

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
Від 29.01.2013 р. №59

**УНІФІКОВАНИЙ
КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
ДІТЯМ ІЗ ХРОНІЧНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ В**

Київ 2013

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

Ag	Антиген
AMA	антимітохондріальні антитіла
ANA	антинуклеарні антитіла
ELISA	твердофазний імуноферментний аналіз
HBcorAg	ядерний антиген вірусу гепатиту В
HBeAg	антиген «е» вірусу гепатиту В
HBsAg	поверхневий антиген вірусу гепатиту В
IgG	імуноглобулін класу G
АЛТ	аланінамінотрансфераза
Анти – HBcor	загальні антитіла до серцевинного антигену вірусу гепатиту В (HBcorAg)
Анти-HBcor	антитіла до ядерного антигену вірусу гепатиту В
Анти-HBe	антитіла до антигену «е» вірусу гепатиту В
Анти-HBs	антитіла до поверхневого антигену вірусу гепатиту В
Анти-ВГВ, Анти-HBV	антитіла до вірусу гепатиту В
Анти-ВГС, Анти-HCV	антитіла до вірусу гепатиту С
Анти-LKM-1	антимікросомальні антитіла до печінки, нирок
АСТ	аспартатамінотрансфераза
АТ	антитіла
АТПО	антитіла до тиреопероксидази
АТТГ	антитіла до тиреоглобуліну
в/в	внутрішньовенно
в/м	внутрішньом'язово

ВГВ	вірус гепатиту В
ВМН	верхня межа норми
ВН	вірусне навантаження
ГГТП	гамаглутамілтранспептидаза
ГЦК	гепатоцелюлярна карцинома
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ	електрокардіографія
ІГА	індекс гістологічної активності
ІФА	імуноферментний аналіз
ІФН	інтерферон
ЛФ	лужна фосфатаза
МКХ-10	міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МРТ	магнітно-резонансна томографія
п/ш	підшкірно
Пег-ІФН	пегільований інтерферон
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПТІ	протромбіновий індекс
РНК	рибонуклеїнова кислота
РВВ	рання вірусологічна відповідь
ТТГ	тиреотропний гормон
УЗД	ультразвукове дослідження
ФЕГДС	фіброезофагогастродуоденоскопія
ХВГ	хронічний вірусний гепатит
ХГ	хронічний гепатит
ХГВ	хронічний гепатит В

ЦП	цироз печінки
ЧСЧ	чоловіки, які мають секс із чоловіками
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів

А. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

А. 1 Діагноз: Хронічний вірусний гепатит В без дельта – антигену

А. 2 Шифр згідно МКБ-10: B18.1 - Хронічний вірусний гепатит В без дельта – антигену

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 В.

А. 5 Дата складання – 2012 р.

А. 6 Дата планового перегляду протоколу – 2017 р.

Б. Епідеміологія та діагностичні критерії:

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

Клінічні терміни для опису ВГВ- інфекції та діагностичні критерії.

Діагностичні критерії хронічного гепатиту В:

1. Виявлення HBsAg > 6 місяців.
2. Рівень ДНК ВГВ у сироватці > 20000 МЕ/мл (10^5 копій/мл), мінімальні значення 2 000–20 000 МЕ/мл (10^4 - 10^5 копій/мл).
3. Стійке або періодичне підвищення рівнів АЛТ/АСТ.
4. Ознаки хронічного гепатиту з помірними або тяжкими некротично-запальними змінами в біоптаті печінки.

Залежно від наявності чи відсутності HBeAg ХГВ підрозділяють на *HBeAg-позитивний* та *HBeAg-негативний* гепатит.

Неактивне носійство HBsAg — стійка інфекція печінки ВГВ, що не супроводжується значимим та прогресуючим некротично-запальним ураженням.

Діагностичні критерії неактивного носійства HBsAg:

1. Виявлення HBsAg > 6 місяців.
2. HBeAg-, анти-HBe +.
3. Рівень ДНК ВГВ у сироватці < 2000 МО/мл.
4. Стійко нормальні рівні АЛТ/АСТ.
5. Дані біопсії печінки підтверджують відсутність активного гепатиту.

Гепатит В, що розрішився — наявність в анамнезі інфекції ВГВ, що не супроводжується подальшими вірусологічними, біохімічними або гістологічними ознаками активної вірусної інфекції чи захворювання.

Діагностичні критерії гепатиту В, що розрішився:

1. Наявність в анамнезі гострого або хронічного гепатиту В чи наявність анти-HBc ± анти-HBs.
2. HBsAg- .
3. Відсутність у сироватці виявленого рівня ДНК ВГВ* .
4. Нормальні рівні АЛТ/АСТ.

* Дуже низькі рівні можна виявити, використовуючи чутливі кількісні методи ПЛР.

Загострення або спалах гепатиту В — транзиторне підвищення рівня амінотрансфераз більше, ніж в 10 разів вище верхньої межі норми, і більше, ніж в 2 рази висхідного рівня.

Реактивація гепатиту В — повторне активне некротично-запальне ураження печінки пацієнта, у якого було неактивне носійство HBsAg або гепатит В, що розрішився.

Кліренс HBeAg — зникнення раніше виявленого HBeAg у пацієнта.

Сероконверсія HBeAg — зникнення HBeAg і поява анти-HBe у пацієнта, у якого раніше виявляли HBeAg, а анти-HBe антитіла були відсутні.

Реверсія HBeAg — повторна поява HBeAg у пацієнта, у якого раніше виявляли анти-HBe антитіла, а HBeAg — не виявляли.

Б. 2 ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Б. 2. 1 Амбулаторний етап		
Дітям з підозрою на ВГВ 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 ВГВ здійснюється амбулаторно та стаціонарно	Діагноз ВГВ встановлюється лікарем згідно класифікаційних критеріїв	Забезпечення своєчасного встановлення діагнозу ВГВ.
Б. 2.2 Стаціонарний етап		
Усі хворі на ВГВ госпіталізуються в стаціонар	Направлення на госпіталізацію здійснюється лікарем	Лікування ХГВ 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	Обмежується строками досягнення клінічної ефективності терапії.
Б. 2.3 Діагностика		

Встановлення діагнозу ВГВ	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості A)	Скринінгове дослідження на інфекцію ВГВ включає: визначення HBsAg та антитіл до поверхневого антигену вірусу гепатиту В (анти-HBs). При позитивному результаті дослідження антитіл до ядерного антигену вірусу гепатиту В (анти-HBc) необхідно додатково визначити HBsAg та анти-HBs, щоб диференціювати стани інфекції та імунітету до інфекції.
Посиндромний біохімічний підхід, прийнятий у сучасній гепатології, дозволяє оцінити функціональний стан печінки у дітей із ХГ	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості B)	Не існує абсолютного біохімічного критерію ураження печінки при ВГВ-інфекції. Найбільш чутливим та інформативним є синдром цитолізу. Виразність проявів біохімічних синдромів визначається ступенем активності некротично-запального процесу в печінці та максимально представлені у дітей із високо та помірно активним гепатитом. Синдром холестазу рідко виявлявся у хворих дітей із ХГВ. Ступінь підвищення трансаміназ покладений в основу оцінки активності процесу в печінці: мінімальна активність - підвищенням трансаміназ до 1,5-2 норм, низька – до 3-5 норм, помірна – підвищення трансаміназ до 9 норм, висока – вище 9 норм. У багатьох випадках ХГВ кореляція між активністю печінкових амінотрансфераз і гістологічною активністю запального процесу у печінці та рівнем фіброзу може бути відсутньою. Нормальний показник активності АЛТ не слід розглядати ізольовано при вирішенні питання про призначення лікування, а слід оцінювати одночасно з рівнем вірусемії ВГВ та стадією фіброзу.
Б. 2. 4 Лікування		

