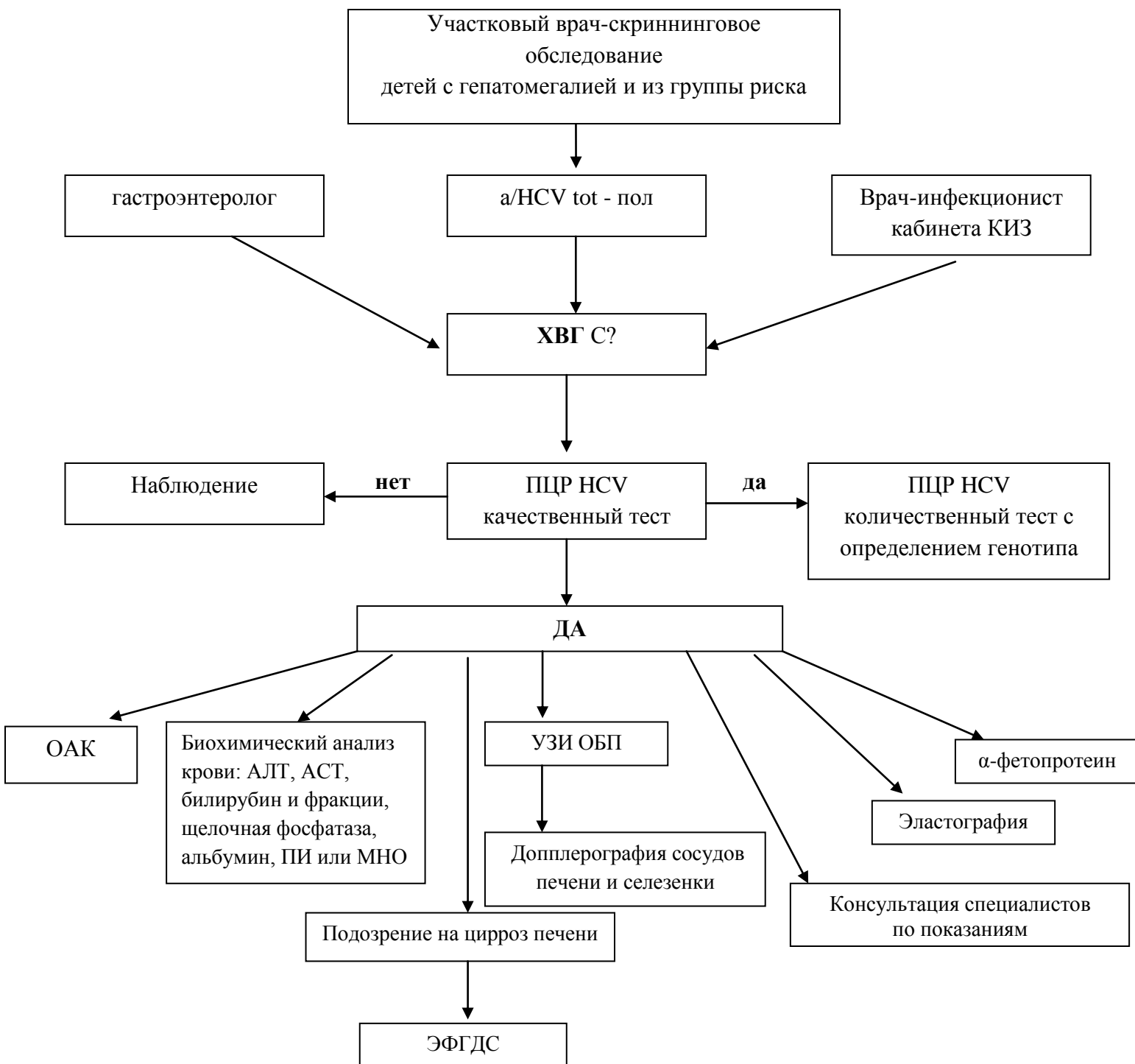
- увеличение трансаминаз: АЛаТ, АСаТ;
- при наличии желтушного синдрома – повышение общего билирубина за счет прямой фракции, соотношение прямой и непрямой фракции зависит от степени активности ХГ. При выраженной активности соотношение концентраций прямой и непрямой фракций билирубина приближается к 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.

#### **Анализ методом ИФА:**

- показатели гормонов щитовидной железы, методом ИФА (ТТГ, Т4, АТ или А-ТПО) для диагностики аутоиммунного тиреоидита;
- определение альфа-фетопротеина для исключения гепатокарциномы;
- определение сывороточного железа для исключения наследственного заболевания и для эффективности ПВТ;
- 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).

