

Методические рекомендации

Хронический вирусный гепатит С

(ХВГС) у детей

Разработчик:

Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням (МОО «ЕАОИБ»)

**Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области
(МОО «АВИСПО»)**

**Российское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и
нутрициологов**

Санкт-Петербург, 2021

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..	10
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	12
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..	12
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	14
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	18
2.1 Жалобы и анамнез	18
2.2 Физикальное обследование.....	19
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	20
2.4 Инструментальные диагностические исследования	25
2.5 Иные диагностические исследования.....	28
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	28
3.1 Консервативное лечение	28
3.1.1 Этиотропная (противовирусная) терапия.....	28
3.1.2 Патогенетическая терапия.....	32
3.2 Хирургическое лечение.....	35
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	35
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	35

5.1 Профилактика.....	35
5.2. Диспансерное наблюдение.....	36
5.2.1 Диспансерное наблюдение до курса ПВТ.....	36
5.2.2 Диспансерное наблюдение после ПВТ.....	37
6. Организация оказания медицинской помощи	38
7.Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния).....	40
7.1 Коинфекция ВГС и ВГВ.....	40
7.2 Трансплантация печени.....	40
7.3 ПВТ ХВГС у больных после трансплантации органов (кроме печени)	41
Критерии оценки качества медицинской помощи	41
Список литературы.....	44
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	59
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	61
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	63
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	65
Приложение В. Информация для пациента	66
Приложение Г. Критерии оценки выраженности фиброза (цирроза) печени	68
Приложение Г1-Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	68
Приложение Д1. Рекомендации по применению Пэгинтерферон альфа-2b** (инструкция Минздрава России по применению лекарственного препарата для медицинского применения)	70
Приложение Д2. Схемы применения препаратов прямого противовирусного действия Глекапревир + пибрентасвир** и Велпатасвир + софосбувир** у пациентов, не ответивших на предыдущую терапию	72

Список сокращений

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- Анти-core, Anti-HCV-core IgG – антитела к ядерному белку класса G вируса гепатита С
- Anti-HCV IgM —антитела класса IgM к антигенам вируса гепатита С
- Анти-HCV Anti- HCV-total – антитела к вирусу гепатита С (суммарные)
- Анти-NS3, -NS4, -NS5 –Anti-HCV-NS3, Anti-HCV--NS4, Anti-HCV--NS5 - антитела к неструктурным белкам NS3, NS4, NS5 NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a, NS5b,
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- БВО – быстрый вирусологический ответ
- ВГВ – вирусный гепатит В
- ВГС – вирусный гепатит С
- ВГН – верхняя граница нормы
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВН - вирусная нагрузка - Viral Load (VL) - количественное содержание нуклеиновой кислоты вируса в 1 мкл крови/плазмы (копий/мкл, МЕ/мкл/МЕ/мл
- ГТП – гаммаглутамилтранспептидаза
- ГТ – генотип вируса (GT HCV)
- ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
- ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИФН- α – интерферон-альфа
- ИП – ингибиторы протеазы
- КТ – компьютерная томография
- МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации
- МКБ-10 – Международная классификация болезней, травм, и состояний, влияющих на здоровье 10-го пересмотра
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НВО – непосредственный вирусологический ответ
- НГН – нижняя граница нормы
- ОКОНХ – Общероссийский классификатор отраслей народного хозяйства
- ОК ПМУ – Отраслевой классификатор "Простые медицинские услуги"
- ОМС – обязательное медицинское страхование граждан
- П/к – подкожное введение

ПБП – пункционная биопсия печени
ПВТ – противовирусная терапия
Пэг-ИФН- $\alpha 2b^{**}$ – пэгинтерферон-альфа 2b**
ПМУ – простая медицинская услуга
ПППД – противовирусные препараты прямого действия
ПТИ – протромбиновый индекс
RBV** -рибавирин**
РВО – ранний вирусологический ответ
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
РНК – рибонуклеиновая кислота
РФ – Российская Федерация
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
УВО – устойчивый вирусологический ответ
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
ФЗ – Федеральный закон
ХВГС – хронический вирусный гепатит С
ХЛИА – хемилюминисцентный иммунный анализ
ЦТЛ – цитотоксические лимфоциты
ЩФ – щелочная фосфатаза
HAV – вирус гепатита А
HBV – вирус гепатита В
HCV – вирус гепатита С
IgG – иммуноглобулин G
IgM – иммуноглобулин M
IL28B – интерлейкин 28B
RT-PCR- полимеразная цепная реакция в реальном времени, позволяющая определить вирусную нагрузку методом амплификации.

** – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р)

Термины и определения

В документе применяются термины в интерпретации, делающей их однозначными для восприятия медицинскими работниками. Для целей настоящего нормативного документа используются следующие термины, определения и сокращения.

Быстрый вирусологический ответ – отрицательный тест на РНК HCV (неопределяемая вирусная нагрузка-VL в реакции амплификации RT-PCR) в крови после 4-й недели терапии, сохраняющийся до окончания лечения (для интерферонсодержащего режима противовирусной терапии).

Вирусологический прорыв – повторное появление РНК HCV (вирусной нагрузки-VL) в крови после достижения вирусологического ответа в любое время в процессе противовирусной терапии (ПВТ).

Доказательная медицина – надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента

Качество медицинской помощи – совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата.

Клинические рекомендации – документ, основанный на доказанном клиническом опыте, описывающий действия врача по диагностике, лечению, реабилитации и профилактике заболеваний, помогающий ему принимать правильные клинические решения.

Отсутствие ответа на лечение – после 12-й недели терапии уровень РНК ВГС (VL) снизился менее, чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл (менее, чем в 100 раз) от исходного уровня.

Ранний вирусологический ответ – отрицательный тест на РНК ВГС(VL) в крови после 12-й недели терапии, сохраняющийся до окончания лечения (для интерферонсодержащего режима противовирусной терапии).

Рецидив заболевания – появление РНК HCV (VL) в крови после окончания успешного курса терапии (достижение неопределяемого уровня РНК HCV на момент окончания лечения).

Уровень достоверности доказательств – отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций – отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

Устойчивый вирусологический ответ – неопределяемый уровень РНК HCV(VL) в крови через 12 или 24 недели после окончания терапии (в зависимости от режима терапии).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) – инфекционное заболевание длительностью более 6-ти месяцев, вызываемое РНК-содержащим вирусом гепатита С (HCV), с парентеральным и гемоконтактным механизмом инфицирования и естественными и искусственными путями передачи. Заболевание имеет длительное течение. В первые 10-18 лет, как правило, протекает со скудной клинической симптоматикой. В клинически манифестных случаях проявляется слабовыраженными симптомами поражения печени (редко с желтухой) и преходящим повышением активности трансаминаз. На поздних стадиях ассоциировано с формированием цирроза печени и/или гепатоцеллюлярной карциномы.

ХВГС – форма HCV-инфекции, как правило, единый процесс в исходе острой фазы болезни, возникающей у большинства детей при вертикальной трансмиссии и протекающий малосимптомно почти до пубертатного периода.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология. Вирус гепатита С (HCV) был открыт в 1989 году [1]. За открытие и изучение этого вируса Н. J. Alter (США), М. Houghton (Великобритания) и С. М. Rice (США) в 2020г были награждены Нобелевской премией. HCV содержит однонитевую РНК и относится к семейству Flaviviridae, представляя в нем третий, самостоятельный род *Hepacivirus*. Геном HCV кодирует структурные и неструктурные белки. К структурным белкам относятся С-core protein и гликопротеины оболочки Е1 и Е2, к неструктурным — комплекс белков, имеющих определенную ферментативную активность (NS 2-3— NS-5: NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a, NS5b). К каждому из структурных и неструктурных белков вируса вырабатываются антитела, которые не обладают вируснейтрализующим свойством. Особенностью HCV является способность к быстрой замене нуклеотидов, что приводит к образованию большого числа генотипов, субтипов и мутантных штаммов [2]. Выделяют 8 генотипов вируса. Генотипы далее подразделяются на подтипы с

расхождением нуклеотидных последовательностей более 15%. На сегодняшний день описано более 90 подтвержденных подтипов HCV, и возможно, будет идентифицировано еще больше генотипов и подтипов. Кроме того, у инфицированных пациентов вирус существует в виде набора вирионов, содержащих слегка измененные, но близкородственные геномы, так называемые квазивиды [3]. Такая вариабельность генома вируса приводит к изменениям в строении антигенных детерминант, которые определяют выработку специфических антител, не способных элиминировать вирус из организма и препятствующих созданию эффективной вакцины против гепатита С. До недавнего времени HCV классифицировали на семь различных генотипов, которые отличаются нуклеотидной последовательностью более чем на 30% [4]. Новый – 8 генотип HCV, который образует отличную филогенетическую группу из ранее описанных последовательностей, недавно был идентифицирован у четырех эпидемиологически несвязанных пациентов из Индии [5]. В Российской Федерации (РФ) наиболее распространены 1, 2, 3 генотипы и субтипы 1в и 3а. Прочие генотипы вируса на территории РФ практически не встречаются [6]. Генотипирование HCV (методом ПЦР или секвенированием) с определением генотипа и субтипа вируса обязательно у детей с ХВГС, т.к. имеет не только диагностическое значение (распознавание повторного инфицирования другим генотипом вируса), но и позволяет определить предикторы ответа на терапию, определить выбор препарата, необходимые дозы и длительность лечения.

HCV, по сравнению с вирусами HAV и HBV, малоустойчив во внешней среде и к действию физических и химических факторов. Он чувствителен к хлороформу, формалину, действию УФО, при температуре 60°C инактивируется через 30 мин., а при кипячении (100°C) – в течение 2 мин [2, 7].

Патогенез. Вирус попадает в организм восприимчивого человека вместе с инфицированной кровью. Непременным условием развития инфекционного процесса является проникновение HCV в гепатоциты, где и происходит его репликация и взаимодействие с иммунной системой. Взаимодействие организма с HCV – иммунопатологический процесс. Поражение гепатоцитов обусловлено включением клеточных и гуморальных реакций иммунной системы, направленных в конечном счете на удаление HCV. На элиминацию HCV работают клеточные цитотоксические реакции, опосредованные различными классами клеток-эффекторов. Нарушение баланса продукции цитокинов Th1/Th2 клетками играет важнейшую роль в развитии различных

форм HCV-инфекции. Усиленная продукция IL-4 и IL-10 ингибирует функцию Th1, угнетает продукцию IFN- γ и IL-2, способствуя хроническому течению болезни [8, 9].

Клетками-мишенями для HCV являются не только гепатоциты, но и иммунокомпетентные клетки периферической крови РВМС/WBC (Peripheral Blood Mononuclear Cells / White Blood cells). На сегодняшний день верифицированы два специфичных лимфотропных штамма вируса гепатита С (Ly-HCV и SB-HCV). В случае инфицирования восприимчивого организма одним из этих лимфотропных штаммов, патологический (воспалительный) процесс в печени минимален, так как свой основной «удар» вирус HCV наносит не по клеткам печени гепатоцитам, а по иммунным клеткам периферической крови РВМС/WBC со всеми вытекающими неблагоприятными клиническими последствиями (аутоиммунными, лимфопролиферативными и проч.) [10].

HCV способен подавлять активацию CD4+, нарушая взаимодействие антигенпрезентирующих клеток и Т-лимфоцитов. Возможность репликации вируса в иммунопривилегированных местах (клетках иммунной системы, тканях головного мозга) делает его недоступным для ЦТЛ. Гуморальный ответ при ВГС выражен слабее.

Кроме прямого цитопатического действия, ведущими механизмами повреждения печени являются иммунный цитолиз, апоптоз, а также аутоиммунный механизм, с которым связана высокая частота внепеченочных проявлений при HCV-инфекции (васкулит, гломерулонефрит, периферическая нейропатия, узелковый периартериит, артриты, синдром Шегрена). В генезе этих заболеваний лежат иммуноклеточные и иммунокомплексные процессы. Поэтому HCV-инфекцию возможно рассматривать как мультисистемное заболевание. Однако, в детском возрасте при ХВГС полиорганность поражения практически не прослеживается. Мультисистемность поражения у детей с ХВГС встречается исключительно редко и не сопоставима с частотой при ХВГВ (с.Джанотти-Крости, гломерулопатии, васкулиты) [2, 10, 11].

Немаловажная роль отводится и иммуногенетическим факторам. Об этом свидетельствуют различия в частоте выявления ХВГС в разных этнических группах, проживающих на одной территории, и то, что благоприятный исход острого ВГС чаще регистрируется у больных с генотипом HLA класса II [4, 11].

При внутриутробном инфицировании в первые 12 недель (главным образом 15-75 дней) при высокой ВН, при наличии патологии фетоплацентарного комплекса (хроническая внутриутробная гипоксия плода - ХВУГ, задержка внутриутробного развития – ЗВУР, плацентит) возможно прерывание беременности в ранние сроки. При

продолжающейся инфекции у матери при высокой ВН в сроки от 75 до 180 дней внутриутробного периода плода возможно развитие ранних фетопатий, приводящих к позднему прерыванию беременности или аномалиям развития печени и желчевыводящих путей. При продолжающейся инфекции у матери при высокой ВН в сроки более 180 дней внутриутробного периода плода возможно развитие фетального HCV-гепатита или, что наблюдается крайне редко при отсутствии коморбидной патологии фетального HCV-цирроза печени [2, 11].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Источником инфекции являются лица, инфицированные HCV и находящихся в инкубационном периоде (14-180 дней), больные бессимптомной острой или хронической формой ВГС. Механизм инфицирования – парентеральный, гемоконтактный, который реализуется естественными и искусственными путями передачи возбудителя [2, 7, 12].

Среди естественных путей передачи ведущее значение (более 95% случаев) в детском возрасте имеет вертикальный - с трансплацентарным, интранатальным и постнатальным инфицированием ребенка от матери, а также горизонтальный – который в ряде случаев встречается у подростков при сексуальном контакте [2, 7, 11, 12]. Артифициальный (гемоконтактный) путь инфицирования, при котором ХВГС развивается как инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи (ИСМП) - посттрансфузионный, катетерассоциированный постинъекционный и ассоциированный с другими инвазивными вмешательствами - может быть реализован у детей любого возраста.

К основным медицинским манипуляциям, при которых возможно инфицирование HCV, относятся переливание крови или ее компонентов, пересадка органов или тканей, процедуры гемодиализа (высокий риск), а также различные парентеральные вмешательства [13]. В странах Западной Европы, США на долю ВГС приходится 75-95% посттрансфузионных гепатитов. Среди больных, получавших в комплексном лечении инфузии крови, наиболее высокая инфицированность HCV регистрируется у больных гемофилией – в 45-80% [14]. Группой риска являются и дети с онкогематологическими болезнями. Однако, в настоящее время, после введения в службу переливания крови рутинного скрининга на наличие HCV инфекции, частота данного пути передачи инфекции резко снизилась и не превышает 2-3% [15, 16].

У подростков эпидемиологическое значение могут иметь искусственные пути передачи возбудителя, которые реализуются при проведении немедицинских и

медицинских манипуляций, сопровождающихся повреждением кожи или слизистых оболочек, а также манипуляций, связанных с риском их повреждения. К немедицинским манипуляциям относят: инъекционное введение наркотических средств (наибольший риск), парамедицинские вмешательства - нанесение татуировок, пирсинга, проведение косметических, маникюрных, педикюрных и других процедур с использованием контаминированных HCV инструментов, а иногда особые ритуальные обряды у отдельных этносов. Кроме того, подростки подвергаются риску заражения в результате незащищённой сексуальной практики, особенно среди мужчин-гомосексуалистов [2, 11, 12].