Медикаментозна терапія повинна проводитись із урахуванням віку хворого та фази інфекційного процесу, штаму та бажано генотипу вірусу, активності та стадії гепатиту, ефективності попереднього лікування	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості B)	Лікування ХГВ потребують пацієнти із високим ризиком прогресування хвороби або хворі із сформованим ЦП для попередження його декомпенсації. <i>Основними критеріями для призначення протівірусної терапії є: кількість ДНК ВГВ, рівень АЛТ і гістологічні зміни в печінці (активність та виразність фіброзу).</i> Режимні заходи для дітей, хворих на ХГВ: охоронний режим; при необхідності терапія супутньої патології шлунково-кишкового тракту; обмеження прийому медикаментів; усунення факторів, які можуть провокувати загострення хронічних гепатитів (інсоляція, контакт із засобами побутової хімії та іншими токсичними речовинами, заборона куріння та вживання слабо алкогольних напоїв для підлітків, вакцинація, тощо).
Мета лікування ХГВ	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості B)	Підвищення якості та тривалості життя шляхом забезпечення стабільного пригнічення реплікації ВГВ та досягнення ремісії для попередження розвитку цирозу печінки, печінкової недостатності та ГЦК.
Б. 2. 5 Вакцинація та профілактика передачі		
Дітям, які належать до груп ризику та мають негативні результати скринінгового обстеження на ВГВ-інфекцію, рекомендовано проведення вакцинації проти гепатиту В (або проти ВГВ + ВГА)	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості B)	Згідно з наказом МОЗ України від 16.09.2011 № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів».

У випадку виявлення дітей, які інфіковані ВГВ, необхідно проводити профілактику передачі ВГВ іншим особам	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості B)	- необхідно забезпечити вакцинацію (за необхідністю членам родини та статевим партнерам); - користуватися методами бар'єрної контрацепції; - користуватися індивідуальними туалетними засобами (зубні щітки, бритви та ін.); - не тримати відкритими рани та порізи; - очищувати п'ятна крові за допомогою миючих або відбілюючих засобів. Новонародженим, матері яких інфіковані ВГВ, необхідно ввести імуноглобулін до ВГВ (HB Ig) та вакцину від гепатиту В при народженні та закінчити рекомендований курс вакцинації. (I), а також провести дослідження для оцінки відповіді на вакцинацію в віці 9 – 15 місяців (III). Решті вакцинованим при збереженні ризику зараження оцінку ефективності вакцинації проводять через 1-2 міс. після введення останньої дози вакцини (III). Дітям та підліткам із позитивним результатом HBsAg можна брати участь в усіх видах діяльності, в т.ч. займатися контактними видами спорту; можна відвідувати дошкільні заклади та школу, ізолювати таких дітей від інших не потрібно. Такі діти можуть користуватися загальною їжею та посудом, а також цілувати інших.
Б. 2. 6 Диспансерний нагляд		
Диспансерний нагляд – протягом життя	Підтверджується даними клінічної практики та кафедри дитячої гастроентерології та нутріціології ХМАПО	Із диспансерного нагляду діти з ХГВ та хронічною ВГВ-інфекцією незалежно від того, пройшли вони курс противірусної терапії чи ні, не знімаються. Спостереження за такими хворими повинен здійснювати педіатр-гастроентеролог або педіатр-інфекціоніст. Схема нагляду за такими хворими представлена в табл. 4. Пацієнтам із цирозом печінки в результаті вірусного гепатиту В необхідно проводити скринінг на ГЦК (УЗД та визначення α-фетопротейну в сироватці крові) кожні 6 міс. (клас II -2).
Б. 2. 6 Санаторно-курортне лікування		

Санаторно-курортне лікування при ХГВ показане 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	Наказ МОЗ України від 12.01.2009 № 4 «Про направлення дітей на санаторно-курортне лікування в санаторно-курортні заклади (крім туберкульозного профілю)»	24-30 днів.

Основні принципи відновлювального лікування	Наказ МОЗ України № 364 від 28.05.2009 р. «Про затвердження клінічних протоколів санаторно-курортного лікування дітей у санаторно-курортних закладах України» (Рівень доказовості С)	<u>Об'єм діагностики</u> <i>Обов'язкові лабораторні дослідження:</i> 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, копрограма. <i>Обов'язкові інструментальні дослідження:</i> УЗД органів черевної порожнини. • <i>Дієта №5</i> (раціон №2), дрібне харчування. <i>Мінеральні води.</i> 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. • <i>Бальнеотерапія.</i> • <i>Апаратна фізіотерапія:</i> – <i>електросон.</i> • <i>Кліматотерапія</i> включає аеротерапію, повітряні, сонячні ванни, морські купання за загальноприйнятою методикою. • <i>Руховий режим:</i> ранкова гігієнічна гімнастика, групові лікувальні фізкультура, дозована ходьба.
--	---	---

В. КЛАСИФІКАЦІЯ ТА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ХГВ

В. 1 Класифікація хронічного вірусного гепатиту

(на основі класифікації хронічних вірусних гепатитів, Лос-Анджелес, 1994)

Ступінь активності*:

Мінімальна
Слабо виражена
Помірна
Виражена

Стадія **::

- Відсутність фіброзу – F 0
- Слабо виражений фіброз – F1
- Помірний фіброз – F2
- Виражений фіброз – F3
- Цироз – F4

* За даними біопсії або рівня трансаміназ;

** за даними біопсії або неінвазивних маркерів фіброзу.

В. 2 Клінічні критерії (ознаки) ХГВ.

Основні клінічні синдроми та симптоми:

- астеновегетативний – проявляється підвищеною втомлюваністю, слабкістю, емоційною лабільністю, цефалгіями та ін.;
- диспепсичний – найчастіше проявляється зниженням апетиту, нудотою, метеоризмом, рідше - блювотою, порушенням стільця;
- гепатомегалія, спленомегалія – зустрічається нечасто, переважно у дітей із активним перебігом гепатиту;
- прояви капіляриту (пальмарна ерітема, телеангіектазії) – виявляються приблизно у п'ятій частині хворих переважно з активним гепатитом.