## 2) Диагностический алгоритм:



### Инструментальные исследования:

- эндоскопическое исследование или контрастное исследование пищевода с барием (варикозное расширение вен пищевода);

- ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы (гепатомегалия, спленомегалия, изменение структуры печени);
- доплерографическое 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.

### 3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1,2,3]

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
ХГ, вызванный вирусами - цитомегаловирусом, ВПГ 1,2, типов, ЭПБ, парвовирусом В19	Поражение печени	Кровь на IgMк вирусам ЦМВ, ВПГ 1,2, типов, ЭПБ, парвовирусам В19	Это врожденные инфекции, при их генерализации паренхиматозное поражение печени с неврологической симптоматикой и поражением других систем и органов.
ХГ, вызванный токсоплазмозной инфекцией	Поражение печени	Обследование на токсоплазмоз.	Паренхиматозное поражение печени при генерализованной токсоплазмозной инфекции врожденного генеза.
Токсические гепатиты	Поражение печени	Обследование на маркеров вирусных гепатитов. Прием гепатотоксичных препаратов в анамнезе в предыдущие 6 месяцев, наличие сопутствующих заболеваний, требующих постоянной терапии	Как реакция на прием лекарственных веществ, особенно длительно или передозировка лекарств (например, противотуберкулезные препараты, 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.
Аутоиммунный гепатит	Поражение печени	Антитела к ядерным АГ Антитела к микросомам печени и почек	Повреждение печени аутоантителами. Клинически не отличается от ХВГ. Чаще болеют женщины молодого возраста. Выраженная

		Антитела к растворимому печеночному АГ и печеночно-панкреатическому АГ	гипергаммаглобулинемия. Имеет значение в диагностике определение маркеров к 3 типам аутоиммунного гепатита.
Опухоли или кисты печени или в брюшной полости	Поражение печени	определение альфафетопротеина	Длительный желтушный синдром. Имеют значение в диагностике инструментальные методы обследования, определение альфафетопротеина.
ХГ при генерализованной бактериальной инфекции: трепонемы, листерии, хламидии, борелии	Поражение печени	Обследование на трепонемы, листерии, хламидии, борелии.	Процесс может быть, как при внутриутробном инфицировании, так и приобретенный, имеет место паренхиматозное поражение печени (гепатит), наряду с воспалительным очагом другой локализации возможны характерные изменения на рентгенограмме органов дыхания.
ХГ при внутрипеченочном и внепеченочном холестазах	Поражение печени	Обследование на муковисцидоз, МРТ печени при атрезии желчевыводящих путей.	Причины как врожденные, так и приобретенные: атрезии, семейные врожденные холестазы, муковисцидоз.
Поражение печени при наследственных пигментных гепатозах: синдром Жильбера, Дабина-Джонсона, Ротора	Поражение печени	Обследование на наследственные пигментные гепатозы: синдром Жильбера, Дабина-Джонсона, Ротора	При синдроме <b>Жильбера</b> нарушается захват и конъюгация непрямого билирубина, встречается чаще у мальчиков, подростков. Нет паренхиматозного поражения печени, кал и моча не меняют окраску. 2. Синдромы <b>Дабина-Джонсона и Ротора</b> - нарушена экскреция билирубина. Нет паренхиматозного воспаления печени. В клинике хроническая желтушность кожных покровов и слизистых.
ХГ при наследственных заболеваниях обменного характера: гепатолентикулярн	Поражение печени	Обследование на наследственные заболевания обменного характера.	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



<p>ая дегенерация- б-нь Вильсона Коновалова, б-нь Нимана-Пика, Гоше, дефицит- альфа-1- антитрипсина, гликогенозы, гемохроматоз, гемосидероз</p>			<p><b>гемохроматозе</b> – 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%). <b>Б-нь Вильсона-Коновалова</b> наследственное нарушение обмена меди, проявляется чаще в возрасте с 5 до 25 лет, неврологическими и двигательными нарушениями. Определяется концентрация церулоплазмينا в сыворотке крови (менее 20мг/дл), отложение меди в роговице (кольца Кайзера-Флейшера), определение меди в суточной моче. <b>Гликогенозы</b> сопровождаются гепатомегалией, гипогликемическими состояниями, задержкой роста, мышечной гипотонией, трансаминаземией, снижением уровня глюкозы в крови, накоплением гликогена в ткани печени.</p>
---	--	--	---