Большое внимание исследователей направлено на изучение реализации естественных путей передачи HCV. Основным фактором передачи возбудителя является кровь или ее компоненты, в меньшей степени – другие биологические жидкости человека (сперма, вагинальный секрет, слезная жидкость, слюна и др.). Установлено, что инфицирующая доза HCV на 2–3 порядка выше, чем при ВГВ; соответственно, вероятность инфицирования при контакте ниже. Однако большинство авторов указывают на возможность инфицирования ВГС при гетеро- и гомосексуальных половых контактах – риск заражения среди постоянных гетеросексуальных партнеров, один из которых болен ХВГС, составляет 1,5% (при отсутствии других факторов риска) [2, 6, 7, 11, 12]. Однако, в детском возрасте эти пути практически не имеют значения. Указанные эпидемиологические факторы необходимо учитывать при оценке эпидемиологической ситуации по HCV-инфекции в семье, особенно в случаях инфицирования матери, ухаживающей за ребенком [17].

К настоящему времени накоплено достаточно информации и о передаче HCV при бытовом общении в семье – скрытое гемоконтактное инфицирование через микротравмы наружных покровов. По данным ВОЗ, вероятность инфицирования в семье может достигать 7% [14].

Передача вируса от инфицированной матери к ребенку возможна во время беременности и родов (риск 1-5%). Но вероятность инфицирования новорожденного значительно возрастает при высоких концентрациях HCV в сыворотке крови матери (7-12%), а также при наличии у нее ВИЧ-инфекции (14-16%) [11, 12, 18]. Частота передачи HCV увеличивается при увеличении продолжительности родов, использовании амниоцентеза или мониторинга состояния кожи головы плода и длительном безводном периоде. Исследования последних лет показали, что грудное вскармливание не влияет на частоту инфицирования детей [19, 20, 21].

В России острый ВГС у детей обнаруживается редко и составляет 0,55 случаев на 100 тыс. детского населения, а в структуре всех острых гепатитов доля детей, больных острым ВГС, не превышает 1-2% [22, 23].

В 90-95% случаев заболевание в раннем детском возрасте протекает в безжелтушной, субклинической и инаппарантной формах с высокой частотой хронизации - от 40-56% до 81% и более [2, 18 - 20].

В настоящее время ХВГС преобладает в этиологической структуре впервые зарегистрированных случаев ХВГ. В период 1999 - 2017гг. его доля возросла с 54,8 до 77,97 %. Число зарегистрированных случаев и заболеваемость ХВГС на территории РФ составила в 2019г. – 45262 (30,82 на 100 тыс. нас.), среди детей в возрасте 0-17 лет – 381 (1,31 на 100 тыс. нас.), 0 - 14 лет - 268 (1,04 на 100 тыс. нас.) [22, 23].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

V18.2 – Хронический вирусный гепатит С

Наряду с классификацией по МКБ 10 обязательно использование клинической классификации, ориентированной на динамику течения болезни и мониторинг лечения под контролем вирусной нагрузки (ВН - Viral Load - VL).

Использование в клинической практике этих классификаций позволяет формулировать как первичный (предварительный) диагноз – на начальном этапе ведения пациента, так и клинический диагноз (лабораторно-инструментально верифицированный), который выставляется в течение 10 дней наблюдения, с указанием генотипа (ГТ - GT HCV), ВН, активности (тяжести) некрвоспалительного процесса, и степени фиброза печени (стадии болезни), а при развитии фиброза печени F4 - класс по шкале Чайлд-Пью. В заключительном (окончательном клиническом) диагнозе, который выставляется при выписке ребенка из стационара и при оформлении учетной формы 066/у-карты выбывшего из стационара, в начале диагноза необходимо указать шифр по МКБ 10.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.5.1 Нозологическая форма – ХВГС с указанием метода верификации диагноза HCV (возможно с указанием методики определения и аппаратуры): Хронический вирусный гепатит С (ИФА крови - anti-HCV IgM положительно, anti-HCV IgG положительно, ПЦР крови - РНК HCV положительно).

1.5.2 Стадия болезни (степень выраженности фиброза печени по шкале METAVIR) - с указанием шкалы оценки, методики определения и предпочтительно аппаратуры: METAVIR – FibroScan - EchoSens, France):

F₀ – без фиброза;

F₁ – слабовыраженный фиброз;

F₂ – умеренный фиброз;

F₃ – выраженный фиброз;

F₄ – цирроз печени.

1.5.3. Генотип HCV - GT HCV:

GT 1. Генотип 1

GT 1a, Генотип 1a

GT 1b, Генотип 1b

GT 2, Генотип 2

GT 3, Генотип 3

GT 4, Генотип 4

GT 5, Генотип 5

GT 6, Генотип 6

GT 7, Генотип 7

GT 8, Генотип 8

1.5.4. Степень активности ХВГС - тяжесть течения заболевания. При отсутствии пункционной биопсии печени, при которой оценка дается по результатам гистологического исследования ткани печени (по глубине выраженности гепатоцеллюлярного некроза (шкала Knodell)), степень активности ориентировочно оценивается по степени повышения активности АЛТ и АСТ – по кратности превышения верхней границы нормы (ВГН): минимальная – в 1,5-2 раза выше нормы; низкая – в 2 - 5 раз; умеренная в 5 – 10 раз; выраженная (высокая) - более чем в 10 раз выше ВГН.

Кроме того, в ряде случаев необходимо учитывать уровень вирусной нагрузки (ВН). Общепринятым является подразделение ВН на «низкую» (до 800 000 МЕ/мл) и «высокую» (более 800 000 МЕ/мл). Допустимо и выделение «умеренной» ВН, под которой подразумевается количество РНК HCV от 30 000 МЕ/мл до 800 000 МЕ/мл.

Примеры формулировки диагноза:

Предварительный диагноз (впервые выявленное заболевание - случай подозрительный на ХВГС/вероятный случай ХВГС): Хронический вирусный гепатит С (ИФА крови - anti-HCV IgM положительно, anti-HCV IgG положительно)?;

Клинический диагноз (подтвержденный случай ХВГС): Хронический вирусный гепатит С (ИФА крои - anti-HCV IgG положительно, ПЦР крови - РНК HCV положительно), генотип 3, вирусная нагрузка 100 000 МЕ/мл, умеренная степень активности, стадия фиброза F₁.

Заключительный (окончательный клинический) диагноз ХВГС: В18.2
Хронический вирусный гепатит (ИФА крои - anti-HCV IgG положительно, ПЦР крови - РНК HCV положительно), генотип 1a, вирусная нагрузка 10 000 000 МЕ/мл, умеренная степень активности, стадия фиброза F₄, класс В по Child-Pugh.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ХВГС у детей характеризуется наличием вiremии и скудной клинической симптоматикой. При тщательном сборе анамнеза у большинства больных подростков, реже детей школьного возраста и редко у дошкольников удается выявить астеновегетативный синдром (повышенная утомляемость, особенно после занятий физической культурой, в спортивных секциях; сниженный и/или избирательный аппетит, периодические боли в правом подреберье при нарушении режима питания или физических нагрузках). Гепатомегалия — главный симптом заболевания — может быть единственным клиническим проявлением болезни. При пальпации печени отмечается незначительная болезненность и уплотнение ее консистенции. Спленомегалия не столь постоянна, чаще она сочетается с геморрагическим синдромом (кожными кровоизлияниями в виде петехий и тромбоцитопенией). Иногда у старших детей и подростков можно выявить признаки хронической коагулопатии (дефицит синтеза факторов свертывания крови в печени – прежде всего протромбинового комплекса) в виде «синячков», спонтанных носовых кровотечений без признаков вазопатии носовой перегородки и артериальной гипертензии [11, 19 - 20, 24].

Внепеченочные проявления HCV инфекции, которые являются потенциально тяжелыми у взрослых, у детей редки, за исключением субклинического гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита, встречающихся соответственно в 11% и 5,6% случаев [10, 26].

Нередко клинические симптомы болезни могут полностью отсутствовать. В биохимических анализах крови активность трансаминаз колеблется от нормальных до умеренных значений, превышающих ВГН в 5-6 раз. Но в большинстве случаев уровень гиперферментемии минимальный – АЛТ и АСТ (не превышает 1,5-2 норм) и носит волнообразный характер. Пигментный обмен, белково-синтетическая функция печени, как

правило, не нарушены. В крови обнаруживаются анти-HCV IgG суммарные (антитела к структурным и неструктурным белкам вируса - core, NS3, NS4, NS5), РНК HCV [11, 19-20, 24-25].

Малосимптомное течение ХВГС у детей, инфицированных в раннем возрасте, может продолжаться длительно, до достижения взрослого возраста. Однако нормальный уровень активности АЛТ и АСТ еще не свидетельствует об отсутствии изменений в печени, поскольку активность (степень тяжести) ХВГС оценивается не только по степени выраженности клинических проявлений и кратности повышения активности АЛТ в сравнении с ВГН, но и с учетом степени фиброза печени, который при далеко зашедших стадиях (F3 и F4 по шкале METAVIR, см. приложение Г) спустя длительное время является основной причиной развития тяжелых осложнений и неблагоприятного исхода болезни.

Большинство пациентов имеют почти нормальную гистологическую картину печени после более чем двух десятилетнего инфицирования [27, 28]. Однако у некоторых детей уже через 1 год после заражения было выявлено прогрессирующее поражение органа [24, 28]. Риск цирроза печени у детей, страдающих хронической HCV инфекцией, составляет от 1% до 4%, мостовидный фиброз и тяжелое воспаление были описаны примерно у 15% [10, 25, 27-30]. ГЦК встречается редко, к настоящему времени описано только 3 случая [31, 32]. Факторами риска развития ЦП у детей с ХВГС наряду с коинфекцией облигатными (HBV, HDV, HGV, TTV) и факультативными (CMV, EBV, HSV 1,2,6 и др.) гепатотропными вирусами и высокой активностью некрвоспалительного процесса в печени являются: фетальные метаболические болезни (болезнь Вильсона-Коновалова, гликогенозы I-IV, редко IX; муковисцидоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, галактоземия, тирозинемия и другие аминацидурии; врожденные аномалии печени и желчевыводящих путей - ПСХ, болезнь Алажилия и др.) [33].

В целом, в детском возрасте ХВГС является доминирующей формой HCV-инфекции.

При оценке клинической картины ХВГС у детей целесообразно выделить следующие варианты течения болезни и соответствующие им клинические и эпидемиологические критерии диагностики:

ХВГС как фетальный гепатит

Эпидемиологические критерии диагностики: ребенок рожден от матери с HCV-позитивным статусом; повышенный риск - исходно женщина не наблюдалась и не лечилась у инфекциониста; высокая ВН в период наступления и на протяжении всей

беременности и перед родами; ранее рожденные дети имели при рождении и в настоящее время HCV-положительный статус; женщина является потребителем психоактивных веществ и применяла их после наступления беременности; женщина имеет коинфекцию HIV1/2 или др. инфекции генитального тракта – ЗППП, HBV, HDV, CMV, EBV, HSV 1/2 и др.; инвазивный характер родов; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и др.; клинические критерии диагностики: при моноинфекции у большинства детей формируется первично-хронический гепатит и, практически у всех, имеет место бессимптомное течение без отчетливого начала болезни с незначительным увеличением печени и в ряде случаев селезенки (главным образом, у детей раннего, значительно реже дошкольного возраста); признаки текущего активного процесса в виде метаболических нарушений выражены незначительно (синдром цитолиза на низких-умеренных значениях, имеет волнообразный характер) или отсутствуют (уровень билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТП в пределах референсных значений); уровень виремии колеблется от низкого до высокого, что позволяет говорить об индивидуальном уровне репликации редко коррелирующим с биохимической активностью некро-воспалительного процесса в печени. ХВГС у детей этой группы протекает инцидентно (бессимптомно) на протяжении многих лет и при отсутствии активного обследования в связи с HCV-статусом матери и сиблингов (братья, сестры) выявляется случайно, как правило, в связи с интеркуррентными заболеваниями (обнаружение синдрома цитолиза), при подготовке к операции, при обследовании в очаге ВГА или по семейному контакту по HBV, а в ряде случаев при обследовании в связи с устройством в дошкольное учреждение или школу. У отдельных больных в школьном возрасте на фоне увеличенной, незначительно болезненной и уплотненной печени имеет место астенический синдром (повышенная усталость и слабость после уроков физической культуры, занятий в спортивных секциях) и диспепсический синдром в виде снижения аппетита, избирательность в пище, иногда боли в правом подреберье после физической нагрузки (дискинетические явления со стороны желчевыводящих путей) [2, 11, 18-20, 24-25].

ХВГС у детей и подростков как ИСМП (инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи)

Эпидемиологические критерии диагностики: указание в анамнезе у ребенка на наличие инвазивных вмешательств в стационарных или амбулаторных условиях – частые, множественные инъекции – постинъекционный; трансфузии крови и короткоживущих компонентов крови (эритроцитарная масса, лейкоцитарная масса, плазма крови – свежезамороженная или сухая), компоненты пулированной крови (антигемофильные

факторы – VIII, IX; тромбомасса и др.) - посттрансфузионный; установленные катетеры (сосудистые, уретральные, назальные катетеры и др.) – катетер-ассоциированный; ассоциированный с другими инвазивными вмешательствами у ребенка – операции, эндоскопические манипуляции, трансплантации, в том числе костного мозга, дети на гемодиализе, перитонеальном диализе (крайне высокий риск) и др.; группами риска являются – дети любого возраста –, с онко-гематологическими болезнями, дети отделений ОАРИТ, дети с хроническими болезнями, часто госпитализирующие в ЛПУ и т.д.; стоматологические вмешательства в условно лицензированных стоматологических кабинетах; клинические критерии диагностики: при массивном инфицировании у ребенка имеет место отчетливая клинико-лабораторная картина умеренно выраженной острой желтушной гепатопатии (легкая иктеричность склер и кожи), умеренно увеличенной и незначительно болезненной уплотненной печени, напоминающая острый гепатит С; у подростков могут иметь место признаки повышенной утомляемости, снижения аппетита, периодических болей в животе, тошноты, рвоты, «горечь» во рту, спонтанные носовые или других кровотечения и кровоизлияния в виде «синячков» на коже, увеличения живота в размерах, расширения подкожных вен передней брюшной стенки; уровень вирусемии высокий (ВН более 1000 000 МЕ/мл). У подростков возможны слабовыраженные телеангиэктазии и пальмарная эритема. Синдром цитолиза выражен отчетливо на начальных стадиях болезни, имеет волнообразный характер с тенденцией к нивелированию в динамике через 7-10 лет [34, 35].

ХВГС у подростков-потребителей ПАВ как инфекция связанная с искусственным гемоконтактным инфицированием

Эпидемиологические критерии диагностики: подростки потребляющие психоактивные вещества (максимальный риск – парентерально), использующие вейпы, имеющие маргинальное поведение, татуировки, пирсинг, из социально неблагополучных семей, беспризорные, безнадзорные и др. неблагополучные факторы; всегда необходимо уточнить HCV-статус и нарко-статус родителей клинические критерии диагностики: как правило, имеет место манифестная желтушная форма с умеренной иктеричностью слизистых склер и кожи; яркие метаболические нарушения (гипербилирубинемия за счет конъюгированной фракции, синдром цитолиза) [36, 37].