Найчастіше у дітей із ХГВ клініка ураження печінки має вигляд первинно-хронічного перебігу з мінімальними клінічними проявами переважно у вигляді астеновегетативних та диспепсичних розладів, ступінь виразності яких визначається активністю некротично-запального процесу в печінці. Лише у дітей із високою активністю ХГВ можуть мати місце клінічні прояви гострого гепатиту (гепатоспленомегалія, жовтяниця різного ступеня, диспепсичний та астеновегетативний синдроми, можлива носова кровотеча).

Г. ДІАГНОСТИЧНА ПРОГРАМА

Г. 1 Діагностика хронічного вірусного гепатиту В

Методи діагностики:

- клінічні,
- біохімічні,
- вірусологічні,
- гістологічні критерії (за можливості проведення біопсії печінки).

Додаткові критеріями, особливо для діагностики прогресування ХГВ із формуванням цирозу печінки, мають **інструментальні методи діагностики:**

- ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини: має обов'язково проводитися усім пацієнтам із ХГВ та є доступним, простим у виконанні, неінвазивним методом діагностики, який надає цінну додаткову діагностичну інформацію щодо розмірів, форми та ехоструктурних змін печінки на фоні захворювання, а виконання височастотного сканування печінки у дітей дозволяє до проведення пункційної біопсії оцінити виразність фіброзу в органі. Доплерометричне дослідження артеріальної та венозної систем печінки може слугувати додатковим критерієм для оцінки фібротичних змін у печінці.
- фіброезофагогастродуоденоскопія: дозволяє оцінити стан вен слизової оболонки стравоходу і шлунку, як прояву портальної гіпертензії; показана при підозрі на формування цирозу печінки;
- радіоізотопна сцинтиграфія печінки з Tc 99: дозволяє раніше, ніж при використанні інших методів діагностики, запідозрити циротичні зміни в печінці. Це обстеження є додатковим (не обов'язковим), призначається за індивідуальними показниками.

Г. 2 Діти, яким рекомендується тестування на ВГВ (клас I, рівень B)

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

- дітей, які коли-небудь були на гемодіалізі;
- дітей з нез'ясовано підвищеними рівнями амінотрансферази.
- 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 ВГВ;
 - дітей, яким проводилися переливання крові чи продуктів на основі крові;
 - дітей, які перенесли трансплантацію органів та/чи тканин.
- Які в даний час є сексуальними партнерами ВГВ-інфікованих осіб або які проживають в родині, де є інфіковані ВГВ ;
- Які проживають у закритих дитячих закладах;
- Яким планується проведення імуносупресивної терапії.

Г. 3 Основні біохімічні синдроми

- Синдром цитолізу – підвищення рівнів АЛАТ та АсАТ;
- імунно-запальний – підвищення рівня γ -глобулінів, тимолової проби, ШОЕ;
- печінково-клітинної недостатності – зниження рівня загального білка та альбумінів, холестерину, протромбіну, сечовини;
- синдром холестазу – гіпербілірубінемія, підвищення активності лужної фосфатази, гамаглутамілтрансептідази.

Г. 4 Вірусологічні критерії ХГВ

Вірусологічна діагностика ХГВ у дітей передбачає визначення маркерів ВГВ-інфекції (HBsAg, HBeAg, анти-HBs, анти-HBcor Ig G, анти-HBcor Ig M, анти-HBe) методом ІФА та визначення ДНК ВГВ-методом ПЛР. Поєднання цих маркерів у різних варіантах дозволяє визначити стадію та фазу ВГВ-інфекції. (табл. 1, табл. 2)

Генотипи ВГВ. Відомо 8 генотипів ВГВ від А до Н, розповсюдженість яких визначається регіоном проживання. Генотипи відіграють роль у прогресуванні ХГ, а також відповіді на інтерферонотерапію. Найбільш сприятливими в цьому плані є генотипи А та В, які характеризуються меншою швидкістю прогресування та більш високою чутливістю до терапії пегільованими інтерферонами, порівняно з генотипами С та Д. Не встановлено впливу генотипу на відповідь при лікуванні аналогами нуклеозидів/нуклеотидів. Враховуючи недостатню кількість досліджень з цього приводу, визначення генотипу ВГВ перед початком лікування не є обов'язковим.

Таблиця 1. Поєднання серологічних маркерів інфікування ВГВ та їх інтерпретація

Оцінка результатів	HBsAg	анти-HBs	анти-HBcor		HBeAg	анти-HBe	ДНК ВГВ
			Ig M	Ig G			
Активна реплікація (дикий штам)	+	-	+	+	+	-	+
Активна реплікація (мутантний штам)	+	-	+	+	-	+/-	+
Початок видужання від гострого гепатиту	+	-	+	+	-	+/-	-
Носійство	+	-	-	+	-	+/-	-
Фаза «вікна» гострого гепатиту	-	-	+	+	-	-	-
Імунітет після перенесеного гепатиту В	-	+	-	+	-	+/-	-
Імунітет після вакцинації	-	+	-	-	-	-	-

Таблиця 2. Стадії та фази хронічної ВГВ-інфекції

	Реплікативна стадія			Інтегративна стадія	
	Імунотолерантна фаза	Імуноактивна фаза			
Показники			НВeAg+ - позитивний гепатит	НВeAg нега- тивний гепатит	Носійство НВsAg
НВsAg	+	+	+	+	-
НВeAg	+	+	—	-	-
Anti-НВe	—	—	+	+	-
Anti-НВс	+	+	+	+	+/-
АЛТ	N	↑	↑	N	
ВГВ ДНК	> 20,000 IU/mL ⁷ (> 10 ⁷ копій/mL)	> 20,000 IU/mL ⁵ (> 10 ⁵ копій/mL)	> 2000 IU/mL ⁴ (> 10 ⁴ копій/mL*)	Не визначається або < 2000 IU/mL ⁴ (< 10 ⁴ копій/mL)	Визначається
Гістологічна картина	Норма/незначні зміни	Значні зміни	Значні зміни	Норма/незначні зміни	Норма ¹

1 – деякі автори не виключають можливість прогресування захворювання

Г. 5 Перебіг НВеАg+ та НВеАg- ХГВ

У дітей при перинатальному інфікуванні імунотолерантна фаза може тривати декілька десятків років, спонтанна сероконверсія НВеАg зустрічається рідко. Імуноактивна форма у таких хворих може розвинути через десятки років після інфікування. Діти, інфіковані горизонтальним шляхом у більш старшому віці та підлітки, мають більш активний перебіг ХГВ НВеАg+, що може призводити до формування цирозу печінки, особливо при інфікуванні вірусом гепатиту Д. Спонтанна сероконверсія у НВеАg+ хворих із підвищеним рівнем АЛТ можлива у 8 -12 % випадків на рік. При спонтанній сероконверсії у більшості хворих не виявляється ДНК ВГВ, нормалізується рівень трансаміназ та практично нормалізується гістологічна картина в печінці.

НВеАg(-)ХГВ – характеризується меншим вірусним навантаженням, має нестабільний перебіг і являє собою більш пізню стадію перебігу хронічної ВГВ-інфекції.

Наявність НВеАg та тривало високий рівень ДНК ВГВ є незалежними факторами ризику розвитку цирозу печінки та в подальшому ГЦК. Такими ж факторами є коінфекція вірусами гепатиту С та Д.