#### 4. Тактика лечения:[4-10,11]

Основой лечения ХГС является ПВТ на основе комбинации пегилированных интерферонов и рибавирина. Длительность терапии определяется исходными характеристиками пациента, вируса, а также вирусологическим ответом на 4, 12, (24) неделях лечения. Вероятность УВО прямо пропорциональна скорости клиренса HCV RNA. Обе молекулы ПегИФН- $\alpha$ 2а (180 мкг/неделю) и ПегИФН- $\alpha$ 2b (1,5 мкг/кг/неделю) могут использоваться в двойной терапии. Для мониторинга эффективности ПВТ следует использовать ПЦР-анализ в режиме реального времени с нижним лимитом определения <15 МЕ/мл на анализаторах закрытого типа. Пороговым уровнем для отличия низкой ВН от высокой ВН является уровень HCV RNA 400 000 МЕ/мл. У пациентов с ХГС, вызванным вирусами 2 и 3 генотипов, доза РБВ должна составлять 13-15 мг/кг/сутки. При наличии неблагоприятных факторов (ИМТ >25, ИР, МС, тяжелый фиброз, ЦП или старший возраст) доза РБВ должна подбираться исходя из расчета 15мг/кг. С целью оценки эффективности ПВТ вирусологический ответ определяется во время терапии (через 4 недели), по окончании терапии, а также через 24 недели после окончания лечения (УВО). У пациентов, достигших БВО, не имеющих

неблагоприятных факторов, длительность терапии составляет 24 недели. У пациентов, достигших РВО (без БВО), длительность терапии составляет 24 недели. Возможно рассмотреть вопрос об увеличении длительности терапии у данной категории пациентов до 48 недель, особенно при наличии неблагоприятных факторов, в целях повышения вероятности достижения УВО. У пациентов, достигших МВО, длительность терапии должна составлять 48 недель. Терапия должна быть остановлена на 12 неделе, если к этому времени уровень HCV RNA снизился менее чем на 2 log<sub>10</sub> МЕ/мл или если HCV RNA определяется на 24 неделе (если RNA более 50 МЕ/мл) лечения. Рекомендации по двойной ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусами 1 и 4 генотипов: при двойной терапии доза РБВ должна быть подобрана исходя из веса пациента, 15 мг/кг, длительность терапии определяется исходными характеристиками пациента, вируса, а также вирусологическим ответом на 4, 12, (24) неделях лечения. Вероятность УВО прямо пропорционально скорости клиренса HCV RNA. У пациентов, достигших БВО, с исходной высокой ВН (>400,000 МЕ/мл) и/или имеющих неблагоприятные факторы, а также у пациентов, достигших РВО (без БВО), рекомендуемая длительность терапии составляет 48 недель. У пациентов с исходной низкой ВН (<400,000 МЕ/мл), отсутствием неблагоприятных факторов и достигших БВО при лечении в режиме двойной терапии, можно рассмотреть вариант сокращения длительности лечения до 24 недель. У пациентов, достигших МВО, оптимальная длительность лечения должна составлять 72 недели. Терапия должна быть остановлена на 12 неделе, если к этому времени уровень HCV RNA снизился менее чем на 2 log<sub>10</sub> МЕ/мл или если HCV RNA определяется на 24 неделе лечения (если RNA более 50 МЕ/мл).

#### **Немедикаментозное лечение:**

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

#### **Показания к назначению ПВТ:**

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

#### **Дозы и продолжительность ПВТ:**

ХГС генотипы 1 (4, 5, 6) – пегилированные интерфероны: пегинтрон в дозе 60 мкг/кв.м поверхности тела или 1,5 мкг/кг/недели (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, тромбоцитопения) 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.

ХГС генотипы 2 и 3 – Пегинтрон в дозе 60 мкг/кв.м. поверхности тела или 1,5 мкг/кг/недели (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, тромбопения) 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.

#### **Перечень основных лекарственных средств:**

- пегилированные интерфероны -  $\alpha 2b$  [УД - В]
- рибавирин – капсулы/таблетки 200 мг, суспензия, в 5 мл – 40 мг [УД - В]

#### **Перечень дополнительных лекарственных средств:**

- интерферон  $\alpha 2b$ -человеческий – во флаконах объемом по 1 мл/10 млн. МЕ (1 доза), 3 мл/18 млн. МЕ (6 доз по 3 млн. МЕ), 2,5 мл/25 млн. МЕ (5 доз по 5 млн. МЕ);
- урсодезоксихолевая кислота – суспензия по 250 мл, капсулы по 0,25;
- лактулоза – суспензия по 200 мл.

#### **5) Показания для консультации специалистов:**

- консультация окулиста (исключение васкулита и другой патологии зрения);
- консультация эндокринолога (для диагностики патологии щитовидной железы, сахарного диабета);
- консультация хирурга (при болевом синдроме, желудочно-кишечном кровотечении, асците, анасарке);
- консультация 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).