ХВГС у подростков как сексуально-трансмиссивная инфекция

Эпидемиологические критерии диагностики: подростки, имеющие сексуальные отношения, как правило, незащищенные различного характера, особенно при наличии нескольких партнеров, в том числе сексуальное насилие; особое внимание должно быть

обращено на употребляющих тоники и др. алкогольсодержащие напитки, а так же курящие, особенно использующие вейпы (снижение самоконтроля и повышения уровня рискованного поведения); подростки с девиантным психическим статусом; проживающие в интернированных учреждениях; беспризорные, безнадзорные, бездомные; девушки являются группой риска значительно более высокого уровня в сравнении с юношами; крайне редко в анамнезе могут быть указания на случайные беременности. В анамнезе могут иметь место сопутствующие гинекологические болезни и ЗППП (маркер рискованного сексуального поведения) воспалительного характера и с изъязвлениями – повышают риск инфицирования (Lues, гонококковая инфекция, уреаплазмоз, генитальный герпес, генитальный хламидиоз – уретрит, эпидидимит, орхоэпидидимит; часто потребляющие психоактивные вещества, имеющие маргинальное поведение, из социально неблагополучных семей, беспризорные, безнадзорные и др. неблагополучные факторы; всегда необходимо уточнить HCV-статус и нарко-статус родителей; клинические критерии диагностики: симптомы инфекции минимальные или отсутствуют; длительное время болезнь может оставаться не распознанной; у детей подросткового возраста при таком механизме инфицирования нередко заболевание выявляется случайно в связи с интеркуррентными заболеваниями (синдром Жильбера и др.). У отдельных подростков имеет место манифестная желтушная форма с умеренной иктеричностью слизистых склер и кожи; яркие метаболические нарушения (гипербилирубинемия за счет конъюгированной фракции), синдром цитолиза выражен значительно, в динамике имеет волнообразный характер с тенденцией к нивелированию в многолетней динамике через 7-10 лет. Характерна многолетняя латентность течения [38, 39].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** обратить внимание на факт перенесенной/имеющейся в настоящее время HCV-инфекции у матери или у ближайших родственников и на случаи заболевания хроническими гепатитами в семье с целью исключения семейного контакта по ВГС [2, 11, 18-20, 24-25, 30, 41].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Рекомендуется обратить внимание на наличие в анамнезе ребенка сведений о перенесенных трансфузиях, оперативных вмешательствах, инъекциях, инструментальном обследовании, стоматологическом лечении и других медицинских манипуляциях [2, 11, 18-20, 24-25, 41].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** обратить внимание на появление у ребенка повышенной утомляемости, снижения аппетита, периодических болей в животе, тошноту, рвоту, «горечь» во рту, спонтанных носовых или других кровотечений и кровоизлияний, «синячков» на коже, увеличение живота в размерах, расширение подкожных вен передней брюшной стенки [2, 11, 18-19, 24-25, 30].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

2.2 Физикальное обследование

На этапах постановки диагноза, обследования перед стартом противовирусной терапии (ПВТ), во время ее проведения, диспансерного наблюдения:

- **Рекомендуется** начать с общего осмотра с выявлением наличия признаков увеличения и болезненности печени, в некоторых случаях – увеличения селезенки; кожных экстрапеченочных знаков (телеангиоэктазий, расширения венозной сети, пальмарной эритемы), желтушного окрашивания кожи и слизистых оболочек, измерения роста, массы тела [2, 11, 18-19, 24-25, 30].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** детальное обследование органов брюшной полости: оценивают размеры живота, его форму, участие в акте дыхания, пальпируют и определяют границы печени и селезенки, болезненность в точках пальпации желчного пузыря и поджелудочной железы, пальпируют мезентериальные лимфатические узлы и толстую кишку. С помощью перкуссии определяют наличие или отсутствие выпота в брюшной полости, проверяют перитонеальные симптомы, оценивают перистальтику [2, 11, 18-19, 24-25, 30].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Чем меньше ребенок, тем чаще регистрируется спленомегалия. Степень выраженности гепатомегалии и спленомегалии коррелируют со степенью тяжести болезни. Нередко в процесс вовлекаются сердечно-сосудистая, нервная, мочевыделительная и другие системы, однако эти изменения никогда не являются ведущими.*

- **Рекомендуется** проведение определения признаков декомпенсации функции печени по шкале Child-Pugh (энцефалопатия, асцит, периферические отеки, геморрагический синдром) [2, 11, 18-19, 24-25, 30].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

На этапе скрининга:

- **Рекомендуется** выявление антител к HCV (anti-HCV суммарных) методом ИФА или ХЛИА следующим группам населения:
- Новорожденные дети и дети в возрасте до 12 месяцев, рожденные от матерей, инфицированных HCV (в возрасте 2, 6 (при отсутствии РНК HCV в возрасте 2 месяца) и 12 месяцев) [11, 12, 17, 18, 40-41]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Комментарии: *Обследование детей из перинатального контакта по вирусному гепатиту С рекомендовано проводить в возрасте старше 2 мес. Рекомендовано проведение ПЦР крови HCV РНК. При отсутствии РНК HCV в крови ребенка, наблюдение проводится до 18 мес. с обследованиями 1 раз в 6 мес. В случае стойко отрицательных результатов ПЦР и отсутствии anti-HCV в ИФА крови ребенок снимается с учета, как здоровый. В том случае, если ИФА крови anti-HCV отрицательно уже к возрасту 12 мес., допустимо снятие с учета в этом возрасте. Проведение ИФА крови anti-HCV целесообразно в возрасте 12 и 18 мес. для решения о снятии с учета по перинатальному контакту. ПЦР крови HCV РНК – в возрасте 2 мес, 6 мес, 12 мес, 18 мес. При обнаружении РНК HCV в крови ребенка в возрасте младше 6 мес. выставляется диагноз «Острый вирусный гепатит С», в возрасте старше 6 мес. – «Хронический вирусный гепатит С». В случае инфицирования и подтверждения диагноза (ОВГС или ХВГС) диспансерное наблюдение проводится аналогично старшим возрастным группам.*

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Дети любого возраста из семейного очага по ВГС [17, 18, 41].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Дети с иммунодефицитом (пациенты с онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты на лечении иммунодепрессантами и др.) [6, 15, 19]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *У пациентов с иммунодефицитом возможно отсутствие иммунного ответа на инфицирование HCV, вследствие чего антитела к HCV могут*

отсутствовать. Пациентам из этой группы необходимо помимо определения антител, проводить ПЦР крови HCV РНК.

- Дети, имеющие заболевание печени неясной этиологии (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования) [6, 11, 12].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Лица, относящиеся к группам риска по заражению ВГС (подростки: со склонностью к бродяжничеству; потребители инъекционных наркотиков; с ранним началом половой жизни; имеющие татуаж) [36 - 40].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Лица, находящиеся в закрытых учреждениях (дома ребенка, пенитенциарные учреждения) - при поступлении в учреждение, дополнительно – по показаниям [36, 37].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

На этапе постановки диагноза:

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с определением лейкоцитарной формулы и СОЭ для выявления косвенных признаков хронической вирусной инфекции [41].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** проведение биохимического анализа крови: общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинин, протеинограмма, ПТИ/МНО для определения степени нарушений функций печени. [41].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Данное обследование позволяет оценить наличие и активность синдромов цитолиза, холестаза и белково-синтетической функции печени. Коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ:АЛТ) $>1,0$ свидетельствует в пользу длительного воспалительного процесса в печени.

- **Рекомендуется** проведение серологических исследований - определения антител к HCV методом ИФА или ХЛИА (анти-HCV общ., спектр анти-HCV IgG - анти-core, анти-NS 3- 5 [43].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** пациентам с наличием антител к HCV проведение молекулярно-биологического и молекулярно-генетического исследований: РНК HCV (качественный тест), РНК HCV (количественный тест – при положительном результате качественного теста и планируемой ПВТ препаратами на основе ИФН- α или отдельными

генотипспецифическими комбинациями препаратов прямого действия), генотип HCV [41-44].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

Комментарии: *Диагноз ХВГС у детей с перинатальным путем инфицирования может быть установлен после 6 мес. Важной особенностью течения HCV-инфекции у детей первых 3-х лет жизни является достаточно высокий процент спонтанного клиренса вируса (35-45%). Однако в большей мере это относится к посттрансфузионному ВГС. Тогда как при перинатальном гепатите частота спонтанного клиренса вируса, по данным различных авторов, составляет 2,4-18%, и единичные исследования указывают на более высокие цифры – до 50%. [11, 18-20, 45].*

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГС с выраженным фиброзом или циррозом печени (F3-4) определить и мониторировать в процессе наблюдения уровень альфа-фетопroteина для своевременной диагностики ГЦК [46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

На этапе обследования перед стартом противовирусной терапии:

- **Рекомендуется** детям старше 3-х лет с ХВГС при назначении ПВТ, содержащей ИФН-а, определять антитела к гладким мышцам, микросомальным антигенам печени и почек, антинуклеарные антитела для своевременной диагностики и профилактики развития аутоиммунных реакций [48-52].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Проводится для выявления противопоказаний к проведению ПВТ с использованием препаратов ИФН-а. Оптимальным возрастом пациентов является возраст 7-12 лет, вес ребенка более 20 кг [19].*

- **Рекомендуется** дополнительно определять показатели функции щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин) [50-52].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Проводится при планировании ПВТ с использованием препаратов ИФН-а для выявления противопоказаний к ее проведению. При наличии отклонений показателей от нормальных значений рекомендована консультация эндокринолога и решение вопроса о необходимости медикаментозной коррекции.*

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГС дополнительно определить полиморфизм гена IL28B для прогнозирования эффективности ПВТ с использованием препаратов ИФН-а [53 – 57].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Проводится при планировании ПВТ с использованием препаратов ИФН для прогнозирования эффективности противовирусной терапии. Высокую эффективность интерферонсодержащего режима ПВТ можно ожидать у пациентов со следующим профилем IL28В: rs12979860 СС, rs8099917 ТТ.*

На этапе обследования во время проведения ПВТ:

- **Рекомендуется** детям с ХВГС после двух, четырех недель ПВТ на основе интерферона, а в дальнейшем каждые четыре недели лечения проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с определением лейкоцитарной формулы [41, 48-52, 78].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: *Выполняется для динамического контроля безопасности проводимой терапии, выявления нежелательных явлений (см. приложение Д1).*

- **Рекомендуется** проведение биохимического анализа крови: общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинин, протеинограмма; определение ПТИ. [41].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Выполняется для динамического контроля эффективности проводимой терапии (уменьшение выраженности синдромов цитолиза, холестаза, улучшение синтетической функции печени) после двух, четырех недель ПВТ на основе интерферона, а в дальнейшем каждые четыре недели лечения для своевременного диагностирования нежелательных явлений.*

- **Рекомендуется** регулярное выполнение молекулярно-биологического исследования РНК HCV (качественный тест) и/или вирусной нагрузки РНК HCV (количественный тест) с целью контроля эффективности терапии [41, 48-52, 58, 59].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *При проведении ПВТ с использованием препаратов ИФН-а. РНК HCV необходимо исследовать через 4 недели от начала лечения (быстрый вирусологический ответ); через 12 недель от начала лечения (ранний вирусологический ответ), через 24 недели от начала лечения (медленный вирусологический ответ); на момент окончания терапии (непосредственный вирусологический ответ). При проведении ПВТ в безинтерфероновом режиме РНК HCV необходимо исследовать на момент ее окончания и через 3 мес. На этапе обследования после завершения ПВТ (устойчивый*

вирусологический ответ - через 6 месяцев для интерферонсодержащих режимов, через 3 месяца для безинтерфероновых режимов).

- **Рекомендуется** при проведении ПВТ с использованием интерферонов каждые двенадцать недель терапии определять показатели функции щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин) [48-52, 78].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *Проводится для выявления нежелательных явлений. При наличии отклонений показателей от нормальных значений рекомендована консультация эндокринолога и решение вопроса о необходимости медикаментозной коррекции. При развитии нежелательных явлений по показаниям лабораторные исследования выполняются чаще.*

На этапе обследования после завершения ПВТ (устойчивый вирусологический ответ - через 6-12 месяцев для интерферонсодержащих режимов, через 3 месяца для безинтерфероновых режимов):

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с определением лейкоцитарной формулы [41].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *Выполняется для выявления снижения активности косвенных признаков хронической вирусной инфекции (лимфоцитоз, ускоренная СОЭ, гиперспленизма (лейко- и тромбоцитопения), нормализации содержания эритроцитов и гемоглобина.*

- **Рекомендуется** проведение биохимического анализа крови: общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинин, протеинограмма; определение ПТИ [41].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *Выполняется для динамического контроля эффективности проведенной терапии (уменьшение выраженности синдромов цитолиза и внутрипеченочного холестаза, улучшение синтетической функции печени).*

- **Рекомендуется** выполнение молекулярно-биологического исследования ВГС: РНК HCV (качественный тест) [48-52, 58, 59].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

На этапе диспансерного наблюдения:

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с определением лейкоцитарной формулы [41].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Выполняется для динамического контроля косвенных признаков хронической вирусной инфекции (лимфоцитоз, СОЭ), гиперспленизма (анемия, лейко- и тромбоцитопения), содержания эритроцитов и гемоглобина.*

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа мочи.