Кількісне визначення ДНК ВГВ в сироватці крові проводиться методом ПЛР і є важливим у діагностиці ХГВ та оцінки ефективності противірусної терапії. Критерієм діагностики ХГВ є рівень ДНК ВГВ > 2000 МО/мл (10⁴ копій/мл). Оскільки низькі рівні ДНК ВГВ можуть зберігатися і при серологічному відновленні після гострого гепатиту В, тому кліренс вірусу не може слугувати кінцевою точкою лікування.

Г. 6 Біопсія печінки та методи оцінки ступеню фіброзу

Біопсія печінки проводиться для оцінки ступеня ураження печінки та виключення інших причин її ураження. Результати гістологічного дослідження біоптатів печінки

можуть відігравати вирішальну роль для прийняття рішення про початок лікування у випадках, коли інші критерії є сумнівними і не дозволяють прийняти такого рішення. Гістологічне дослідження біоптату печінки дозволяє оцінити активність запального процесу по індексу гістологічної активності (ІГА) та стадію захворювання по гістологічному індексу склерозу (ГІС). Для оцінки цих змін існує багато шкал: R.G.Knodell (1981), Desmet V.J. (1994), K. Ishak et all., (1995).

Найбільшого поширення набула інтерпретація результатів гістоморфологічного дослідження біоптатів печінки за шкалою оцінок METAVIR (таблиця 3) як високоінформативної й об'єктивної, що дозволяє окремо враховувати як ступінь запалення, так і ступінь розвитку фіброзу печінки.

Таблиця 3. Система оцінок активності запалення й фіброзу печінки за шкалою METAVIR

Показники активності (A)		Лобулярне запалення		
		Відсутнє 0	Помірне 1	Тяжке 2
Часточкові сходинокоподібні некрози	Відсутні 0	A 0	A 1	A 2
	Мінімальні 1	A 1	A 1	A 2
	Помірні 2	A 2	A 2	A 3
	Тяжкі 3	A 3	A 3	A 3
Показники фіброзу (F)	Гістоморфологічні зміни			
F 0	Відсутність портального фіброзу			
F 1	Незначний портальний фіброз без септ (відсутні порушення цитоархітекτονіки печінкових часточок)			
F 2	Помірний портальний фіброз з окремими септами (поодинокі порушення цитоархітекτονіки печінкових часточок)			
F 3	Значний портальний фіброз, багато септ, але без ознак цирозу			
F 4	Цироз			

Відповідно до цієї шкали результати гістоморфологічного дослідження біоптатів печінки оцінюються наступним чином:

Оцінка активності гепатиту:

- A 0 = відсутня гістологічна активність
- A 1 = мінімальна активність
- A 2 = помірна активність
- A 3 = значна активність

Оцінка стадії фіброзу печінки:

- F 0 = фіброз відсутній
- F 1 = портальний фіброз без септ (мінімальний)
- F 2 = портальний фіброз із рідкими септами (помірний)
- F 3 = численні септи без цирозу (значний)
- F 4 = цироз (із градацією його активності)

Протипоказники для проведення пункційної біопсії печінки:

- ПТІ < 70%
- Кількість тромбоцитів < 80 тис. клітин в мм³
- Геморагічний синдром
- Схильність до кровотеч в анамнезі
- Обструктивний підпечінковий або значний внутрішньо печінковий холестаз
- Піддіафрагмальний абсцес

- Правобічний плеврит
- Гнійний холангіт
- Асцит
- Судинні ураження печінки
- Порушення гемодинаміки

Альтернативними методами оцінки ступеню фіброзу при неможливості проведення пункційної біопсії є неінвазивні методи: фіброскан (ґрунтується на методах еластометрії); фібротест та ін. (визначення сироваткових маркерів фіброзу печінки). Ці методи не мають протипоказань, але не є 100 % вірогідними та поступаються пункційній біопсії печінки і, при певних умовах, можуть давати хибні результати. Водночас неінвазивні методи можна рекомендувати при відсутності доступу до дослідження методом пункційної біопсії печінки або за наявності протипоказань для її проведення.

Відсутність можливості проведення пункційної біопсії печінки або оцінки ступеню фіброзу альтернативними методами не має обмежувати доступ хворих до лікування у випадку наявності відповідних показань, не має розглядатися як протипоказання до початку лікування або основна причина для його затримки.

Г 7 Обстеження та моніторинг дітей із ХГВ

Первинне обстеження пацієнтів із ВГВ-інфекцією проводиться з метою оцінки клінічного стану пацієнта та вирішення питання щодо призначення лікування ВГВ-інфекції та передбачає наступний обсяг досліджень.

Таблиця 4. Первинне обстеження пацієнтів із ХГВ

1. Опитування щодо скарг, збір анамнезу і фізикальне обстеження
• <i>Наявність факторів ризику вірусних гепатитів</i>
• <i>Тривалість захворювання</i>
• <i>Шлях інфікування</i>
• <i>Вживання алкоголю</i>
• <i>Наявність супутніх захворювань</i>
• <i>Родинний анамнез щодо захворювання печінки та раку печінки</i>
• <i>Результати обстеження членів родини на ВГВ-інфекцію (якщо проводилося)</i>
• <i>Консультації щодо попередження передачі ВГВ</i>
2. Лабораторні обстеження з метою уточнення діагнозу та визначення доцільності лікування
• <i>Повторне визначення показників АЛТ і НВе Ag/анти-НВе, ДНК ВГВ кількісно у динаміці протягом 6 місяців</i>
• <i>Загальноклінічне дослідження крові (з визначенням кількості тромбоцитів)</i>
• <i>Біохімічні показники функції печінки</i>
• <i>Протромбіновий час</i>
• <i>Генотипування ВГВ (бажано)</i>
• <i>Дослідження з метою виключення конфекції іншими вірусами: анти-ВГС, анти-ВГД</i>