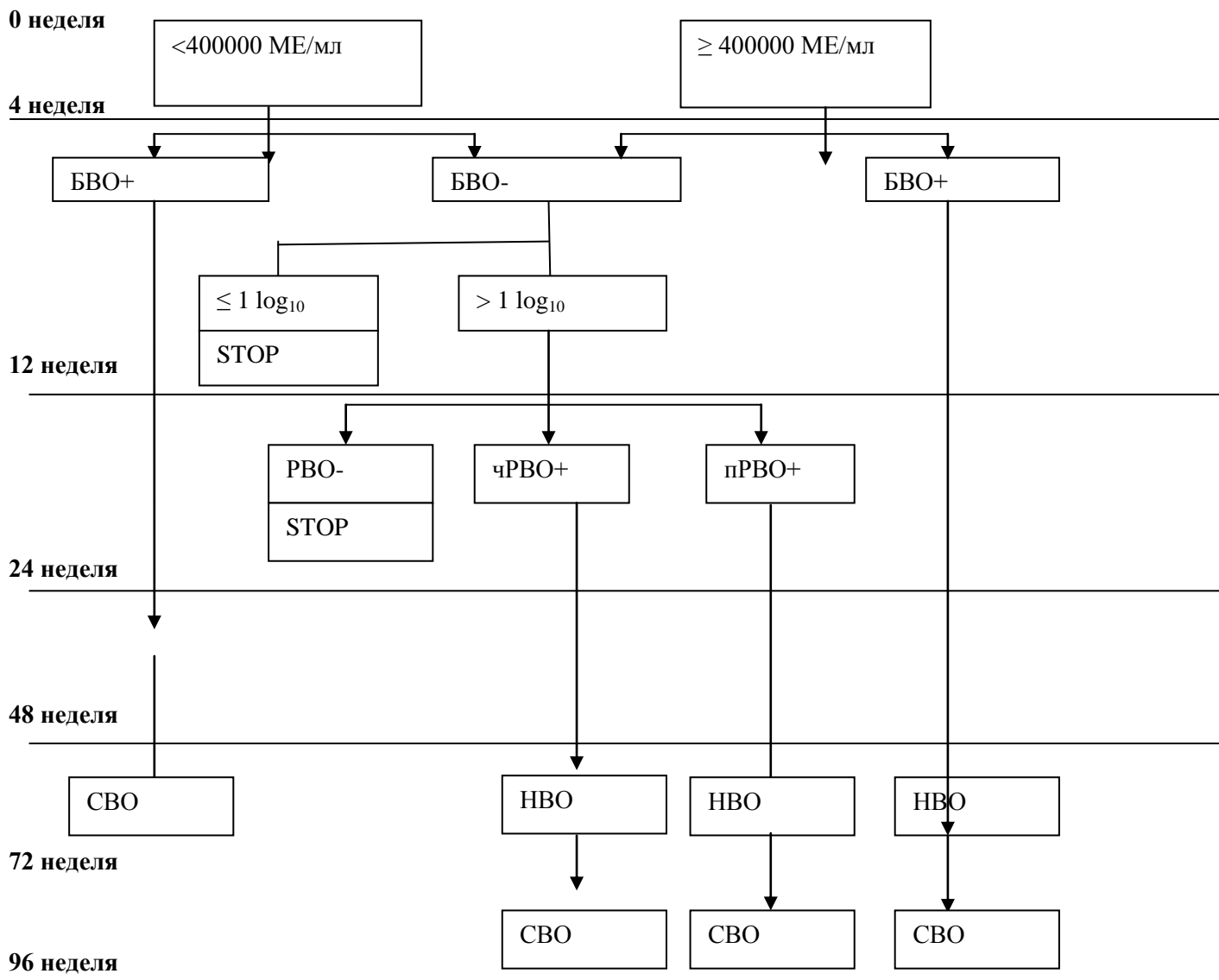
**б) Профилактические мероприятия:** согласно Приказа № 194 от 12.03.2015г. Об утверждении «Санитарно - эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно - противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению инфекционных заболеваний»:

- 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

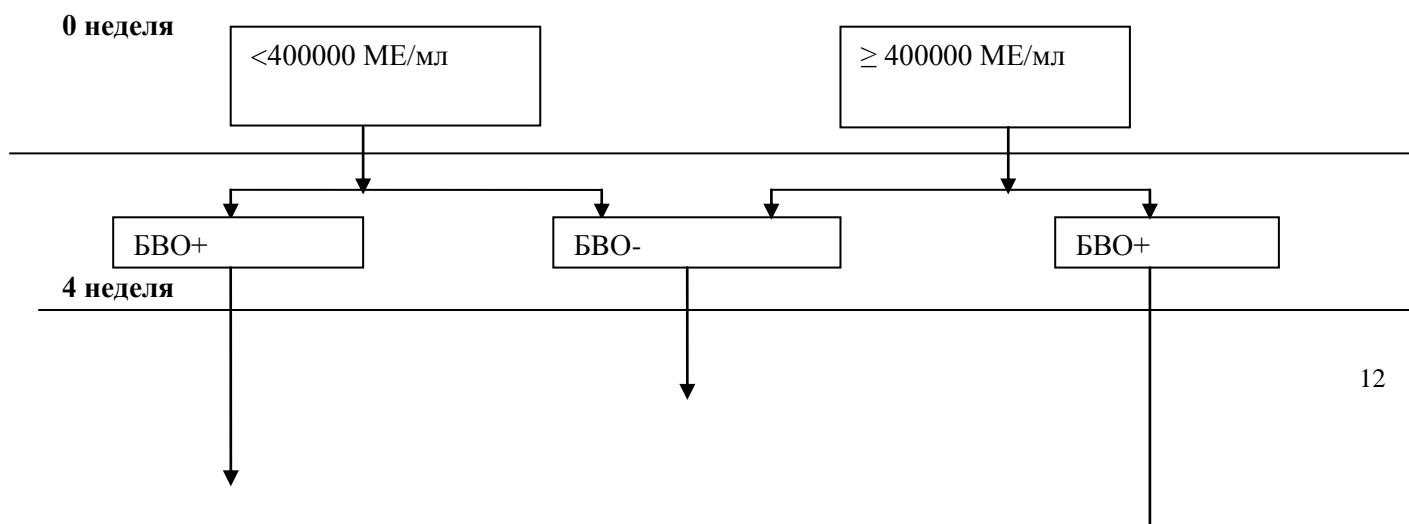
гепатита С.

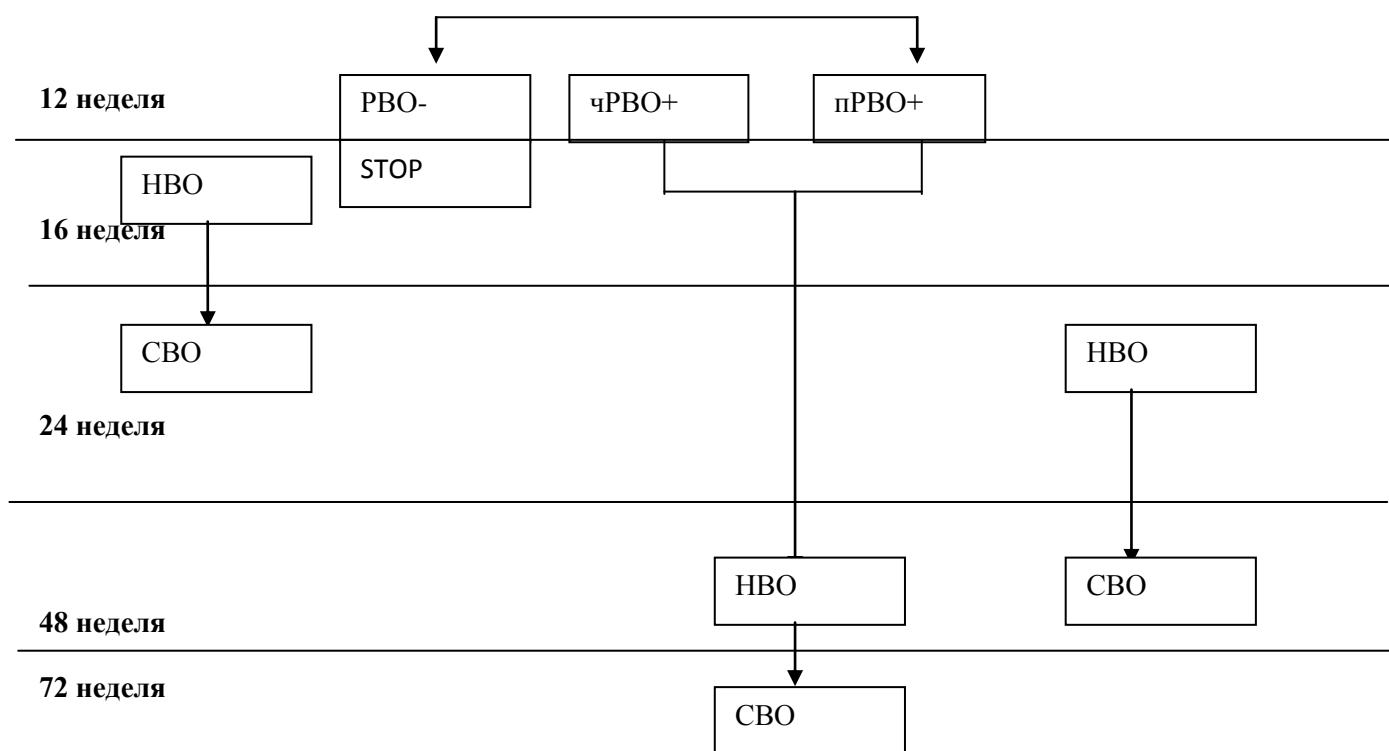
**7) Мониторинг состояния пациента (при проведении ПВТ):**