Уровень GPP

Комментарии: *Выполняется для выявления признаков нарушения билирубинового обмена.*

• **Рекомендуется** проведение биохимического анализа крови: общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинин, протеинограмма; определение ПТИ [41].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Выполняется для динамического контроля выраженности синдромов цитолиза и холестаза, нарушения синтетической функции печени.*

• **Рекомендуется** молекулярно-биологическое исследование: РНК HCV (качественный или количественный тест) [41].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

На этапе постановки диагноза:

• **Рекомендуется** всем детям с подозрением на ХВГС выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства для проведения дифференциальной диагностики заболеваний печени [60-61].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *При УЗИ органов брюшной полости проводится уточнение размеров и структуры печени, селезенки, поджелудочной железы, лимфатических узлов, увеличения диаметра сосудов, наличие или отсутствие выпота, для диагностики объемных образований, исключения сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, что в некоторых случаях может иметь решающее значение в определении стадии заболевания и тактики лечения. Пациенты с неясными очаговыми изменениями в печени и селезенке или неопределенными, противоречивыми данными, полученными при УЗИ, требуют углубленного инструментального обследования [60-61].*

• **Рекомендуется** детям с ХВГС выполнение неинвазивной диагностики фиброза печени (транзиентная ультразвуковая эластометрия, динамическая эластография УЗ-сдвиговой волны, компрессионная (статическая) эластография в режиме реального

времени, исследование активности воспаления в ткани печени и фиброза на основе комплекса сывороточных биомаркеров) или пункционной биопсии печени (ПБП) [62 – 70].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

Комментарии: *ПБП – важный метод оценки некровоспалительных изменений структуры печени, их локализации, а также стадии распространенности фибротического процесса, он позволяет оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т.д.) в патологическом процессе и их влияние на течение и эффективность лечения ХВГС. Однако у детей ввиду риска осложнения ПБП используется существенно реже, чем у взрослых. Доказана диагностическая точность эластометрии (эластографии) и лабораторных тестов крови по определению активности воспаления в ткани печени и фиброза на основе комплекса сывороточных биомаркеров в неинвазивной оценке стадий фиброза печени. Комбинация эластометрии (эластографии) и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза [62-70].*

- **Рекомендуется** детям с ХВГС и с подозрением на фиброз печени выполнение фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) для исключения осложнений со стороны пищевода и желудка [71].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Эндоскопический осмотр выполняется для диагностики степени варикозного расширения вен пищевода, а также при наложении клипс и лигатур при кровотечении или его профилактики из вен пищевода у пациентов с циррозом печени. Эндоскопический осмотр рекомендуется проводить амбулаторно с использованием местной аппликационной анестезии. Возможно проведение процедуры в условиях седации, что требует предварительной консультации и сопровождения анестезиолога.*

- **Рекомендуется** детям с ХВГС и подозрением на цирроз печени проведение компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости в нативном режиме и с контрастным усилением для выявления очагового образования печени [72 - 74].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *КТ/МРТ с контрастным усилением обладает высокой информативностью при выявлении небольших новообразований.*

На этапе диспансерного наблюдения:

- **Рекомендуется** выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства не реже 1 раза в год [60-61].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводится для оценки эффективности патогенетической терапии, выявления динамики размеров и изменении структуры печени, селезенки, изменения диаметра сосудов, наличия жидкости в брюшной полости*

- **Рекомендуется** детям с ХВГС и продвинутыми стадиями фиброза печени (F₃ – F₄) выполнение ФГДС 1 раз в год [71].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *Выполняется для диагностики портальной гипертензии, динамической оценки изменения степени выраженности варикозного расширения вен пищевода [71].*

- **Рекомендуется** выполнение неинвазивной диагностики фиброза печени (транзиентная ультразвуковая эластометрия, динамическая эластография УЗ-сдвиговой волны, компрессионная (статическая) эластография в режиме реального времени, исследование активности воспаления в ткани печени и фиброза на основе комплекса сывороточных биомаркеров) 1 раз в год [62 – 70].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

Комментарии: *Выполняется для динамической оценки изменения степени выраженности фибротических изменений ткани печени.*

- **Рекомендуется** по показаниям рекомендуется проведение КТ или МРТ органов брюшной полости в нативном режиме и с контрастным усилением при подозрении на очаговое образование печени [72 - 74].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Выполняется для раннего выявления гепатоцеллюлярной карциномы.*

2.5 Иные диагностические исследования

На этапе обследования перед проведением противовирусной терапии:

- **Рекомендуются** консультации специалистов – врача-эндокринолога, врача-офтальмолога, врача-психиатра, врача-гастроэнтеролога при наличии показаний при планировании ПВТ с использованием интерферонов.

Уровень GPP

Комментарий: Проводится для выявления противопоказаний к проведению ПВТ с использованием препаратов интерферона.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы [11, 51, 75-78]:

- степень выраженности фиброза печени;
- молекулярно-генетическая характеристика ХВГС;
- возраст больного ребенка;
- наличие и характер осложнений;
- доступность и возможность выполнения лечения в соответствии с необходимым видом оказания медицинской помощи.
- Предшествующий опыт терапии ХВГС

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Этиотропная (противовирусная) терапия

Показания к началу ПВТ:

• **Рекомендуется** всем детям с ХВГС с компенсированными функциями печени проведение ПВТ [11, 41, 51, 75-78]:

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Пациентам с выраженным фиброзом (F3 – F4 по шкале METAVIR) необходимо безотлагательное начало ПВТ. Использование препаратов пэгилированного ИФН-а и рибавирина** разрешено с 3 лет, а безинтерфероновая терапия препаратами прямого противовирусного действия - с 12 лет. У пациентов с менее выраженным фиброзом в возрасте от 3 до 12 лет ПВТ целесообразно отложить до возможности использования комбинаций препаратов, не содержащих интерферон и рибавирин**. Применение препаратов прямого противовирусного действия у детей младше 12 лет возможно, в случае внесения в инструкции к препаратам возрастных изменений (по разрешению Минздрава РФ) после завершению клинических исследований в данных группах. До 3-х летнего возраста возможно использование лишь интерферона- альфа -2в ** (в свечах (ректальных суппозиториях)).

Противопоказания к терапии, содержащей интерферон и рибавирин [50, 78 - 84]:**

- Возраст детей младше 3 лет и вес ребенка менее – 28 кг.
- Лейкопения ($<1.5 \cdot 10^9$ клеток/л);

- тромбоцитопения ($<50 \cdot 10^9$ клеток/л);
- анемия (<100 г/л);
- Тяжелое нарушение функции щитовидной железы, по поводу которого до настоящего момента лечение не проводилось;
- Тяжелые психические заболевания;
- Симптомное течение заболеваний сердца;
- Злокачественные новообразования;
- Декомпенсированный цирроз печени или декомпенсация в анамнезе (но не компенсированный цирроз, соответствующий классу А по Чайлд-Пью);
- Активное употребление наркотиков или злоупотребление алкоголем

Режимы ПВТ

В настоящее время существуют две основные схемы терапии ХВГС: схема, содержащая препараты пэгилированного интерферона, и безинтерфероновая схема, с применением препаратов прямого противовирусного действия (ПППД). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует отказаться от лечения ХВГС у детей препаратами на основе интерферона, что поддерживается и крупнейшими мировыми профессиональными сообществами – Европейской и Американской ассоциациями по изучению болезней печени. Использование схем с интерфероном рекомендовано только в случае необходимости безотлагательного проведения ПВТ у детей, не достигших возраста, с которого разрешено применение ПППД в соответствии с инструкциями по применению лекарственных средств (по состоянию на 2020 г. – с 12 лет) [50, 75 - 78].

- **Рекомендуется** детям, не достигшим возраста 3-х лет назначение препарата интерферон альфа-2b** в виде ректальных свечей в дозе 3000000 МЕ/м² (квадратный метр по номограмме площади поверхности тела ребенка) [85 - 88].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Для пациентов с 1 генотипом вируса длительность терапии составляет 48 недель, для пациентов со 2 и 3 генотипами вируса – 24 недели. Опыт применения препаратов данной группы, у детей в возрасте младше трех лет, инфицированных другими генотипами HCV не описан. Наибольшую эффективность имеет терапия со стартом в возрасте до 6 месяцев.

- **Рекомендуется** детям старше 3 лет, ранее не получавшим лечения, без цирроза печени, назначение комбинированной ПВТ препаратами Пэг-ИФН- α ** в сочетании с рибавирином** только при отсутствии возможности отсрочить лечение до достижения возраста 12 лет [50, 75 - 78].

Комментарии: Доза пэгинтерферона альфа-2b** – 60 мкг/м²/нед подкожно в сочетании с приемом рибавирина** внутрь 15 мг/кг/сут, разделенным на два приема. Длительность терапии при генотипах 1 и 4 – 48 недель. При отсутствии РВО на 12 неделе, вероятность УВО низкая. Рекомендуется прекратить комбинированное лечение Пэг-ИФН-а** + RBV** у детей и подростков в случае, если содержание РНК HCV (вирусная нагрузка) на 12-й неделе снизилось менее чем на 2 log₁₀ от исходного уровня, или при позитивном РНК HCV тесте на 24 неделе лечения. При генотипах 2,3 длительность терапии – 24 недели. Рекомендуется прекратить комбинированное лечение Пэг-ИФН-а** + RBV** у детей и подростков при позитивном результате теста на РНК HCV на 12-й неделе лечения [50, 75 - 78].

Подробнее в **Приложении Д1**.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется детям старше 12 лет вне зависимости от генотипа HCV назначение безинтерфероновых схем терапии (препаратами прямого противовирусного действия) [50, 58, 59, 75 - 78, 88 - 107].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется детям старше 12 лет вне зависимости от генотипа HCV назначение пангенотипного препарата пибрентасвир+глекапревир** [58, 59, 89, 107].

Комментарии: Рекомендуемая доза препарата составляет 300мг/120 мг (три таблетки по 100 мг/40 мг) один раз в сутки во время еды. Для пациентов, не получавших ранее противовирусную терапию, длительность лечения составляет 8 недель. Схема назначения препарата пациентам, не ответившим на предыдущую терапию, приведена в **Приложении Д1** [58, 59, 89, 107].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется детям старше 12 лет, инфицированным 2 и 3 генотипом вируса назначение препарата софосбувир в комбинации с рибавирином** [90, 100, 103, 105].

Комментарии: Рекомендуемая доза препарата составляет 400мг (одна таблетка по 100 мг/40 мг) один раз в сутки во время еды в сочетании с приемом рибавирина** (RBV) внутрь 15 мг/кг/сут, разделенным на два приема. Рекомендованный режим и продолжительность лечения препаратом: у пациентов со 2 генотипом - 12 недель, у пациентов с 3 генотипом - 24 недели [90, 100, 103, 105].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** детям старше 12 лет, инфицированным 1, 3, 4, 5 или 6 генотипом вируса назначение комбинированного препарата ледипасвир+софосбувир [91, 99, 101, 104, 106].

Комментарии: Рекомендуемая доза препарата составляет 490 мг (одна таблетка содержит софосбувир 400,0 мг и ледипасвир 90,0 мг) один раз в сутки во время еды. Рекомендованный режим и продолжительность лечения препаратом: пациентам, инфицированным 1, 4, 5, 6 генотипами, препарат назначается курсом 12 недель. Для пациентов с 1 генотипом, не получавших ранее противовирусную терапию и без цирроза печени, длительность лечения может быть сокращена до 8 недель. У пациентов с циррозом печени, как компенсированным, так и декомпенсированным, длительность терапии составляет 12 недель в сочетании с приемом рибавирина** внутрь 15 мг/кг/сут, разделенным на два приема, либо 24 недели без добавления рибавирина**. Для детей, инфицированных 3 генотипом, с компенсированным циррозом и/или предыдущей неэффективностью лечения, препарат назначается курсом 24 недели в сочетании с приемом рибавирина** внутрь 15 мг/кг/сут, разделенным на два приема [91, 99, 101, 104, 106].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** детям старше 12 лет с массой тела не менее 30 кг, инфицированным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 генотипом вируса назначение комбинированного препарата велпатасвир+софосбувир [91, 99, 101, 104, 106].

Комментарии: Рекомендуемая доза препарата составляет 500 мг (одна таблетка содержит софосбувир 400,0 мг и велпатасвира 100,0 мг) один раз в сутки независимо от приема пищи. Рекомендованный режим и продолжительность лечения препаратом: пациентам, инфицированным 1, 2, 3, 4, 5 и 6 генотипами без цирроза печени и с компенсированным циррозом, препарат назначается курсом 12 недель. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени, длительность терапии составляет 12 недель в сочетании с приемом рибавирина** (внутри 15 мг/кг/сут. разделенным на два приема, либо 24 недели без добавления рибавирина**. Добавление рибавирина** можно рассматривать для детей, инфицированных 3 генотипом, с компенсированным циррозом, препарат также назначается курсом 12 недель в сочетании с приемом рибавирина** внутрь 15 мг/кг/сут, разделенным на два приема [91, 99, 101, 104, 106].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

3.1.2 Патогенетическая терапия

• **Рекомендуется** всем пациентам – детям и подросткам независимо от тяжести течения заболевания обязательное проведение базисной терапии [2, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Базисная терапия включает в себя щадящий режим и диету. Из рациона исключают жареные, копченые, маринованные блюда, тугоплавкие жиры (свинина, баранина). Категорически запрещается алкоголь в любых видах.*

• **Рекомендуется** назначение препаратов для лечения заболеваний печени, фосфолипиды+глицерризиновая кислота**, при отсутствии клинических и лабораторных признаков холестаза [108 - 110].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Детям старше 12-ти лет, по 1 – 2 капсулы 3 раза в сутки внутрь во время еды. Допустимо использование других гепатопротекторных препаратов [108 - 110].*

• **Рекомендуется** назначение препаратов желчных кислот, урсодезоксихолевая кислота**, при продолжительной гипербилирубинемии, симптомах внутрипеченочного холестаза [111, 112].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *По 10-15 мг/кг/сутки внутрь. Детям в возрасте до 3-х лет в форме суспензии, детям старше 3-х лет – капсулы.*

• **Рекомендуется** при наличии симптомов поражения поджелудочной железы назначение ферментов и пробиотиков [113-117].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Панкреатин**, 0,2-0,3г внутрь 3 раза в сутки во время еды, длительность курса 10-15 дней, бифидобактерии бифидум** 5 доз 3 раза в день, а также другие препараты содержащие бифидобактерии, продуцирующие молочную кислоту, длительность курса 2-3 недели*

• **Рекомендуется** при наличии выраженной интоксикации внутривенное введение комбинированного препарата (Янтарная кислота+Меглюмин+Инозин+Метионин+Никотинамид**) [118 – 121].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Детям старше 12 мес., внутривенно капельно из расчёта 6–10 мл/кг в сутки со скоростью 3–4 мл/мин. Курс терапии – до 14 дней.*

- **Рекомендуется** пациентам с циррозом печени при развитии бактериальных осложнений назначение антибактериальных препаратов с учетом чувствительности выделенных микроорганизмов.

Уровень GPP

Комментарии: Для эмпирической антибактериальной терапии рекомендованы следующие группы антибактериальных препаратов: цефалоспорины III – IV поколений, полусинтетические рифампицины.

- **Рекомендуется** пациентам с декомпенсированным циррозом печени назначать калийсберегающие диуретики при проведении длительной диуретической терапии [122 - 124].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Калийсберегающий диуретик (антагонист альдостерона) спиронолактон** назначается детям старше 3 лет в начальной дозе 1–3,3 мг/кг или 30–90 мг/м²/сут в 1–4 приема. Через 5 дней дозу корректируют и при необходимости увеличивают в 3 раза по сравнению с первоначальной. В случае недостаточности эффекта антагонистов альдостерона показано дополнительное введение петлевых диуретиков – фуросемид** для детей старше 3 лет начальная дозировка — 2 мг/кг массы тела (при парентеральном введении — 1 мг/кг), при неудовлетворительном эффекте доза может быть увеличена на 1–2 мг/кг (при парентеральном введении — на 1 мг/кг), но не раньше чем через 6–8 ч (для парентерального введения этот срок — не менее 2 ч) [122 - 124].

- **Рекомендуется** при снижении белково-синтетической функции печени назначение инфузий альбумина человека** и/или свежезамороженной плазмы (показания – синдром гипокоагуляции) [125].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Инфузии раствора сывороточного альбумина** 10-20% или свежезамороженной плазмы проводятся в случае снижения уровня альбумина сыворотки ниже 30 г/л, формировании безбелковых отеков, асцита [125].

3.1.3 Симптоматическая терапия

- **Рекомендуется** детям с ХВГС, получающим терапию интерфероном, при развитии гриппоподобного синдрома назначение жаропонижающих средств.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** детям с ХВГС, получающих терапию с использованием рибавирина** при развитии гемолитической анемии снижение дозы препарата и/или введение препаратов эритропоэтина [50, 126 - 129].