Дослідження з метою визначення імунітету проти ВГА
У групах ризику тестування на ВІЛ (добровільно, за умови інформованої згоди пацієнта, з обов'язковим проведенням до- і післятестового консультування відповідно до чинного Протоколу консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію)¹
Скринінг на ГЦК у пацієнтів із факторами ризику її розвитку: визначення альфа-фетопроतेїну та УЗД печінки
Розглянути доцільність проведення біопсії печінки з метою визначення ступеня та стадії захворювання печінки в осіб із критеріями хронічного гепатиту²
За показниками - загальноклінічне дослідження сечі
3. Моніторинг пацієнтів, які не мають показань до призначення лікування (HBe Ag+, ДНК ВГВ > 20,000 МО/мл, нормальні значення АЛТ)
АЛТ - кожні 3-6 місяців, частіше - якщо підвищується. Наявність HBe Ag потрібно оцінювати кожні 6-12 міс.
Якщо АЛТ коливається між 1-2 норми, повторювати дослідження потрібно кожні 1-3 місяці;
АЛТ на межі норми або помірно підвищене в серії аналізів: необхідно розглядати необхідність проведення лікування за результатами біопсії - помірне / сильне запалення або значний фіброз;
Якщо активність АЛТ > 2 норм протягом 3-6 міс, HBe Ag+, ДНК ВГВ > 20,000 МО/мл, слід також обміркувати проведення біопсії печінки та/або призначення лікування;
При необхідності розглянути доцільність на проведення скринінгу по ГЦК(УЗД та дослідження рівня α-фетопротеїну в сироватці крові).
4. Моніторинг пацієнтів у стані неактивного носійства HBsAg
АЛТ визначати кожні 3 міс протягом 1 року при стійко нормальних показниках, рівень АЛТ - кожні 6 – 12 міс.
Якщо рівень АЛТ 1-2 норми, перевірити рівень ДНК ВГВ у сироватці, при необхідності виключити інші причини ураження печінки. Розглянути доцільність проведення пункційної біопсії: якщо рівень АЛТ на межі норми або незначно підвищений, а рівень ДНК 2000 МО/мл. При виявленні помірного або виразного запалення чи значного фіброзу розпочати лікування.
При необхідності розглянути доцільність на проведення скринінгу на ГЦК (УЗД та дослідження рівня α-фетопротеїну в сироватці крові)

Д. ЛІКУВАННЯ

Д. 1 Лікування хронічного вірусного гепатиту В

При наявності показань до інтерферонотерапії ХГВ перед початком лікування (див. табл.4 «Первинне обстеження пацієнтів із ХГВ» вище) потрібно рекомендувати додаткове лабораторне обстеження для виявлення можливих протипоказань: загальні аналізи крові та сечі, рівень альфа-фетопротеїну, антинуклеарні антитіла-ANA, тиреотропний гормон (ТТГ) та антитиреоїдні антитіла (АТТГ та АТПО), Т3-Т4 вільні, коагулограма або протромбіновий індекс, за показаннями – кріоглобуліни сироватки крові.

Кінцеві завдання лікування: (EASL (2009))

¹ Наказ МОЗ України від 19.08.05 №415 (Зареєстровано Міністерством юстиції за N 1404/11684 від 22.11.2005) Про удосконалення добровільного консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію

² EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B// Journal of Hepatology 50 (2009) 227–242.

1. Для HBeAg+ и HBeAg- пацієнтів ідеальною кінцевою метою є стійке зникнення HBsAg з або без сероконверсії на анти-HBs. Це асоціюється з повною ремісією та хорошим прогнозом.
2. Для HBeAg+пацієнтів стійка HBe-сероконверсія є задовільним кінцевим завданням терапії та покращує прогноз.
3. Для HBeAg+ пацієнтів, які не досягли HBe-сероконверсії та для HBeAg- хворих, відсутність ДНК ВГВ при лікуванні нуклеозидними аналогами та/або стійка відсутність ДНК ВГВ після терапії інтерфероном є наступним найбільш бажаним кінцевим завданням лікування.

Для оцінювання відповіді на терапію використовують наступні параметри: нормалізація рівня АЛТ у сироватці, зниження рівня ДНК ВГВ у сироватці, зникнення HBeAg на фоні появи анти-HBe чи при їх відсутності, покращення гістологічної картини в печінці. Визначення варіантів відповіді на противірусне лікування наведено в табл. 5.

Таблиця 5. Варіанти відповіді на противірусну терапію ХГВ

Категорія відповіді	
Біохімічна відповідь	Зниження рівня АЛТ до нормальних величин
Вірусологічна відповідь	Зниження рівня ДНК ВГВ у сироватці до такого, що не визначається кількісними методами ПЛР та зникнення HBeAg у хворих із HBeAg+ гепатитом
Відсутність первинної відповіді (окрім інтерферонотерапії)	Зниження рівня ДНК ВГВ у сироватці до $< 2 \log$ МО/мл після 24 тижнів терапії
Вірусологічний рецидив	Підвищення рівня ДНК ВГВ у сироватці на $1 \log$ МО/мл після припинення лікування, виявлене у подальшому не менше 2 разів з інтервалом в 4 тижні
Гістологічна відповідь	Зниження індексу гістологічної активності не менше, ніж на 2 бали, при відсутності погіршення індексу фіброзу порівняно з даними до початку лікування
Повна відповідь	Досягнення біохімічної, вірусологічної відповіді в поєднанні зі зникненням HBsAg

Таблиця 6. Терміни, пов'язані з резистентністю до терапії аналогами нуклеозидів

Термін	Визначення
Вірусологічний прорив	Підвищення рівня ДНК ВГВ у сироватці $> 1 \log 10$ МО/мл вище мінімального, встановленого після досягнення вірусологічної відповіді на фоні терапії, що продовжується.
Вірусологічно рикошетна відповідь	Підвищення рівня ДНК ВГВ у сироватці $> 2 \log 10$ МО/мл або вище виявленого до початку лікування. Після досягнення вірусологічної відповіді на фоні терапії.
Біохімічний прорив	Підвищення рівня АЛТ вище верхньої межі норми після досягнення його нормалізації на фоні терапії.

Генотипна стійкість	Виявлення мутації, яка по даним дослідження <i>in vitro</i> стійка до призначеного нуклеозидного аналогу.
Фенотипна стійкість	Підтвердження <i>in vitro</i> , що виявлена мутація знижує чутливість вірусу до призначеного нуклеозидного аналогу.

Лікування ХГВ потребують пацієнти із високим ризиком прогресування хвороби або хворі із сформованим ЦП для попередження його декомпенсації.

Основними критеріями для призначення протівірусної терапії є: кількість ДНК ВГВ, рівень АЛТ та гістологічні зміни в печінці (активність та виразність фіброзу).

Лікування ХГВ показане наступним групам пацієнтів:

- HBeAg позитивні хворі з кількістю ДНК ВГВ в плазмі > 20 000 МО/мл та підвищення АЛТ – 1-2 верхньої межі норми;
 - HBeAg негативні хворі з кількістю ДНК ВГВ у плазмі крові більше 2,000 МО/мл та підвищенням активності АЛТ (1-2 верхньої межі норми);
- (HBeAg позитивні та HBeAg негативні з вищезазначеними критеріями підлягають динамічному спостереженню протягом 3 – 6 міс., протягом яких можлива спонтанна сероконверсія. При сумнівних показниках розглянути питання про проведення пункційної біопсії печінки. Стадія F2 та активність A2 по METAVIR є показниками для проведення протівірусної терапії).
- Хворі на ЦП, спричинений ВГВ-інфекцією, незалежно від рівня віремії та АЛТ.

Діти, які знаходяться в імунотолерантній фазі (HBeAg +, високе вірусне навантаження, нормальний рівень АЛТ), не потребують лікування; їм необхідно проводити вищенаведений моніторинг (див. табл. 4), при необхідності пункційну біопсію печінки.

Д. 2 Схеми та препарати протівірусної терапії ХГВ у дітей

Опираючись на принципи доказової медицини, є два варіанти лікування - рекомендоване та альтернативне. Перевагу слід надаватися рекомендованим схемам, тоді як альтернативні застосовуються у випадку неможливості використання рекомендованих схем лікування.