**Таблица 1. Алгоритм противовирусной терапии при инфицировании HCV 1 генотипа**



**Таблица 2. Алгоритм противовирусной терапии при инфицировании HCV 2 и 3 генотипов.**





### 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- $\alpha$  (30-100 МЕ\кг 3 раза/нед).

### **8) Индикаторы эффективности лечения:**

- подавление репликации вируса HCV;
- нормализация АлАТ;
- уменьшение степени фиброза;
- улучшение качества жизни;
- профилактика цирроза печени.

## **10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации [11,12]**

### **10.1 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.

### **10.2 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).

## **11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:**

1) **Диагностические мероприятия:** не проводятся.

2) **Медикаментозное лечение:** нет проводится.

## **12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1,2,4,11,12]:**

### **1) Диагностические критерии на стационарном уровне:**

#### **Жалобы и анамнез:**

- астеновегетативный синдром – слабость, утомляемость, нарушение сна, депрессия, астения, апатия, снижение работоспособности;
- диспепсический синдром – тошнота, рвота, расстройство стула, метеоризм, болевой синдром, тяжесть, давление, распирание в правом подреберье;
- желтушный синдром – желтушность кожи, склер, потемнение мочи и обесцвечивание кала;

- мезенхимально-воспалительный синдром – спленомегалия, повышение уровня  $\alpha_2$ - и гамма глобулинов в сыворотке крови, изменение белково-осадочных проб (тимоловая, сулемовая и т.д.), повышение уровня IgM, IgG, IgA, появление неспецифических антител к ДНК, митохондриям гладкомышечным волокнам, полиартралгии, миалгия, васкулиты кожи, почек, легких;
- 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 от матери 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 выявление 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: 30-37% 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, АсАТ;
- 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.

#### **Анализ методом ИФА:**

показатели гормонов щитовидной железы, методом ИФА (ТТГ, Т4, АТ или А – ТПО) для диагностики аутоиммунного тиреоидита;

определение альфа-фетопротеина для исключения гепатокарциномы;

определение сывороточного железа для исключения наследственного заболевания и для эффективности ПВТ;

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:**

- биопсия печени (оценка активности и стадии гепатита);
- эндоскопическое исследование или контрастное исследование пищевода и желудка с барием (варикозное расширение вен пищевода и желудка) при кровотечении;
- доплерографическое исследование печеночного и портального кровотока;
- КТ/МРТ для исключения новообразований.

**2) Диагностический алгоритм:** смотрите пункт 9 подпункт 9.2

#### **3) Перечень основных диагностических мероприятий:**

- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анализ крови (АлАТ, АсАТ, билирубин, креатинин, мочевины, белок);
- ПЦР на РНК HCV, количественный анализ и на генотип HCV при отсутствии такого исследования на амбулаторном уровне;
- коагулограмма развернутая.

#### **4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:**

- биопсия печени (оценка активности и стадии гепатита);
- эндоскопическое исследование или контрастное исследование пищевода и желудка с барием (варикозное расширение вен пищевода и желудка) при кровотечении;
- доплерографическое исследование печеночного и портального кровотока;
- КТ/МРТ для исключения новообразований.

Если у ребенка диагноз ХВГ ставится впервые в период госпитализации, то проводится весь алгоритм диагностики, который должен быть проведен в амбулаторных условиях.