Уровень GPP

Комментарии: Доза рибавирина** снижается до 600 мг в сутки при уровне гемоглобина 100 г/л. Возможно уменьшение дозы рибавирина** на 200 мг при снижении уровня гемоглобина менее 100 г/л. Прекратить прием рибавирина** следует при снижении уровня гемоглобина до 85 г/л и менее. В качестве альтернативы снижению дозы или отмене рибавирина** можно рассматривать назначение препаратов эритропоэтина (эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**) Стандартная доза препаратов эритропоэтина составляет 50 – 100 МЕ/кг, он вводится 3 раза в неделю в виде подкожных инъекций [50, 126 - 129].

- **Рекомендуется** детям с ХВГС, получающим терапию с использованием интерферона при развитии интерферон-индуцированной лейкопении снижение дозы интерферона и/или назначение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов [50, 128 - 130].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –3)

Комментарии: Дозу пэгинтерферона альфа-2b**: рекомендуется снижать ступенчато: 1,5 мг/кг/неделю – 1,0 мг/кг/неделю – 0,5 мг/кг/неделю. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы назначают при уровне нейтрофилов менее 0,500 x 10⁹ клеток/л, чтобы попытаться сохранить высокую дозу интерферона. Доза гранулоцитарных колониестимулирующих факторов должна подбираться индивидуально. Поскольку в большинстве случаев первичные нарушения гемопоэза отсутствуют, для получения эффекта чаще всего достаточно низкой дозы (филграстим** 30 мг (30 млн МЕ) 1 раз/неделю, молграмостим 350 мкг 1раз/неделю) [50, 128 - 130].

- **Рекомендуется** при развитии интерферон-индуцированной тромбоцитопении снижение дозы интерферона и/или назначение колониестимулирующих факторов [50, 128, 129, 131 - 133].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** при развитии любых аллергических проявлений назначение десенсибилизирующих средств.

Уровень GPP

Комментарии: Кальция глюконат** 2г 3 раза в сутки, дифенгидрамин** 5-15 мг 2 раза в сутки, цетиризин** 2,5-10 мг 1-2 раза в сутки, лоратадин** 5-10мг 1 раз в сутки. Длительность курса 7-10 дней.

3.2 Хирургическое лечение

• **Рекомендуется** при наличии стойких признаков декомпенсации функции печени проведение трансплантации печени [134 - 138].

Уровень достоверности рекомендации А (уровень убедительности доказательств – 4)

Комментарии: Дообследование проводится в соответствии с протоколом ведения пациентов из листа ожидания в трансплантологическом центре [134 - 137].

• **Рекомендуется** при наличии варикозного расширения вен пищевода рассмотреть возможность выполнения их эндоскопического лигирования или склерозирования [138 - 145].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Лигирование варикозно-расширенных вен пищевода выполняется как с целью профилактики кровотечения, так и с целью его купирования.

• **Рекомендуется** при наличии рефрактерного асцита выполнение лапароцентеза [146].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

• **Рекомендуется** при наличии выраженной портальной гипертензии рассмотреть возможность выполнения трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS) [147 - 150].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Для пациентов с ХВГС специализированные реабилитационные мероприятия не разработаны

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика

Специфическая профилактика вирусного гепатита С в настоящее время не разработана.

- **Рекомендуется** пациентам с ХВГС проведение вакцинации против вирусов гепатита А и В для предотвращения микст-инфицирования.

- **Рекомендуется** активное выявление источников инфекции (обследование лиц, подверженных повышенному риску инфицирования и/или имеющие особую эпидемиологическую значимость) [2, 6, 40] (см. Скрининг).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** профилактика искусственных путей передачи HCV-инфекции (переливание крови и ее компонентов только по жизненным показаниям, обоснованность инвазивных методов обследования, использовании одноразового инструментария, строгое соблюдение режимов обработки медицинского инструментария и оборудования, использование защитных средств медработниками) [2, 6, 40].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** с целью профилактики перинатальной передачи HCV женщинам репродуктивного возраста с ХВГС проведение ПВТ, направленной на полную эрадикацию возбудителя на этапе планирования беременности [151, 152].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

5.2 Диспансерное наблюдение

5.2.1 Диспансерное наблюдение до проведения курса ПВТ

- **Рекомендуется** обязательное диспансерное наблюдение детей с ХВГС врачом-инфекционистом и/или врачом-педиатром в медицинской организации по месту жительства или в территориальном специализированном центре с осмотрами 1 раз в 6 мес.

Уровень GPP

- **Рекомендуется** плановое проведение курсов патогенетической терапии дважды в год по 1 месяцу. См. раздел Лечение.

Комментарий: *Плановую патогенетическую терапии целесообразно проводить дважды в год. В случае обострения заболевания назначение патогенетических и симптоматических препаратов допустимо и вне плановых курсов.*

Уровень GPP

- **Рекомендуется** проведение клинического анализа крови 1 раз в 6 мес.
- **Рекомендуется** проведение общего анализа мочи не реже 1 раза в 12 мес.

- **Рекомендуется** проведение биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин с фракциями, о. белок, альбумин) 1 раз в 6 мес.

Комментарий: *Расширение биохимического исследования крови (о.холестерин, глюкоза, амилаза, мочевины, креатинин и пр.) – по показаниям.*

- **Рекомендуется** проведение протеинограммы и коагулограммы не реже 1 раза в 12 мес.

- **Рекомендуется** проведение ПЦР крови HCV РНК качественной не реже 1 раза в 12 мес.

Комментарии: *Количественная ПЦР HCV РНК проводится при обострении заболевания. Проведение ИФА крови (anti-HCV) - по показаниям.*

- **Рекомендуется** проведение УЗИ брюшной полости не реже 1 раза в 12 мес.

- **Рекомендуется** проведение неинвазивной диагностики фиброза (эластография печени и/или оценка выраженности фиброза на основе комплекса сывороточных биомаркеров) не реже 1 раза в 3 года.

Комментарии: *При негладком течении болезни и наличии фиброза рекомендовано более частое обследование, 1 раз в 1-2 года.*

5.2.2 Диспансерное наблюдение после курса ПВТ

- **Рекомендуется** диспансерное наблюдение в течение двух лет не реже одного раза в 6 месяцев пациентов после проведения курса ПВТ и пациентов со спонтанной элиминацией вируса. Наблюдение осуществляется врачом-инфекционистом и/или врачом-педиатром в медицинской организации по месту жительства или в территориальном специализированном центре.

Уровень GPP

Комментарии: *После курса ПВТ безинтерфероновой схемой первое обследование проводится через 3 мес. после окончания курса, схемой с использованием интерферонов – через 6 мес. Лица с наличием антител к ВГС класса IgG, у которых отсутствует РНК ВГС при динамическом наблюдении в течение 2 лет с периодичностью не реже одного раза в 6 месяцев, считаются реконвалесцентами и подлежат снятию с диспансерного учета.*

- **Рекомендуется** проведение клинического анализа крови 1 раз в 6 мес.

- **Рекомендуется** проведение биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин с фракциями, о. белок, альбумин) 1 раз в 6 мес.

Комментарии: *Расширение биохимического исследования крови (о.холестерин, глюкоза, амилаза, мочевины, креатинин и пр.) – по показаниям.*

- **Рекомендуется** проведение протеинограммы и коагулограммы не реже 1 раза в 12 мес.

- **Рекомендуется** проведение ПЦР крови HCV РНК качественной не реже 1 раза в 6 мес.

Комментарии: *Количественная ПЦР HCV РНК проводится при обострении заболевания.*

- **Рекомендуется** проведение УЗИ брюшной полости перед снятием с диспансерного учета.

- **Рекомендуется** пациентам с диагностированным фиброзом печени проведение неинвазивной диагностики фиброза (эластография печени и/или оценка выраженности фиброза на основе комплекса сывороточных биомаркеров) не реже 1 раза в 2 года.

Комментарий: *Пациенты с сохраняющимся фиброзом печени остаются под диспансерным наблюдением несмотря на элиминацию HCV.*

- **Рекомендуется** проведение ИФА крови (определение спектра антител к HCV) перед снятием с диспансерного учета.

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь оказывается в форме:

- экстренной медицинской помощи;
- неотложной медицинской помощи;
- плановой медицинской помощи.

Условия оказания медицинских услуг

Медицинская помощь оказывается в виде:

- первичной медико-санитарной помощи;
- скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи;
- специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Медицинская помощь детям с ХВГС может оказываться в следующих условиях:

- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);

- в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);

- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение). В отделении анестезиологии и реанимации (ОАРИТ) с почасовым наблюдением.

Первичная медико-санитарная помощь пациентам оказывается в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара.

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь в амбулаторных условиях осуществляется в фельдшерско-акушерских пунктах.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-педиатром участковым, врачом общей практики (семейным врачом) в амбулаторных условиях.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-инфекционистом медицинской организации, оказывающим медицинскую помощь пациентам в амбулаторных условиях (детской кабинет инфекционных заболеваний – ДКИЗ в детской поликлинике).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается в условиях стационара врачами-инфекционистами и другими врачами-специалистами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

Лечение пациентов осуществляется в условиях стационара по направлению врача-педиатра участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-инфекциониста, медицинских работников, выявивших ХВГС.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1. Обострение хронического гепатита С (появление желтухи, ухудшение общего состояния, лабораторное обнаружение повышения уровня АЛТ выше 5 ВГН, снижение уровня ПТИ до 60% и менее, общего белка и альбумина на 20% и более от нижней границы нормы).
2. Признаки декомпенсации цирроза печени – проявления геморрагического синдрома, возникновение периферических отеков, асцита.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. Стабилизация состояния, снижение активности печеночных трансаминаз (АЛТ менее 3 ВГН), уровня общего билирубина до 2 ВГН и менее; нормализация/тенденция к

нормализации белково-синтетической функции печени (коагулограммы, общего белка и альбуминов); купирование кровоточивости; исчезновение отеков).

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Коинфекция ВГС и ВГВ [153 – 155].

Лечение больных хроническим микст-гепатитом В+С проводится в соответствии с действующими рекомендациями по лечению моноинфекции ХГВ или ХГС, в зависимости от наличия и выраженности репликации первого или второго вируса.

В большинстве случаев, у пациентов с хроническим микст гепатитом В+С репликация ВГВ подавлена или находится в пределах значений, соответствующих фазе иммунного контроля хронической HBV-инфекции.

Риск реактивации HBV-инфекции на фоне ПВТ ХВГС возможен и трудно предсказуем. В этой связи требуется тщательный мониторинг репликативной активности (ВН) ВГВ и активности сывороточных аминотрансфераз (1 раз в 3 месяца).

При диагностировании скрытого течения гепатита В (отсутствие HBsAg, наличие ДНК HBV в крови) для исключения рисков реактивации HBV-инфекции показано назначение аналогов нуклеоз(т)идов (ламивудин – с 3 лет; тенофовир дизопролксила фумарат, тенофовир алафеномид – с 12 лет, на все время терапии ХГС; далее - принятие решения о продолжении/прекращении терапии в соответствии с рекомендациями по терапии ХГВ) [2].

7.2 Трансплантация печени [156 - 162].

Трансплантация печени у пациентов с циррозом печени в исходе ХВГС является единственным способом продления жизни, но она не решает проблему окончательно. У детей и подростков, как правило, проводится ортотопическая трансплантация печени. В настоящее время доказано, что реинфекция трансплантата ВГС после пересадки печени развивается в 90 – 100% случаев (возвратная HCV-инфекция).

Иммуносупрессия, проводимая реципиенту после трансплантации, усиливает некровоспалительные процессы в печени, индуцированные возвратной HCV-инфекцией. Фиброз в трансплантате на фоне иммуносупрессивной терапии развивается быстро, приводя в 30% случаев к циррозу печени в течение 5 лет.

Для того, чтобы избежать повторной трансплантации печени, данной категории пациентов показано проведение ПВТ. Острый холестатический гепатит, наличие умеренного фиброза или портальной гипертензии через один год после трансплантации являются предикторами быстрой прогрессии заболевания, что требует незамедлительного старта ПВТ.

ПВТ после трансплантации печени может начинаться еще до развития клинических признаков острого гепатита С при морфологическом подтверждении активности процесса (репликации вируса) в печени.

7.3 ПВТ ХВГС у больных после трансплантации органов (кроме печени) [163, 164].

ПВТ препаратами с прямым противовирусным действием показана всем больным в посттрансплантационном периоде, у которых продолжительность жизни прогнозируется более чем 1 год.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1).

- ПВТ подбирается с учетом потенциальных межлекарственных взаимодействий между иммуносупрессантами и противовирусными препаратами (наиболее удобным способом оценки межлекарственных взаимодействий является использование открытого интернет ресурса).

- ПВТ назначается в соответствии с настоящими рекомендациями. Препаратом выбора для детей старше 12 лет является пибрентасвир+глекапревир**.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Этап постановки диагноза			
1.	Выполнен общий (клинический) анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинин; протеинограмма; ПТИ	-	GPP
2.	Выполнено определение антител к HCV: анти-HCV	1	А
3.	Выполнено молекулярно-биологическое и генетическое исследование HCV: РНК (качественный тест), РНК (количественный тест – при положительном результате качественного теста и планируемой ПВТ на основе ИНФ-а и	1	А

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	отдельных генотипспецифических комбинаций препаратов прямого действия), генотип HCV (при планируемой ПВТ, режим и длительность которой зависит от генотипа)		
4.	Выполнено УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства	2	A
5.	Выполнена ПБП или неинвазивная диагностика фиброза печени (эластометрия, лабораторные тесты крови по определению активности воспаления в ткани печени и фиброза на основе комплекса сывороточных биомаркеров)	1	A
6.	Выполнено КТ или МРТ органов брюшной полости в нативном режиме и с контрастным усилением у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени .	3	B
Этап обследования перед стартом ПВТ			
1.	Выполнено исследование аутоантител ядерных, к гладким мышцам, митохондриям, митохондриям печени и почек, (ANA, AMA, ASMA, LKM) при планировании ПВТ с использованием ИФН-а	4	C
2	Выполнено исследование функции щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин) при планировании ПВТ с использованием интерферонов	4	C
3	Выполнено определение показаний и противопоказаний к проведению ПВТ	1	A
Этап проведения ПВТ			
1	После двух недель ПВТ выполнен клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; биохимический анализ крови: общий билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, креатинин, альбумин, ПТИ.	-	GPP
2	Через 4 недели ПВТ и в дальнейшем каждые 4 недели лечения выполнен анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, мочевины, креатинин; протеинограмма (при наличии цирроза печени); ПТИ; при развитии нежелательных явлений – по показаниям	-	GPP
3	Каждые двенадцать недель ПВТ в интерферонсодержащем режиме определены антинуклеарные антитела, выполнен контроль функцию щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин); при развитии нежелательных явлений – по показаниям	4	C
4	Выполнено регулярное молекулярно-биологического исследования HCV с целью	4	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	контроля эффективности терапии: при проведении ПВТ с использованием препаратов интерферона через 4, 12, 24 недели от начала лечения и на момент окончания терапии; при проведении ПВТ в безинтерфероном режиме только на момент окончания терапии		
5	Выполнена оценка нежелательных явлений при проведении ПВТ	1	A
6	Проведена коррекция нежелательных явлений при проведении ПВТ	1	A
Этап наблюдения после завершения ПВТ (через 6 месяцев при использовании интерферонсодержащего режима, через 3 месяца при использовании безинтерферонового режима)			
1	Выполнен общий (клинический) анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинин; протеинограмма; ПТИ	-	GPP
2	Выполнено молекулярно-биологическое исследование HCV: РНК HCV (качественный тест)	1	A
Этап патогенетической терапии и диспансерного наблюдения			
1	Выполнен клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, мочевины, креатинин; ПТИ (2 раза в год); холестерин, протеинограмма (1 раз в год).	-	GPP
	пцр	-	
2	Выполнено УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (1 раз в год)	2	A
3	Выполнена ФГДС при наличии показаний	3	B
4	Назначена патогенетическая и симптоматическая терапия при наличии показаний	4	C
5	Выполнена неинвазивная диагностика фиброза печени (эластометрия, ФиброТест, ФиброМетр) (1 раз в 2 года), при наличии показаний – 1 раз в год	1	B
6	Выполнена ФГДС (1 раз в год) при наличии показаний	2	B
7	Выполнена КТ или МРТ органов брюшной полости в нативном режиме и с контрастным усилением при подозрении на очаговое образование печени (по показаниям)	4	C