Сьогодні для лікування ХГВ у дітей у світі застосовують два класи препаратів: препарати інтерферону α (лінійні рекомбінантні інтерферони α 2b та α 2a (відповідно до інструкцій, затверджених МОЗ України)) та інгібітори ДНК-полімерази ВГВ, аналоги нуклеозидів/нуклеотидів (ламівудин, адефовіра діпівоксіл, ентекавір). **У зв'язку з відсутністю доказової бази щодо ефективності та безпечності використання негільзованих інтерферонів у дітей із ХГВ, застосування цих препаратів дітьми не рекомендовано.**

Ефективність препаратів ІФН для лікування ХГВ зумовлена їх здатністю пригнічувати реплікацію вірусу в інфікованих клітинах і здійснювати імунотропний вплив. Препарати даного класу є протипоказаними для пацієнтів із декомпенсацією захворювань печінки, наявністю серйозної психічної патології, тромбоцитопенії (<70,000), аутоімунних розладів.

Предикторами ефективності лікування ІФН у дітей є: горизонтальний шлях передачі, HBeAg +, низьке вірусне навантаження, підвищений рівень АЛТ > 2 норм, генотип ВГА - А, В, активність процесу в печінці – А2, відсутність імуносупресії.

ІФН-а рекомендується для застосування дітям із 12 місячного віку підшкірно в дозі 6 млн. ОД/м² тричі на тиждень, рекомендована тривалість лікування при HBeAg + гепатиті - 24 тижні, при HBeAg- гепатиті - 48 тижнів.

Побічні реакції при застосуванні препаратів ІФН та їх корекція у дітей

Основні побічні реакції та ускладнення при застосуванні препаратів ІФН включають:

- Псевдогрипозний синдром (переважно в перші тижні лікування);
- Лейко- і тромбоцитопенію;
- Алопецію;
- Психічні розлади;
- Порушення функції щитоподібної залози (тіреопатії);
- Зниження маси тіла;
- Затримку росту.

У випадках розвитку гематологічних ускладнень на фоні застосування препаратів Пег-ІФН (нейтропенія - менше 1,000 клітин/мкл; тромбоцитопенія - менше 50,000 клітин/мкл) слід посилити моніторинг безпечності лікування та, за необхідності, здійснити корекцію дози препарату або його відміну.

Таблиця 7. Корекція побічних реакцій з боку системи кровотворення при ІФН-терапії

Побічні реакції та ускладнення з боку системи кровотворення при застосуванні препаратів ІФН	Спосіб корекції
Нейтропенія	
Абсолютна кількість нейтрофілів < 750 клітин/мкл	• Зниження дози ІФН; • Можливе введення рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору (філграстиму) в дозі 5 мкг/кг маси тіла п/ш одноразово.
Абсолютна кількість нейтрофілів < 500 клітин/мкл	• Відміна ІФН доки показник абсолютної кількості нейтрофілів не досягне $\geq 1\ 000$ клітин/мкл; відновлення дози з 50 % попередньої. • Застосування рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору п/ш одноразово.
Тромбоцитопенія	
< 50 000 клітин/мкл	Зниження дози ІФН на 50%
< 25 000 клітин/мкл	Відміна ІФН

Корекція інших побічних реакцій при ІФН-терапії:

- Псевдогрипозний синдром (підвищення температури, ломота у тілі, головний біль, міалгії, розбитість) бажано коригувати без застосування нестероїдних препаратів, особливо у випадку зниженого рівня тромбоцитів. Рекомендується збільшити кількість випитої рідини. Можливе 1-2 разове застосування парацетамолу та ібупрофену.
- Нудоту зменшують шляхом призначення домперідону.
- Депресія - ускладнення у дітей, що зустрічається не часто. При появі її симптомів необхідна консультація психіатра.

- Порушення функції щитоподібної залози: не потрібно відмінити лікування препаратами ІФН. При встановленні таких порушень рекомендована консультація лікаря-ендокринолога.

Аналоги нуклеотидів.

Для лікування ХГВ у дітей в світі застосовуються три препарати, які перешкоджають розмноженню ВГВ шляхом конкурентного включення до вірусної ДНК – ламівудин, адефовіра діпівоксил, ентекавір. **В Україні зареєстрований та доступний для практичного використання з метою лікування ХГВ лише один – ламівудин.**

Предикторами ефективності лікування ламівудином є: підвищений рівень АЛТ > 2 норм, активність процесу в печінці – А2.

Ламівудин для лікування ХГВ у дітей рекомендується з 2-річного віку в дозі 3мг/кг, максимальна доза - 100 мг/добу. Тривалість лікування у дітей з HBeAg + гепатитом визначається сероконверсією та в подальшому закріплюючою терапією протягом 6 місяців, і як правило, триває 1-2 роки. При HBeAg – гепатиті кінцева точка ДНК ВГВ у сироватці не визначена, бажано до кліренсу HBsAg.

Ефективність ламівудину зростає із збільшенням тривалості лікування. Водночас із тривалістю лікування зростає і частота розвитку резистентності ВГВ до ламівудину, що виявлялася у 15-30 % випадків після 12 міс. лікування і у 50 % пацієнтів після 3 років застосування препарату.

Препарат добре переноситься. У хворих із нирковою недостатністю необхідно корегувати дозу залежно від показника кліренсу креатиніну.

Комбіноване лікування хворих на ХГВ із застосуванням ламівудину та препаратів ІФН α не має переваг перед монотерапією цими препаратами, але має більше побічних явищ й та є суттєво дорожчим.

Таблиця 8. Рекомендації щодо лікування ХГВ (адаптовано рекомендації AASLD 2009)

HBeAg	ДНК ВГВ	АЛТ	Стратегія лікування
+	> 20,000 МО/мл	$\leq 2 \times$ ВМН	Низька ефективність сучасного лікування (I). Спостерігати, розглядати необхідність лікування при підвищенні АЛТ. Розглядати необхідність лікування, якщо ДНК ВГВ >20,000 МО/мл і при біопсії помірно або тяжке запалення чи значний фіброз (I).
+	> 20,000 МО/мл	> 2 $\times$ ВМН	При клінічній компенсації спостерігати 3-6 місяців і лікувати, якщо не було спонтанного зникнення HBeAg (II). Розглянути необхідність біопсії печінки до лікування при клінічній компенсації. Невідкладне лікування при жовтяниці або клінічній декомпенсації (III). Лікування можна розпочати з будь-якого препарату, але перевагу слід надати IFN α , як першій лінії лікування (I). Не бажано призначати ламівудин у зв'язку з високою медикаментозною резистентністю. Кінцева мета – сероконверсія HBeAg. Тривалість терапії:

			● IFN-α: 24 тижні ● Ламівудин: мінімум 1 рік, продовжити протягом 6 місяців після HBeAg сероконверсії. Пацієнти, які не відповіли на терапію IFN α / мають протипоказання до IFN α → ламівудин (I)
-	> 20,000 ME/мл	> 2 × BMH	IFN- α , Ламівудин (I) Кінцева мета терапії не визначена Тривалість терапії: ● IFN-α: 1 рік ● Ламівудин: > 1 року Пацієнти, які не відповіли на терапію IFN α / мають протипоказання до IFN α → ламівудин (I)
-	> 2,000 ME/мл	1- > 2 × BMH	Розглянути необхідність біопсії печінки (II). Лікування - якщо при біопсії помірне або тяжке запалення чи значний фіброз (I)
-	≤ 2,000 ME/мл	≤ BMH	Спостерігати. Лікувати, якщо підвищується рівень ДНК та АЛТ.
+/-	Визначається	Цироз	Компенсований: ДНК ВГВ > 2,000 МО/мл – лікувати ламівудином (II) HBV DNA < 2,000 МО/мл – розглянути можливість лікування при підвищенні АЛТ. Декомпенсований: погодити лікування з трансплантологами (III). Призначити ламівудин. Направити на трансплантацію печінки.