**5) Тактика лечения:** смотрите подпункт 9.4.



### **Немедикаментозное лечение:**

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

### **Медикаментозная терапия:**

- ПВТ: в фазе репликации начало лечения для уточнения переносимости препаратов;
- при наличии симптомов интоксикации – дезинтоксикационная терапия в виде внутривенных инфузий 5-10% раствора декстрозы и 0,9% раствора натрия хлорида в соотношении 3:1 из расчета 10-15 мл/кг. Введение растворов осуществляется под контролем диуреза, при необходимости форсирование диуреза;
- в случаях наличия отеков и асцита – форсирование диуреза – фуросемидом из расчета 1-2 мг/кг в первые 3-5 дней затем переход на спиронолактон из расчета 2-3 мг/кг в сутки в 1-2 приема с мониторингом содержания калия в сыворотке крови;
- печеночная энцефалопатия – лактулоза через рот из расчета 5-15 мл разовая доза, орнитин из расчета 1-3 г в сутки через рот или 5 г сухого вещества внутривенно;
- гепатопротекторы – урсодезоксихолевая кислота из расчета 10 мг/кг в сутки через рот;
- желтушный синдром – урсодезоксихолевая кислота из расчета 10 мг/кг в сутки через рот, кремний диоксид коллоидный из расчета до 10кг – 0,5-1,5 ч.л. в сутки; 11-20 кг – 1 ч.л.; 21-30 кг – 1 ч.л. с горкой; 31-40 кг – 2 ч.л.; выше 40 кг – 1 ст.л.

### **Перечень основных лекарственных средств:**

- пегилированные интерфероны -  $\alpha 2b$  дозировка – 50 мкг/0,5мл; 80 мкг/0,5мл, 100 мкг/0,5мл; 120 мкг/0,5 мл [УД – В]
- рибавирин – 200 мг [УД – В]

### **Перечень дополнительных лекарственных средств:**

- интерферон  $\alpha 2b$ -человеческий – во флаконах объемом по 1 мл/10 млн. МЕ (1 доза), 3 мл/18 млн. МЕ (6 доз по 3 млн. МЕ), 2,5 мл/25 млн. МЕ (5 доз по 5 млн. МЕ);
- урсодезоксихолевая кислота - суспензия по 250мл, капсулы по 0,250;
- лактулоза – сироп по 200 мл;
- декстроза 5-10% раствор в ампулах;
- натрия хлорид 0,9 % раствор;
- кремний диоксид коллоидный пакеты 3 г.

### **Хирургическое вмешательство:**

- лапароцентез при асците;
- биопсия печени;

- эндоскопическая коррекция при кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода;
- трансплантация печени (по показаниям).

**Другие виды лечения:** нет.

**6) Показания для консультации специалистов:**

- консультация окулиста (исключение васкулита и другой патологии зрения);
- консультация эндокринолога (для диагностики патологии щитовидной железы, сахарного диабета);
- консультация хирурга (при болевом синдроме, желудочно-кишечном кровотечении, асците, анасарке);
- 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).

**7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:**

- наличие общих признаков опасности у детей в возрасте до 5 лет;
- при наличии признаков декомпенсации хронической печеночной недостаточности;
- повторные кровотечения;
- ДВС – синдром.

**8) Индикаторы эффективности лечения:**

- купирование признаков опасности;
- купирование признаков декомпенсации хронической печеночной недостаточности;
- купирование кровотечения;
- удостовериться о переносимости противовирусных препаратов.

**9) Дальнейшее ведение:[11,12]**

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

Наблюдение за пациентами, завершившими курс противовирусной терапии: пациенты, достигшие НВО после курса противовирусной терапии, без цирроза печени должны быть повторно обследованы через 24 недели после окончания

терапии, а затем еще раз через год с определением у них уровня АЛТ и РНК HCV (количественный анализ).

Поскольку даже после завершения ПВТ у пациентов может развиваться гипотиреоз, уровень ТТГ и свободного тироксина пациентам необходимо исследовать через год после завершения ПВТ. Пациенты с ЦП даже в случае достижения НВО в результате противовирусного лечения должны оставаться под наблюдением врача: методом ЭГДС необходимо контролировать состояние вен пищевода каждые 1-2 года, скрининг ГЦК необходимо проводить 1 раз в 6 месяцев с проведением УЗИ печени и определением уровня АФП.

**13. Медицинская реабилитация:** нет.

**14. Паллиативная помощь** нет.

**15. Сокращения, использованные в протоколе:**

HCV	–	вирус гепатита С
Ig A	–	иммуноглобулины класса А
IgG	–	иммуноглобулины класса G
IgM	–	иммуноглобулины класса М
АГ		антиген
АлАт	–	аланинаминотрансфераза
АсАт		аспартатаминотрансфераза
ВГ	–	вирусный гепатит
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
ВОП	–	врач общей практики
ВПГ	–	вирус простого герпеса
ДВС	–	диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ИФА	–	иммуноферментный анализ
ЛФК	–	лечебная физкультура
МЕ	–	международные единицы
МКБ	–	международная классификация болезней
мкг	–	микрограмм
млн	–	миллион
ОАК	–	общий анализ крови
ОАМ	–	общий анализ мочи
ПВТ	–	Противовирусная терапия
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РВО	–	Ранний вирусологический ответ
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
УВО	–	устойчивый вирусологический ответ
ХВГ	–	Хронический вирусный гепатит
ХВГ С	–	Хронический вирусный гепатит С
ХГ	–	Хронический гепатит
ХПН	–	Хроническая почечная недостаточность
ЦНС	–	центральная нервная система