Список литературы

1. Choo Q.-L., Kuo G., Weiner A. J. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989; 244: P. 359 – 362.
2. Вольнец Г.В., Панфилова В.Н., Жаворонок С.В. Хронические вирусные гепатиты у детей. Учебное пособие. – М.: Издательский Дом ТОНЧУ, 2020. – 376 с.
3. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV):
[https://talk.ictvonline.org/ictv_wikis/flaviviridae/w/sg_flavi/56/hcv-classification]
Обращение 18.11.2020
4. Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61:S45–57
5. Borgia, S. M., Hedskog, C., Parhy, B., Hyland, R. H., Stamm, L. M., Brainard, D. M., Subramanian, M. G., McHutchison, J. G., Mo, H., Svarovskaia, E. & Shafran, S. D. (2018). Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes. *J Infect Dis* 2018, 1722-1729.
6. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и соавт. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; 3:С. 4 – 9.
7. Жданов К.В., Лобзин Ю. В., Гусев Д.А., Козлов К.В. Вирусные гепатиты. СПб.: Фолиант, 2011. – 304 с.
8. Larrubia J.R., Moreno-Cubero E., Lokhande M.U., García-Garzón S., Lázaro A., Miquel J., et al. Adaptive immune response during hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(13):3418-30. doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3418.
9. Urbani S., Amadei B., Fiscaro P., Tola D., Orlandini A., Sacchelli L., et al. Outcome of acute hepatitis C is related to virus-specific CD4 function and maturation of antiviral memory CD8 responses. *Hepatology*. 2006; 44:126-39. DOI: 10.1002/hep.21242
10. Cacoub P., Gagnani L., Comarmond C., Zignego A.L. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis*. 2014;46(5):165-73. doi: 10.1016/j.dld.2014.10.005
11. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 477–87
12. Nwaohiri, A., Schillie, S., Bulterys, M., & Kourtis, A. P. Towards elimination of hepatitis C virus infection in children. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2018. 2(4). 235–237. doi:10.1016/s2352-4642(18)30069-5

13. Layden JE, Phillips RO, Owusu-Ofori S, et al. High frequency of active HCV infection among seropositive cases in West Africa and evidence for multiple transmission pathways. *Clin Infect Dis* 2015;60:1033–41
14. WHO. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. [<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf>].
Обращение 18.11.2020
15. Marie-Claude Pelland-Marcotte, Jeremiah Hwee, Jason D. Pole, Paul C. Nathan; Lillian Sung (2019): Incidence of infections after therapy completion in children with acute lymphoblastic leukemia or acute myeloid leukemia: a systematic review of the literature, *Leukemia & Lymphoma*, DOI: 10.1080/10428194.2019.1573369
16. Губанова М.Н., Мадзаев С.Р., Жибурт Е.Б. Распространенность и встречаемость инфекций у доноров крови в России./ *Вопросы вирусологии*. 2015; 60 (5): 29–31.
17. Indolfi G., Nesi A., Resti M. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *J Med Virol*. 2013;85(4):608-14. doi: 10.1002/jmv.23522.
18. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):765– 73.
19. Volynets G.V. et al. Chronic hepatitis C in children in the Russian Federation: a multicenter study. *Journal of Hepatology*. 2017; V66 (1), 316 – 317.
20. Грешнякова В.А., Горячева Л.Г., Скрипченко Н.В. Вирусный гепатит С с перинатальным путем инфицирования: эпидемиология и особенности клинического течения. *Педиатрия*. 2019; 98 (2): 203-208.
21. Pfaender S, Heyden J, Friesland M, Ciesek W, Ejaz A, Steinmann J, Steinmann J, Malarski A, Stoiber H, Tsiavaliaris G, Bader W, Jahreis G, Pietschmann T, Steinmann E. Inactivation of hepatitis C virus infectivity by human breast milk. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013; 208 (12): 1943– 1952. doi: 10.1093/infdis/jit519.
22. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 выпуск / Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. — 112 с.
23. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020.– 299 с.

24. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2005;41(1):45-51. Doi: 10.1086/430601.
25. Jara P., Resti M., Hierro L., Giacchino R., Barbera C., Zancan L., et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis*. 2003;36(3):275-80. doi: 10.1086/345908.
26. Indolfi G., Stagi S., Bartolini E., Salti R., de Martino M., Azzari C., et al. Thyroid function and anti-thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68:117–21. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03009.x.
27. Goodman Z.D., Makhlouf H.R., Liu L., Balistreri W., GonzalezPeralta R.P., Haber B., et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology*. 2008;47:836–43. doi: 10.1002/hep.22094.
28. Mohan P., Barton B.A., Narkewicz M.R., Molleston J.P., Gonzalez-Peralta R.P., Rosenthal P., et al. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study. *Hepatology*. 2013;58(5):1580–1586. doi: 10.1002/hep.26519.
29. Harris H.E., Mieli-Vergani G., Kelly D., Davison S., Gibb D.M., Ramsay M.E. HCV National Register Steering Group. A national sample of individuals who acquired hepatitis C virus infections in childhood or adolescence: risk factors for advanced disease. *J.Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(3): 335-41. doi: 10.1097/MPG.0b013e3180dc9337
30. Iorio R., Giannattasio A., Sepe A., Terracciano L.M., Vecchione R., Vegnente A. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1431-7. Doi: 10.1086/497141.
31. González-Peralta R.P., Langham M.R. Jr., Andres J.M., Mohan P., Colombani P.M., Alford M.K., et al. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(5):630-5. doi: 10.1097/MPG.0b013e318170af04.
32. Malik S., Dekio F., Wen J.W. Liver transplantation in a child with multifocal hepatocellular carcinoma hepatitis C and management of post-transplant viral recurrence using boceprevir. *Pediatr Transplant*. 2014;18(2):E64-8. doi: 10.1111/ petr.12223

33. Turkova A., Volynets G.V., Crichton S., Skvortsova T.A., Panfilova V.N., Rogozina N.V., et al. Advanced liver disease in Russian children and adolescents with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2019;26(7):881-892. doi: 10.1111/jvh.13093.
34. Sun J1, Yu R, Zhu B, Wu J, Larsen S, Zhao W. Hepatitis C infection and related factors in hemodialysis patients in china: systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2009;31(7):610-620.
35. Di Napoli A, Pezzotti P, Di Lallo D, Petrosillo N, Trivelloni C, Di Giulio S, Lazio Dialysis Registry: Epidemiology of hepatitis C virus among long-term dialysis patients: A 9-year study in an Italian region. *Am J Kidney Dis* 2006.- № 48 – P. 629 – 637
36. Xia X1, Luo J, Bai J, Yu R. Epidemiology of hepatitis C virus infection among injection drug users in China: systematic review and meta-analysis. *Public Health.* 2008;122(10):990-1003.
37. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet.* 2011;378(9791):571-583.
38. Price H, Gilson R, Mercey D, et al. Hepatitis C in men who have sex with men in London – a community survey. *HIV Med.* 2013;14(9):578–580.
39. Tohme RA, Holmberg S. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology.* 2010;52(4):1497–1505.
40. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112-13 "Профилактика вирусного гепатита С", утверждены 22 октября 2013 года
41. Leung DH, Squires JE, Jhaveri R, Kerkar N, Lin CH, Mohan P, Murray KF, Gonzalez-Peralta RP, Roberts EA, Sundaram SS. Hepatitis C in 2020: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Sep;71(3):407-417. doi: 10.1097/MPG.0000000000002814. PMID: 32826718.
42. Kamili S., Drobeniuc J., Araujo A.C. et al. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55: S43–S48
43. Smith BD, Yartel AK, Krauskopf K, et al. Hepatitis C virus antibody positivity and predictors among previously undiagnosed adult primary care outpatients: cross-sectional analysis of a multisite retrospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2015;60(8):1145–1152.
44. Rein DB, Wagner LD, Brown KA, et al. Current practices of hepatitis C antibody testing and follow-up evaluation in primary care settings: a retrospective study of four large, primary care service centers. *Hepatology.* 2012;56:1094A.

45. Горячева, Л.Г., Грешнякова, В.А., Рогозина, Н.В., Иванова В.В. Перинатальный вирусный гепатит С и возможности его лечения. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. № 3. С. 4-8.
46. Tateyama M., Yatsushashi H., Taura N. et al. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *Gastroenterol.* 2011;46:P. 92 – 100.
47. Gebo KA, Chander G, Jenckes MW, et al. Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a systemic review. *Hepatology* 2002;36:S84–92.
48. Himoto T., Nishioka M. Autoantibodies in liver disease: important clues for the diagnosis, disease activity and prognosis. *Auto Immun Highlights.* 2013;4(2):39-53. doi: 10.1007/s13317- 013-0046-7.
49. Yang DH, Ho LJ, Lai JH. Useful biomarkers for assessment of hepatitis C virus infection-associated autoimmune disorders. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 2962-2970.
50. Инструкция по медицинскому применению препарата “ПегАльтевир” рег.№ рег. №: ЛП-002542 от 23.07.2014
51. Druyts E, Thorlund K, Wu P, et al. Efficacy and Safety of Pegylated Interferon Alfa-2a or Alfa-2b Plus Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 56, Issue 7, 1 April 2013, Pages 961–967,
52. El Sherbini A, Mostafa S, Ali E Systematic review with meta-analysis: comparison between therapeutic regimens for paediatric chronic hepatitis C // *Aliment Pharmacol. – Ther.* – 2015. – V.42(1). – P. 12-19.
53. Huang CI, Huang CF, Yeh M, et al. Role of IL-28B genetic variants in HCV-related liver disease severity in patients with different viral genotypes. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(10):e9782
54. Alborzi A, Hashempour T, Moayedi F. Role of serum level and genetic variation of IL-28B in interferon responsiveness and advanced liver disease in chronic hepatitis C patients. *Med Microbiol Immunol.* 2017 Apr;206(2):165-174.
55. Ea R, Aa G, Ag ES, Ma A. Study of Interleukin 28B rs12979860 and rs8099917 Polymorphisms and T-helper 1 Response in Hepatitis C Virus Patients. *Egypt J Immunol.* 2015;22(2):57-68.
56. Olmedo DB, Cader SA, Porto LC. IFN- λ gene polymorphisms as predictive factors in chronic hepatitis C treatment-naive patients without access to protease inhibitors. *J Med Virol.* 2015;87(10):1702-1715.

57. Jiménez-Sousa MA, Fernández-Rodríguez A, Guzmán-Fulgencio M, et al. Metaanalysis: implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Med.* 2013;11:6.
58. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin CW, Bessho K, Feiterna-Sperling C, Hierro L, Kelly D, Ling SC, Strokova T, Del Valle-Segarra A, Lovell S, Liu W, Ng TI, Porcalla A, Gonzalez YS, Burroughs M, Sokal E. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. *Hepatology.* 2020 Feb;71(2):456-462. doi: 10.1002/hep.30840.
59. Cotter TG, Jensen DM. Glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Jul 29;13:2565-2577. doi: 10.2147/DDDT.S172512.
60. Кулюшина Е.А., Ольхова Е.Б. Возможности ультразвукового исследования в диагностике хронических гепатитов и циррозов печени с позиций доказательной медицины. *Медицинская визуализация.* 2009; 6:С. 122 – 124.
61. Карпова Р.В., Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В. Ультразвуковая диагностика диффузных заболеваний печени. *Медицинская визуализация.* 2013;2: С. 104-111.
62. Castera L., Vergniol J., Foucher J. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128:P.343–350.
63. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти- теста в диагностике фиброза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2008; 28(4): С.43 – 52.
64. Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Глушенков Д.В. и др. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. *Клиническая медицина.* 2009;87(11): С.40 – 44.
65. Павлов Ч.С., Котович М.М. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста. *Клиническая медицина.* 2007;85 (9): С.7 – 77.
66. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24(2):289–293.
67. Tsochatzis EA, Crossan C, Longworth L, et al. Cost-effectiveness of noninvasive liver fibrosis tests for treatment decisions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2014;60(3):832–843.

68. Zhang W, Wang L, Wang L, et al. Liver stiffness measurement, better than APRI, Fibroindex, Fib-4, and NBI gastroscopy, predicts portal hypertension in patients with cirrhosis. *Cell Biochem Biophys*. 2015;71(2):865-873.
69. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol*. 2012;56(3):696-703.
70. Chen T, Wong R, Wong P, et al. Occult cirrhosis diagnosed by transient elastography is a frequent and under-monitored clinical entity. *Liver Int*. 2015;35(10):2285-2293.
71. Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б., Семенова Т.С. и др. Роль эндоскопии в выборе лечения больных портальной гипертензией. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015; 20(2): С. 20 – 30.
72. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417–422.
73. Vibert E., Azoulay D., Hoti E. et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006 – № 101 (3) – P. 575-580
74. Трефилов А.А., Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г. и др. Лучевая диагностика гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза печени. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2014; 8(2-2): С. 70 – 80.
75. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 *J Hepatol* 2018; 69:461–511;
76. AASLD-IDSА Hepatitis C Guidance Panel. *Hepatology*, 2020, 71, 2, 686-721.;
77. 2018 WHO guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic HCV infection. [<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=>] Обращение 18.11.2020
78. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, Rosenthal P, Schwarz KB; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jun;54(6):838-55. doi: 10.1097/MPG.0b013e318258328d. PMID: 22487950.
79. Hartwell D., Shepherd J. Pegylated and non-pegylated interferon-alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25(1):P.56–62.
80. Druyts, E, Thorlund, K , Wu, P, et al. Efficacy and Safety of Pegylated Interferon Alfa-2a or Alfa-2b Plus Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Children and

- Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 56, Issue 7, 1 April 2013, Pages 961–967,
81. El Sherbini, A. , Mostafa, S. and Ali, E. (2015), Systematic review with meta-analysis: comparison between therapeutic regimens for paediatric chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*, 42: 12-19.
 82. Schwarz, KB, Gonzalez-Peralta, RP, Murray, KF, et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 450– 8.
 83. Druyts, E, Thorlund, K, Wu, P, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus Ribavirin for the treatment of chronic Hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 961– 7.
 84. Jonas, M, Balistreri, W, Gonzalez-Peralta R, et al. Pegylated interferon for chronic hepatitis C in children affects growth and body composition: results from the Pediatric Study of Hepatitis C (PEDS-C) trial, *Hepatology*, 2012, vol. 56: 523-31.
 85. Горячева, Л.Г., Грешнякова, В.А., Рогозина, Н.В., Иванова В.В. Перинатальный вирусный гепатит С и возможности его лечения. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014. № 3. С. 4-8.
 86. Лобзин, Ю.В., Горячева, Л.Г., Рогозина, Н.В., Возможности и перспективы лечения хронического гепатита С у детей и взрослых (Обзор литературы). *Медицина экстремальных ситуаций*. 2015. № 2. С. 8-16.
 87. Малышев, Н.А., Чешик, С.Г., Блохина, Н.П., Нурмухаметова, Е.А. «Вирусные гепатиты» (пособие для пациентов), Методические рекомендации N 21. М., 2003.
 88. Чуелов, С.Б., Россина, А.Л, Учайкин В.Ф., Этиотропная терапия вирусных гепатитов (Обзор литературы). *Детские инфекции*. 2017. № 3. С. 32-40.
 89. Инструкция по медицинскому применению препарата «Мавирет» №: ЛП-004804 от 03.12.2019
 90. Инструкция по медицинскому применению препарата «Совальди» №: ЛП-003527 от 04.06.2019.
 91. Инструкция по медицинскому применению препарата «Гарвони» №: ЛП-006104 от 19.02.2020
 92. Martin NK, Vickerman P, Dore GJ, et al. Prioritization of HCV treatment in the direct-acting antiviral era: an economic evaluation. *J Hepatol* 2016;65:17–25.