При неможливості досягти первинної відповіді, що проявляється зниженням рівня ДНК ВГВ до < 2log після 6 місяців лікування нуклеозидними аналогами (ламівудин), але не менше, необхідно розглянути питання про зміну лікування (III).

Враховуючи той факт, що арсенал противірусних препаратів для лікування ХГВ у дітей є надзвичайно малим для профілактики формування резистентності до аналогу нуклеозиду (ламівудину), необхідно уникати необґрунтованого лікування, особливо при відсутності чітких показів для його проведення, забезпечивши при цьому належне спостереження за хворим, щоб своєчасно розпочати лікування у випадку загострення гепатиту. При відсутності протипоказань лікування бажано розпочинати з препаратів IFN α .

Д.3 Моніторинг хворих, що знаходяться на противірусному лікуванні

Під час лікування слід забезпечувати ретельний моніторинг ефективності противірусної терапії, а також її безпечності, оскільки інтерферонотерапія може зумовлювати виникнення побічних реакцій із необхідністю модифікації або відміни схеми лікування, а іноді – проведення «терапії супроводу».

При лікуванні IFN α необхідно проводити:

- загальний аналіз крові кожні 10 днів протягом 12 тижнів, потім - 2 рази на місяць до закінчення лікування;
- печінкові проби (АЛТ, АСТ, білірубін, тимолова проба та ін. за необхідності) кожні 4 тижні;
- гормони щитовидної залози (ТТГ, АТПО) кожні 12 тижнів;
- рівень ДНК ВГВ кожні 12 тижнів;
- виявлення сероконверсії HBeAg / анти –HBeAg через 12 тижнів при HBeAg +-гепатиті.

Після закінчення інтерферонотерапії протягом 6 міс. необхідно кожні 12 тижнів проводити загальний аналіз крові, печінкові проби, визначати рівень ТТГ, ДНК ВГВ, HBeAg / анти –HbeAg.

При лікуванні ламівудином необхідно проводити:

- дослідження печінкових проб кожні 12 тижнів;
- рівень ДНК ВГВ кожні 12 тижнів;
- при HBeAg+ гепатиті виявлення HBeAg / анти –HbeAg кожні 24 тижні лікування;
- При HBeAg- гепатиті та рівні ДНК ВГВ, що не виявляється, методом ПЦР кожні 6 – 12 міс. тестувати HBsAg.

Після припинення лікування ламівудином протягом 1 року може розвинутися вірусологічний рецидив та загострення гепатиту і при сероконверсії HBeAg. Тому таким хворим необхідно забезпечити контрольне біохімічне та вірусологічне дослідження крові (АЛТ, ДНК ВГВ) кожні 1 – 3 міс протягом перших 6 міс., а потім - з інтервалом 3 – 6 міс.

Якщо на фоні загострення гепатиту після закінчення терапії не розвилась резистентність до ламівудину, то лікування цим препаратом можна відновити. При вірусологічному прориві на фоні терапії ламівудином необхідно провести дослідження на наявність мутації вірусу. При виявленні YMDD-мутантних штамів, особливо при нормальних показниках АЛТ слабо виразному запаленні та мінімальному фіброзі, лікування можна припинити. В іншому випадку при відсутності протипоказань розглянути питання про призначення ІФН α.

У разі неможливості проведення або неефективності протівірусної терапії як альтернативне лікування у дітей із ХГВ з метою стримування фібротичних процесів у печінці можна розглядати препарати з гепатопротекторним, антифібротичним, антиоксидантним та антиапоптотичним ефектом: урсодезоксихолева кислота, препарати, що містять силімарин, донатори оксиду азоту, антраль, фосфатиділхолін. Тривалість та схеми прийому цих препаратів визначаються індивідуально (II-3, III).

Е. 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 у 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

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства
охорони здоров'я України

_____ 2013 р. № _____

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

Київ 2013

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

ANA	antinuklearні антитіла
HBsAg	поверхневий антиген вірусу гепатиту В
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АСТ	аспартатамінотрансфераза
Анти – HBcor	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	гамаглутамілтрансфераза
ГЦК	гепатоцелюлярна карцинома
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ	електрокардіографія
ІГА	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
Пег-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	фіброезофагогастродуоденоскопія
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 неділь. 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) Одужання 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 місяці.

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 АлАТта АсАТ;
- імунно-запальний – підвищення рівня γ -глобулінів, тимолової проби, ШОЕ;
- печінково-клітинної недостатності – зниження рівня загального білка та альбумінів, холестерину, протромбіну, сечовини;
- синдром холестази – гіпербілірубінемія, підвищення активності лужної фосфатази, гамаглутамілтрансептідази.

Б. 2 ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Б. 2. 1 Амбулаторний етап		
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.
Б. 2.2 Стаціонарний етап		
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	Обмежується строками досягнення клінічної ефективності терапії.
Б. 2.3 Діагностика		
Встановлення діагнозу дітям із підозрою на ВГС	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості A)	Для діагностики ВГС-інфекції використовуються два 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.

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)	- Перше обстеження проводиться у віці 6 місяців за показниками біохімії крові (АЛТ, АСТ). - При нормальних показниках біохімії крові друге обстеження проводиться в 12 місяців на визначення АЛТ, АСТ та анти-ВГС. - При збереженні нормальних показників біохімії крові та відсутності анти-ВГС робиться висновок, що дитина здорова. - 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. - Тільки при повторному виявленні анти-ВГС та РНК ВГС може бути діагностований ВГС. - При змінених показниках АЛТ, АСТ при першому обстеженні необхідно додатково визначити анти-ВГС та РНК ВГС. - 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. - 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.
--	--	--

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: • запідозрити вірусне чи автоімунне ураження печінки шляхом оцінки ехоструктурних змін органу та характеру кровотечі в портальній та печінкових венах. Використання високочастотного сканування в дитячому віці може слугувати додатковим критерієм для оцінки ступеня фіброзу; • виявити ознаки ЦП (нерівність, хвилеподібність контурів, ущільнення й потовщення капсули, збільшення переважно лівої долі, значно підвищена акустична щільність органу, дифузна або вузликоподібна неоднорідність, нечіткість структури, значне розширення, ущільнення та потовщення стінок портальної вени та її внутрішньопечінкових гілок, наявність портальних анастомозів, суттєве зменшення показників портального кровотоку, збільшення селезінки та розширення селезіночної вени); • 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; • 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).
Додаткові методи інструментальних досліджень проводяться за наявності відповідних клінічних показань (не є обов'язковими для усіх пацієнтів із ХГС)	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Praktical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості B)	• ФЕГДС (дозволяє оцінити стан вен слизової оболонки стравоходу і шлунку для своєчасної діагностики портальної гіпертензії), • радіоізотопна сцинтиграфія з Tc 99, • КТ (обов'язково із контрастуванням) або МРТ (при підозрі на вогнищеві зміни в печінці).