**16. Список разработчиков протокола:**

- 1) Баетшева Динагуль Аяпбековна – доктор медицинских наук, доцент, АО «Медицинский университет Астана» заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, главный внештатный детский инфекционист МЗСР РК. Председатель Республиканского общественного объединения.
- 2) Куттыкужанова Галия Габдуллаевна – доктор медицинских наук, профессор, РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» профессор кафедры детских инфекционных болезней. Член Республиканского общественного объединения «Общество врачей инфекционистов».
- 3) Эфендиев Имдат Муса оглы – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Государственный медицинский университет города Семей» доцент, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней и фтизиатрии. Член Республиканского общественного объединения «Общество врачей инфекционистов».
- 4) Кенжебаева Сауле Кенжетаевна – ГККП «Городская детская инфекционная больница» Управление здравоохранения города Астаны, заместитель главного врача по лечебной работе. Член Республиканского общественного объединения «Общество врачей инфекционистов».
- 5) Оспанова Зарипа Амангелдиевна – ГКП «Шымкентская городская инфекционная больница» Управление здравоохранения Южно-Казахстанской области, заместитель главного врача по лечебной работе. Член Республиканского общественного объединения «Общество врачей инфекционистов».
- 6) Елубаева Алтынай Мукашевна – кандидат медицинских наук, АО «Медицинский университет Астана» доцент кафедры неврологии с курсами наркологии и психиатрии.
- 7) Катарбаев Адыл Каирбекович – доктор медицинских наук, профессор, РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» заведующий кафедрой детских инфекционных болезней. Член Республиканского общественного объединения «Общество врачей инфекционистов».
- 8) Жумагалиева Галина Даутовна – кандидат медицинских наук, доцент РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный университет имени Марата Оспанова», руководитель курса детских инфекций. Член Республиканского общественного объединения «Общество врачей инфекционистов».
- 9) Бочарникова Наталья Ивановна – КГКП «Павлодарская областная инфекционная больница» Управления здравоохранения Павлодарской области, заведующая отделением. Член Республиканского общественного объединения «Общество врачей инфекционистов».
- 10) Ихамбаева Айнур Ныгымановна – АО «Национальный научный центр нейрохирургии» клинический фармаколог.

**17. Конфликт интересов:** отсутствует.

**18. Список рецензентов:** Кошеров Бахыт Нургалиевна – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», проректор по клинической работе и непрерывному профессиональному развитию.

**19. Условия пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**20. Список использованной литературы:**

- 1) Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология: руководство для врачей. Москва, ГЭОТАР-Медиа, -2012. -640с
- 2) Волюнец Г.В., Потапов А.С., Скворцова Т.А. Хронический вирусный гепатит С у детей: проблемы и перспективы. //Вестник Российской Академии медицинских наук. 2014; №11-12: 46-53
- 3) Серов В.В. Современная классификация хронических гепатитов.// РМЖ № 3; 03.08.1996: 13
- 4) EASL. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014/ Available on [http://www.easl.eu/\\_newsroom/latest-news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014](http://www.easl.eu/_newsroom/latest-news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014)
- 5) Обновленные данные по лечению хронического вирусного гепатита С генотипа 1: рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (MarcGGhany, DavidR.Nelson, DorisB. Straderetal.) //Человек и Лекарство – Казахстан, № 12(16), 2012. С.10-21
- 6) Aghemo A, Rumi MG, et al. The optimal ribavirin dose for patients infected with hepatitis C virus genotype 3: should we utilize more? *Hepatology*. 2009; 49:702-703
- 7) Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang .T. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. //Hepatology. 2005 Mar 25; 1013-1018
- 8) Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, et al. Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virologic response. *Hepatology*. 2010; 52: 1201-7
- 9) 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
- 10) [http://www.hivandhepatitis.com/hep\\_c/news/2009/010609\\_a.html](http://www.hivandhepatitis.com/hep_c/news/2009/010609_a.html) (разрешение FDAприменять комбинированную терапию пегинтерфероном альфа-2b м рибавирином (ребетол) у детей в возрасте от 3-х лет и старше, страдающих хроническим гепатитом С
- 11) Приказ МЗ РК №92 от 17.02.2012г «Об утверждений правил обследования и лечения больных вирусными гепатитами»
- 12) Приказ № 194 от 12.03.2015г. Об утверждений «Санитарно - эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно -

противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению инфекционных заболеваний».