93. Rein DB, Wittenborn JS, Smith BD, et al. The cost-effectiveness, health benefits, and financial costs of new antiviral treatments for hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2015;61:157–68.
94. Nguyen J, Barritt ASt, Jhaveri R. Cost Effectiveness of Early Treatment with Direct-Acting Antiviral Therapy in Adolescent Patients with Hepatitis C Virus Infection. *J Pediatr* 2019;207:90–6.
95. Espinosa C, Jhaveri R, Barritt ASt. Unique challenges of hepatitis C in infants, children, and adolescents. *Clin Ther* 2018;40:1299–307.
96. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, et al. Adherence to treatment of chronic hepatitis C: from interferon containing regimens to interferon and ribavirin free regimens. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4151.
97. Slevin AR, Hart MJ, Van Horn C, et al. Hepatitis C virus direct-acting antiviral nonadherence: relationship to sustained virologic response and identification of at-risk patients. *J Am Pharm Assoc* 2019;59:51–6.
98. Hill AM, Nath S, Simmons B. The road to elimination of hepatitis C: analysis of cures versus new infections in 91 countries. *J Virus Erad* 2017;3:117–23.
99. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 2017;66:371–8.
100. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2017;66:1102–10.
101. Инструкция по медицинскому применению препарата «Эпклюза» №:ЛП-005703 от 28.10.2020.
102. Leung DH, Wirth S, Yao BB, et al. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without dasabuvir and with or without ribavirin for adolescents with HCV genotype 1 or 4. *Hepatol Commun* 2018;2:1311–9.
103. Rosenthal P, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, et al. Sofosbuvir and ribavirin therapy for children aged 3 to <12 Years With Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection. *Hepatology*. 2020 Jan;71(1):31-43. doi: 10.1002/hep.30821
104. Jonas M.M., Romero R., Sokal E.M., Rosenthal P., Verucchi G., Lin C.-H., Wen J.W., Narkewicz M.R., Bansal S., Shao J., Hsueh C., Gaggar A., Kersey K., Gonzalez-Peralta R.P., Leung D.H., Balistreri W., Murray K.F., Schwarz K.B. Safety and efficacy of

- sofosbuvir/velpatasvir in pediatric patients 6 to <18 years old with chronic hepatitis C infection. International liver congress AASLD 2019, Nov 8-12, Boston. Poster#748.
105. Linas BP, Barter DM, Morgan JR, et al. The cost-effectiveness of sofosbuvir-based regimens for treatment of hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Ann Intern Med* 2015;162:619–29.
106. Aschenbrenner DS. Epclusa Approved For Children With Hepatitis C. *Am J Nurs*. 2020;120(7):26-27.
107. Jonas M.M., Lon H.K., Rhee S., Susan R., Gilmour S.M., Gonzalez-Peralta R.P., et al. Pharmacokinetics of Glecaprevir/Pibrentasvir in children with chronic HCV infection: interim analysis of part 2 of the Dora study [abstract 1551]. The Liver Meeting AASLD, Boston, USA. <http://hdl.handle.net/2078.1/222808>
108. Маевская М. В. Предварительные результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования PHG-M3/P01-09 «ОРИОН» по применению препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011; 21(4): С.52-5 35.
109. Буеверов А.О. Глицирризиновая кислота: патогенетическая терапия хронического гепатита с у особых групп пациентов. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014. № 4. С. 3-8.
110. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Богомолов П.О., и др. Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования ОРИОН: оценка эффективности отечественных препаратов альтевир и фосфоглив в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012. Т. 22. № 6. С. 27-37.
111. Tsubota A, Kumada H, Arase Y, et al. Combined ursodeoxycholic acid and glycyrrhizin therapy for chronic hepatitis C virus infection: a randomized controlled trial in 170 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1077-83.
112. Chen W, Liu J, Gluud C. Bile acids for viral hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003181
113. Haque TR, Barritt AS 4th. Intestinal microbiota in liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Feb;30(1):133-42. doi: 10.1016/j.bpg.2016.02.004. Epub 2016 Feb 9. PMID: 27048904.

114. Sehgal R, Bedi O, Trehanpati N. Role of Microbiota in Pathogenesis and Management of Viral Hepatitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Aug 11;10:341. doi: 10.3389/fcimb.2020.00341. PMID: 32850467; PMCID: PMC7431464.
115. Woodhouse CA, Patel VC, Singanayagam A, Shawcross DL. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jan;47(2):192-202. doi: 10.1111/apt.14397. Epub 2017 Oct 30. PMID: 29083037.
116. Fox RK, Muniraj T. Pharmacologic Therapies in Gastrointestinal Diseases. *Med Clin North Am.* 2016 Jul;100(4):827-50. doi: 10.1016/j.mcna.2016.03.009. PMID: 27235617.
117. Wang L, Wan YY. The role of gut microbiota in liver disease development and treatment. *Liver Res.* 2019 Mar;3(1):3-18. doi: 10.1016/j.livres.2019.02.001. Epub 2019 Feb 20. PMID: 32461811; PMCID: PMC7251939.
118. Баранова И.П., Зыкова О.А., Краснова Л.И., Романцов М.Г., Никольская М.В., Афтаева Л.Н. Ремаксол в коррекции нежелательных явлений противовирусной терапии хронического гепатита С. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2013. Т. 76. № 11. С. 44-46.
119. Козлов В.К., Стельмах В. В. Применение корректоров клеточного метаболизма и регуляторов и регуляторов энергического обмена клеток в комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС). *Медицинские новости.* 2004. №4
120. Сологуб Т.В., Григорьева Т.Г., Мельникова Г.Ю. и др. Принципы лечения больных хроническими вирусными гепатитами (этапность, индивидуальность, комплексность). *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова.* 2003. № 1-2. С.177-180
121. Архипов Г.И., Исаков В.А., Коваленко А.Л. Влияние реамберина на клинико-лабораторные показатели у наркозависимых больных вирусным гепатитом. *Лечащий врач.* 1999. №10
122. Singh HJ, Singh S, Chander R, Charan S. Comparative study of spironolactone and eplerenone in management of ascites in cirrhosis liver. *J Assoc Physicians India.* 2016 Jan;64(1):48.
123. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology.* 1983;84(5 Pt 1):961-8.

124. Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol.* 2003;39(2):187-92.
125. Черний В.И. Роль и место альбумина в современной инфузионно-трансфузионной терапии. *Медицина неотложных состояний.* 2017; 1 (80): 23-31
126. Shiffman M.L., Salvatore J., Hubbard S. et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:P.371–379.
127. Pockros P.J., Shiffman M.L., Schiff E.R. et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40: P.1450–1458.
128. Sulkowski M.S., Cooper C., Hunyady B. et al. Management of adverse effects of peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(4):P.212–23.
129. Яковлев А.А., Фирсов С.Л., Опалихина А.В. и др. Гематологические нежелательные эффекты в процессе противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2010; 4: С. 19 – 24.
130. Soza A., Everhart J.E., Ghany M.G. et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:P.1273–1279.
131. Afdhal NH, Dusheiko GM, Giannini EG, et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterology.* 2014 Feb;146(2):442-52.
132. Burness CB. Eltrombopag: a review of its use in the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C. *Drugs.* 2014;74(16):1961-1971.
133. Mihăilă RG, Cipăian RC. Eltrombopag in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2014;20(35):12517-21.
134. Герасимова О.А. Нехирургические аспекты трансплантации печени: анализ листа ожидания РНЦРХТ в 2000 – 2007 гг. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2008; 5(3): С. 8 – 12.
135. Гранов А.М., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К. и др. Трансплантация печени в РНЦРХТ. Опыт 100 операций. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2012; 14(4): С. 11 – 16.

136. Гранов Д.А., Герасимова О.А., Жеребцов Ф.К. Основные принципы отбора на трансплантацию печени и динамика листа ожидания в ЦНИРРИ (1998 – 2006гг.). *Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии.* 2007; 2: С. 17 – 19.
137. Хубутия М.Ш., Андрейцева О.И., Журавель С.В. и др. Результаты трансплантации печени в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2010; 2: С. 14 – 15.
138. Хубутия М.Ш., Пинчук Т.П., Согрешилин С.С. и др. Эндоскопическое лигирование в остановке и профилактике кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2012; 1: С. 10-15.
139. Шишин К.В., Бакулин И.Г., Недолужко И.Ю. и др. Лигирование варикозно расширенных вен пищевода как метод профилактики кровотечений портального генеза *Фарматека.* 2016; 2: С. 31-35.
140. Lin LL, D SM, Fu Y et al. Combination therapy versus pharmacotherapy, endoscopic variceal ligation, or the transjugular intrahepatic portosystemic shunt alone in the secondary prevention of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials., *Oncotarget.* 2017 May 24;8(34):57399-57408.
141. Dai YP, Gao Q. A prognostic analysis of cirrhotic esophageal variceal bleeding treated with standardized endoscopic therapy. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2017;25(3):195-199.
142. Ali SM, Wu S, Xu H, et al. A Prospective Study of Endoscopic Injection Sclerotherapy and Endoscopic Variceal Ligation in the Treatment of Esophageal Varices. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017;27(4):333-341
143. Dai C, Liu WX, Jiang M, et al. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(8):2534-41.
144. Ríos Castellanos E, Seron P, Gisbert JP, Bonfill Cosp X. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD010180.
145. Triantos C, Kalafateli M. Endoscopic treatment of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(36):13015-26.
146. Singhal S, Baikati KK, Jabbour II, Anand S. Management of refractory ascites. *Am J Ther.* 2012;19(2):121-32

147. Fagiuoli S, Bruno R, Debernardi Venon W et al. Consensus conference on TIPS management: Techniques, indications, contraindications. AISF TIPS Special Conference. *Dig Liver Dis.* 2017 Feb;49(2):121-137.
148. Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + β -blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology.* 2016;63(2):581-9
149. Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, et al. Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy. *Gastroenterology.* 2015;149(3):660-8.
150. Xue H, Zhang M, Pang JX, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs endoscopic therapy in preventing variceal rebleeding. *World J Gastroenterol.* 2012;18(48):7341-7.
151. Martin N.K., Vickerman P., Foster G.R. et al. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol.* 2011;54(6):P.1137–1144.
152. Durier N., Nguyen C., White L.J. Treatment of hepatitis C as prevention: a modeling case study in Vietnam. *PloS One.* 2012;7(4):e34548.
153. Caccamo G, Saffiotti F, Raimondo G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 28;20(40):14559-67.
154. De Monte A, Courjon J, Anty R et al Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *Clin Virol.* 2016 May;78:27-30.
155. Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q et al. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jan;15(1):132-136.
156. Эсауленко Е.В., Сухорук А.А., Герасимова О.А. и др. Естественное течение хронического гепатита С после трансплантации печени. *Инфекционные болезни.* 2014;12(1): С.22 – 27.
157. Сухорук А.А., Эсауленко Е.В., Яковлев А.А. и др.. Эффективность противовирусной терапии рецидива хронического гепатита С у пациентов, перенесших трансплантацию печени. *Журнал инфектологии.* 2013;5(3): С.35 – 39.
158. Эсауленко Е.В., Герасимова О.А., Сухорук А.А. и др. Опыт противовирусной терапии хронического гепатита С после трансплантации печени. *Инфекционные болезни.* 2012; 10 (2): С. 84-87.

159. Coilly A., Roche B., Dumortier J. et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol.* 2014;60:P.78–86.
160. Kwo P.Y., Mantry P.S., Coakley E. et al. An Interferon-free Antiviral Regimen for HCV after Liver Transplantation. *N Engl J Med.* 2014; 371:P.2375-2382.
161. Price J.C., Terrault N.A. Treatment of Hepatitis C in Liver Transplant Patients: Interferon OUT, Direct Antiviral Combos IN. *Liver Transpl.* 2015;21(4):P.423-434.
162. Pungpapong S., Aqel B, Leise M, et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology.* 2015; 61: P.1880–1886.
163. Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssiere L, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2016;16: 1474–1479.
164. D’Ambrosio R, Aghemo A, Rossetti V, Carrinola R, Colombo M. Sofosbuvir based regimens for the treatment of hepatitis C virus in patients who underwent lung transplant: case series and review of the literature. *Liver Int.* 2016 Nov;36(11):1585-1589.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Клинические рекомендации «Хронический вирусный гепатит С у детей» разработаны членами «Ассоциации врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области (МОО «АВИСПО») и «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням (МОО «ЕАОИБ»).