Посиндромний біохімічний підхід, прийнятий у сучасній гепатології 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: • Ступінь активності A0 – немає активності A1 – низька активність A2 – помірна активність A3 – висока активність • Ступінь фіброзу F0 - Фіброз відсутній F1 - Слабкий F2 - Помірний F3 - Важкий F4 – Цироз
Б. 2. 4 Лікування		
Противірусна терапія є основним методом лікування ХГС у дітей	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Praktical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості B)	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 печінки 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 протівірусної 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	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості B)	Досягнення елімінації ВГС із крові пацієнта, що призводить до припинення прогресування хронічного гепатиту та регресу ураження печінки.
Б. 2. 5 Диспансерний нагляд		
Диспансерний нагляд – протягом життя	Підтверджується даними клінічної практики та кафедри дитячої гастроентерології та нутріціології ХМАПО	Із диспансерного нагляду діти, що пройшли курс протівірусної 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 Па, рівень С).

Б. 2. 6 Санаторно-курортне лікування		
Санаторно-курортне лікування при ХГС показане 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	Наказ МОЗ України від 12.01.2009 № 4 «Про направлення дітей на санаторно-курортне лікування в санаторно-курортні заклади (крім туберкульозного профілю)»	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)	<u>Об'єм діагностики</u> <i>Обов'язкові лабораторні дослідження:</i> 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, копрограма. <i>Обов'язкові інструментальні дослідження:</i> УЗД органів черевної порожнини. • <i>Дієта №5</i> (раціон №2), дрібне харчування. • <i>Мінеральні води.</i> 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 кислоутворенні 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. • <i>Бальнеотерапія.</i> • <i>Апаратна фізіотерапія:</i> – <i>електросон.</i> • <i>Кліматотерапія</i> включає аеротерапію, повітряні, сонячні ванни, морські купання за загальноприйнятою методикою. • <i>Руховий режим:</i> ранкова гігієнічна гімнастика, групові лікувальні фізкультура, дозована ходьба.
---	---	--

В. ДІАГНОСТИЧНА ПРОГРАМА

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-NS ₃₋₅) (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 показаннями)
	Гістологічне дослідження або неінвазивні методи оцінки фіброзу печінки	x (при можливості)	
	Скринінг на ГЦК у пацієнтів із факторами ризику її розвитку: визначення альфа-фетопротейну та УЗД печінки	x	
Діагностика ВІЛ-інфекції (за показаннями)	Консультації 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-НВсoг, НВsAg, анти-HDV (за показаннями), анти-НАV Ig M (за показаннями)	x	
	Рівень ТТГ, Т ₄ вільний		x
	Аутоантитіла (АТТГ, АТПО, ANA)		x
	Загальноклінічне дослідження крові	x	x
	Креатинін (кліренс креатиніну), сечовина крові	x	x

Мета обстеження	Дослідження	Первинне обстеження	Перед початком лікування
	Амілаза крові (бажано)	х	х
	Глюкоза крові	х	х
	Рівень ферритину сироватки крові		х
	Оцінка вживання алкоголю (за показаннями)	х	
	Тест на вагітність (за показаннями)		х
	ЕКГ (за показаннями)		х
	Консультація психіатра за наявності в анамнезі психічних розладів		х
	Загальний аналіз сечі	х	х
	Дослідження очного дна у пацієнтів із цукровим діабетом		х
	Рентгенографія або флюорографія органів грудної клітки		х

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 ІІа, 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 (ГІС).

За умов неможливості проведення гістологічного дослідження біоптату печінки у дорослих використовують альтернативні неінвазивні методи, які базуються на оцінці сироваткових маркерів (Фібро-Тест і Акті-Тест), а також метод транз'єнтної еластографії (Фібро-Скан), що використовує ультразвукові та низькочастотні пружні хвилі для оцінки еластичності печінки (клас ІІв, 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 печінки 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 рибавіріну. Єдиним препаратом, дозволеним для лікування ХГС у дітей, є пегільований інтерферон-а 2b.

Режим дозування препаратів: пегінтерферон α -2b (Пег-ІФН) призначається в дозі 60 мкг/м², вводиться підшкірно 1 раз на тиждень, рибавірин призначається в дозі 15 мг / кг / добу всередину, добова доза ділиться на два прийоми (клас Іа, 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/м² 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 поступається 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 рибавіріну 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;
- більше 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 мм³, тромбоцити < 100. 000 в мм³).
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 рибавіріну

1. Вік < 3 років
2. Гіперчутливість до рибавіріну.
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).
6. Відсутність імуносупресії.
7. Низький рівень заліза в тканині печінки (до 650 мкг / г), нормальний рівень заліза та феритину в сироватці крові
8. 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.

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 ≥ 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 ≥ 2 log у порівнянні з вихідним рівнем на 12 тижні та наявність її на 24 тижні терапії	

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

У разі зниження вірусного навантаження 12 –ти тижневого лікування більше, ніж на 2 log, 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, протівірусну 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 протівірусної терапії ХГС

Показники, що підлягають контролю	Тижні лікування											
	0 (до лікування)	4	8	12	16	20	24	28	32	34	36	48
Загальний аналіз крові (+тромбоцити)	X	2 р. на міс.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Тиреотропний гормон (ТТГ), Т ₄ вільні антитиреоїдні 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 ГГТП, 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	-	< $1,5 \times 10^9$ /л	< $1,0 \times 10^9$ /л
Кількість нейтрофілів	-	< $0,75 \times 10^9$ /л	< $0,5 \times 10^9$ /л
Кількість тромбоцитів	-	< 80×10^9 /л	< 50×10^9 /л
Вміст прямого білірубину	-	-	2,5 рази верхньої межі норми
Вміст непрямого	> 5 мг/дл або	-	> 4 мг/дл або

Таблиця 7. Рекомендації щодо корекції дози протівірусних 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
білірубін	> 85,5 моль/л		> 68,4 моль/л більше 4 тижнів
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/м²/тиждень, друге зниження – до 20 мкг/м²/тиждень

Дітям, що не отримують протівірусну терапію ХГС (відсутність показань, наявність протипоказань, неефективність раніше проведеного лікування), в разі необхідності можуть бути застосовані препарати з гепатопротекторним ефектом: урсодезоксихолієва 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