Фамилии, имена, отчества разработчиков	Место работы с указанием занимаемой должности, ученой степени и звания	Адрес места работы с указанием почтового индекса	Рабочий телефон с указанием кода города	Конфликт интересов
Горячева Лариса Георгиевна	ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Ведущий научный сотрудник, руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени, д.м.н., профессор	197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9	(812)234-60-04	нет
Грешнякова Вера Александровна	ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени, к.м.н.	197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9	(812)234-34-16	нет
Баликин Владимир Федорович	ГБОУ ВПО Ивановская ГМА Минздрава России. Заведующий кафедрой детских инф. болезней и эпидемиологии им. проф. С.Д. Носова, д.м.н., профессор	153012, г. Иваново, пр. Шереметьевский, д.1	(4932) 30-58-95	нет
Волынец Галина Васильевна	ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Главный научный сотрудник, руководитель отдела гастроэнтерологии НИКИ педиатрии, д.м.н., профессор	125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2	(495) 484-02-92	нет

Котович Мария Михайловна	Филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Профессор кафедры педиатрии и неонатологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей , д.м.н.	654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк, проспект Строителей, дом 5	(3843) 45-48-73	нет
Мартынова Галина Петровна	ФГБОУ ВО КрасГМУ+ им. проф. В.Ф. Войно- Ясенецкого Минздрава России. Заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО, д.м.н., профессор	660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1	(391)224-32-95,	нет
Строкова Татьяна Викторовна	Российская академия наук (РАН). Заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии НИИ питания. Факультет дополнительного профессионального образования (ФПДО) Российского национального исследовательского бнетмедицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова. Заведующая кафедрой гастроэнтерологии и диетологии, д.м.н., профессор	117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1	(495) 434-22-66 (доб. 03-70)	нет
Тимченко Владимир Николаевич	ФГБОУ ВО СПб ГПМУ Минздрава России.	194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская,	(812)295-26 -55	нет

	Заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей им. М.Г. Данилевича, д.м.н., профессор	д.28		
Усков Александр Николаевич	Директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, д.м.н., доцент	197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9	(812)346-22-02	нет

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

• Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

• Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

- доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в в библиотеку Cochrane, базы данных EMBASE, MEDLINE, Clinicalkey ELSEVIER, электронную библиотеку (www.elibrary.ru). Глубина поиска составляла 5 лет

• Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;

- оценка значимости в соответствии с уровнями достоверности доказательств и уровнями убедительности рекомендаций.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-инфекционист;
2. Врач-гастроэнтеролог;
3. Врач-педиатр;
4. Врач общей практики (семейный врач);
5. Врач-эпидемиолог;
6. Студенты медицинских ВУЗов;
7. Обучающиеся в клинической ординатуре, аспиранты.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
---	---

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

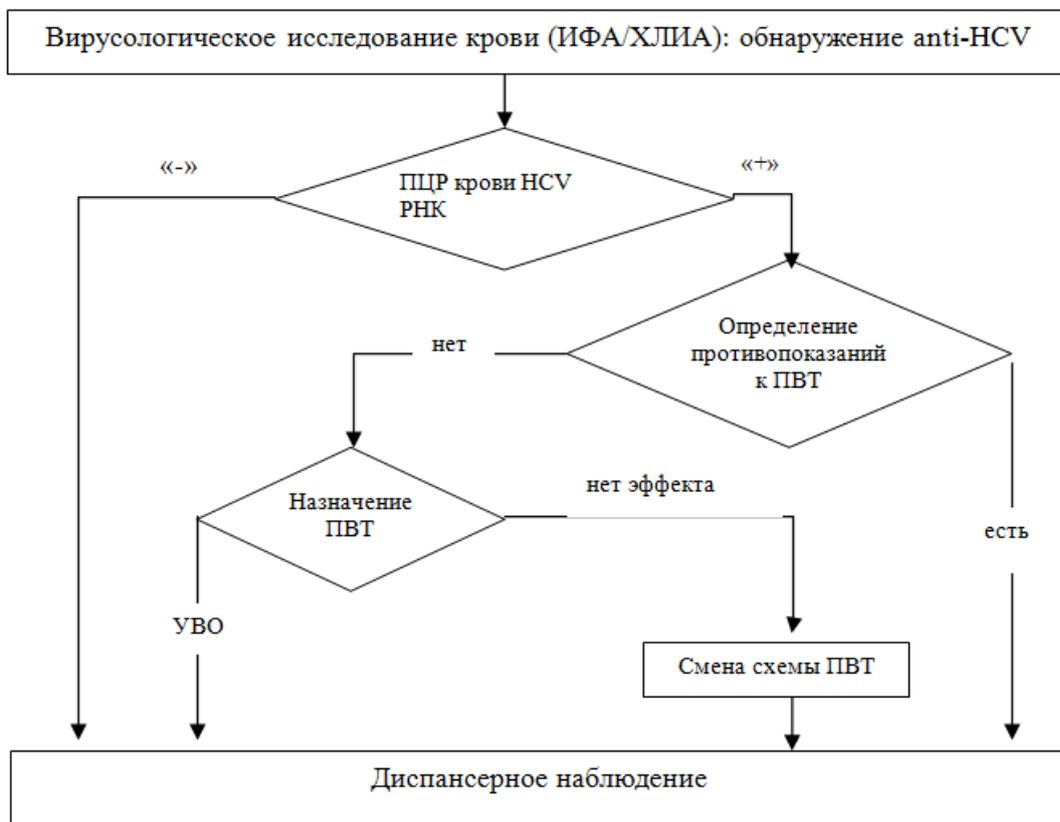
Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон от 17 сентября 1998г. №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний»;
2. Федеральный закон Российской Федерации от 29 ноября 2010г. №326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»;
3. Федеральный закон от 21 ноября 2011г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 9 августа 2005г. №494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям»;
5. Приказ Минздравсоцразвития России от 27 декабря 2011г. №1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»;
6. Приказ Минздравсоцразвития России от 31 января 2012г. № 69н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях»;
7. Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012г. №1183н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников»;

8. Приказ Минздрава России от 07 октября 2015г. №700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование»;
9. Приказ Минздрава России от 17 декабря 2015г. № 1024н «О классификации и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»;
10. Приказ Минздрава России от 15 июня 2016г. №520н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»;
11. Информационное Письмо Минздрава России от 14 апреля 2014г. №17-06-2890ТЯ «О совершенствовании оказания медицинской помощи больным с хроническими вирусными гепатитами»;
12. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» (утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.10.2013 N 58);
13. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. № 521н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями» Зарегистрирован в Минюсте РФ 10 июля 2012 г. Регистрационный N 24867;
14. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 877н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при хронических вирусных гепатитах»;
15. «Стандарт специализированной медицинской помощи детям при хронических вирусных гепатитах средней степени тяжести». Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 года № 1365н;
16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 826н «Стандарт специализированной медицинской помощи детям при остром вирусном гепатите С легкой степени тяжести»;
17. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 827н «Стандарт специализированной медицинской помощи детям при остром вирусном гепатите С средней степени тяжести»;
18. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи";

19. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 марта 2018 г. № 92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям».

Приложение Б. Алгоритм ведения пациента



Приложение В. Информация для пациента

Хронический вирусный гепатит С – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом гепатита С. Основным органом, страдающим при данной инфекции, является печень. Заболеванию подвержены и взрослые, и дети независимо от половой принадлежности. В настоящее время инфицировано около 71 миллиона жителей земного шара. В России ежегодно регистрируется около 55 тысяч новых случаев инфицирования. Так, в 2018 году зарегистрировано 48012 новых случаев ХГС, из них среди детей в возрасте до 18 лет – 426 до 14 лет - 308 случаев.

Заражение ребенка вирусом гепатита С может произойти во время манипуляций, осуществляемых с повреждением кожных покровов, если применяются инфицированные инструменты – хирургические вмешательства, повторное применение шприцев, а также гемодиализ, стоматологические манипуляции, применение бритвенных принадлежностей, акупунктура, татуировки и пирсинг, маникюр и педикюр. У подростков инфицирование отмечается также при внутривенном использовании наркотиков, вирус может передаваться при половых контактах. Возможна передача вируса от инфицированной матери ребенку при беременности и родах. Именно этот путь инфицирования является основным для детей. Заражение ребенка от матери во время беременности и родов происходит не всегда, инфицируются около 5-10% новорожденных. Значительно повышают риски инфицирования сопутствующая ВИЧ-инфекция, акушерские манипуляции, длительный безводный период. Способов лекарственной профилактики передачи вируса от матери ребенку на данный момент не существует. По всему миру ведутся работы по разработке вакцины от гепатита С, однако до настоящего времени они не увенчались успехом.

Новость о том, что Вы или Ваш ребенок инфицированы ВГС, может ошеломить Вас. Существуют школы для пациентов с ХВГС, где опытные врачи-инфекционисты и психологи обязательно Вам помогут. Обратитесь к врачу-инфекционисту, имеющему опыт лечения ХВГС.

Вы не обязаны информировать окружающих о том, что инфицированы, но должны стремиться избежать заражения других людей. Убедитесь, что в Вашем распоряжении индивидуальная зубная щетка, бритвенные принадлежности, инструменты для маникюра и педикюра. От употребления спиртных напитков необходимо воздерживаться. Занятия спортом могут быть продолжены. В целом, рекомендован обычный здоровый образ жизни.

Гепатит С в настоящее время полностью излечим. Лечат его с помощью лекарственных средств, включая противовирусные препараты в форме таблеток. Существуют схемы терапии с использованием подкожных инъекций. Современная противовирусная терапия при ХВГС позволяет излечить заболевание, не влияет на образ жизни и характер человека. Она не вызывает многочисленных нежелательных явлений и психических изменений, связанных с необходимостью принимать лечение. Тревога, напряжение, страх, возбуждение, депрессия, надежда являются обычными реакциями для многих пациентов.

С целью предупреждения инфицирования будущего ребенка настоятельно рекомендовано пройти лечение от ХВГС на этапе планирования беременности, до её наступления. Лекарственные препараты, используемые для лечения гепатита, не окажут никакого влияния на репродуктивное здоровье и на организм будущего ребенка. Тем не менее, применение этих средств не рекомендовано во время беременности, поэтому во время терапии необходимо использовать методы контрацепции.

Лечение детей в настоящее время целесообразно в возрасте до 3-х лет препаратом α -интерферон 2β , а в случае отсутствия эффекта от терапии или более позднего выявления болезни – старше 12 лет при использовании пероральных схем терапии (прием лекарств через рот в виде таблеток). При невозможности отложить начало терапии до регистрации пероральных схем терапии, детям старше 3 лет лечение проводится инъекционными интерферонсодержащими препаратами. У детей, как правило, болезнь протекает в легкой форме и к подростковому возрасту никаких осложнений еще не имеется. Поэтому предпочтительными являются пероральные схемы, т.к. они легче переносятся пациентами, имеют меньшее количество противопоказаний и побочных эффектов, а также короче по времени (8-12 недель). Кроме того, эти схемы показывают более высокую эффективность. Для назначения терапии Вам или Вашему ребенку необходимо обратиться к врачу-инфекционисту и пройти обследование для исключения противопоказаний.

Приложение Г. Критерии оценки выраженности фиброза (цирроза) печени.

Приложение Г1-Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Шкала Metavir (по результатам ультразвуковой эластометрии печени с использованием аппарата «Fibroscan»)

F0 – менее 6.2 Кпа - нет фиброза

F1 - 6.2-8.3 Кпа - минимальные фиброзные изменения печени

F2 - 8.3-10.8 Кпа - умеренные фиброзные изменения печени

F3 - 10.8-14 Кпа -выраженные фиброзные изменения печени

F4 - более 14 Кпа - цирроз печени

Ультразвуковые критерии стадий фиброза печени при хроническом гепатите у детей (ориентировочные)

Стадии фиброза	Ультразвуковые признаки фиброза
Нет фиброза - F0	Печень не увеличена, паренхима однородная во всех отделах, сосуды воротной вены не расширены.
Легкий фиброз - F1	Печень слабо увеличена, паренхима однородная с повышенной эхоплотностью, равномерно или преимущественно в перипортальной зоне, слабо уплотнена за счет мелкоочаговых структур, сосуды не расширены.
Умеренный фиброз -F2	Печень увеличена, паренхима равномерна или участками уплотнена за счет мелкоочаговых разноплотных структур, контур печени ровный, сосуды не расширены.
Выраженный фиброз - F3	Печень увеличена, контур печени часто неровный. Паренхима плотная за счет мелко- и /или среднеочаговых структур. Система воротно-селезеночной вены на верхней границе нормы.
Фиброз-цирроз - F4	Печень увеличена незначительно, преимущественно за счет правой доли, контур печени неровный. Паренхима плотная за счет мелко- и /или среднеочаговых структур в основном высокой амплитуды. Система воротно-селезеночной вены расширена, извита. В нижних отделах резко ослаблен УЗ сигнал. В стадии печеночно-клеточной недостаточности – асцит.

Шкала Чайлд-Пью - Child-Pugh

Энцефалопатия

- Отсутствует (1 балл)
- Степень 1: Смена настроения/спутанность сознания (2 балла(ов))
- Степень 2: Неподобающее поведение, развивающийся ступор, сонливость (2 балла(ов))
- Степень 3: Выраженная спутанность сознания, ступор, но возможно вывести из ступора (3 балла(ов))
- Степень 4: В состоянии комы/не реагирует (3 балла(ов))

Асцит

- Отсутствует (1 балл)
- Легкий (2 балла(ов))
- Умеренный (3 балла(ов))

Билирубин

- < 2 мг/дл (1 балл)
- 2–3 мг/дл (2 балла(ов))
- > 3 мг/дл (3 балла(ов))

Альбумин

- > 3,5 г/дл (1 балл)
- 2,8–3,5 г/дл (2 балла(ов))
- < 2,8 г/дл (3 балла(ов))

Удлинение протромбинового времени

- Менее 4 секунд выше контрольного/МНО < 1,7 (1 балл)
- 4–6 секунд выше контрольного/МНО 1,7–2,3 (2 балла(ов))
- Более 6 секунд выше контрольного/МНО > 2,3 (3 балла(ов))

5 - 6 баллов: Класс А по Чайлд-Пью
7 - 9 баллов: Класс В по Чайлд-Пью
10 - 15 баллов: Класс С по Чайлд-Пью

Приложение Д 1. Рекомендации по применению Пэгинтерферон альфа-2b (инструкция Минздрава России по применению лекарственного препарата для медицинского применения)**

Лечение хронического гепатита С препаратом пэгинтерферона альфа-2b** в комбинации с рибавирином** (двойная терапия) разрешено у детей в возрасте от 3-х лет и старше, ранее не получавших противовирусной терапии, с компенсированным заболеванием печени и серопозитивных к РНК вируса гепатита С.

Режим дозирования у детей 3 лет и старше и подростков определяется площадью поверхности тела для препарата пэгинтерферон альфа-2b** и массой тела - для рибавирина**. Рекомендуемая доза пэгинтерферон альфа-2b** составляет 60 мкг/м²/нед подкожно в комбинации с рибавирином** в дозе 15 мг/кг/сут внутрь, разделенной на два приема, вместе с едой (утром и вечером).

Продолжительность лечения.

Генотип 1:

рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель. При экстраполировании данных клинических исследований комбинированной терапии, включающей стандартный интерферон, у детей (отрицательный предсказательный индекс составил 96% для комбинации интерферон альфа-2b**/рибавирин**) можно предположить, что у пациентов, не достигших вирусологического ответа через 12 недель, вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа крайне мала. Таким образом, у детей и подростков, получающих комбинированную терапию рибавирином** и препаратом пэгинтерферон альфа-2b**, рекомендуется прекратить лечение, если через 12 недель снижение уровня вирусной РНК составляет < 2 log в сравнении с исходным значением, либо при обнаружении в крови вирусной РНК через 24 недели лечения.

Генотипы 2 или 3:

рекомендуемая продолжительность лечения составляет 24 недели.

Генотип 4:

рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель. У детей и подростков, получающих комбинированную терапию рибавирином** и препаратом пэгинтерферон альфа-2b**, рекомендуется прекратить лечение, если через 12 недель снижение уровня вирусной РНК составляет < 2 log в сравнении с исходным уровнем, либо при обнаружении в крови вирусной РНК через 24 недели лечения.

Коррекция дозы.

При возникновении серьезных нежелательных явлений или отклонений в лабораторных показателях на фоне терапии, включающей препарат пэгинтерферон альфа-2b**, требуется коррекция дозы пэгинтерферона альфа-2b** и/или рибавирин** до прекращения нежелательных явлений. Так как дозы препарата пэгинтерферон альфа-2b** и рибавирин** влияют на исход лечения, они должны, насколько это возможно, оставаться приближенными к рекомендуемым стандартным дозам.

Лабораторные показатели	Снижение дозы только рибавирин**, если ¹ :	Снижение дозы только пэгинтерферона альфа-2b**, если ² :	Прекращение терапии, если:
Содержание гемоглобина	> 85 г/л и < 100 г/л	-	< 85 г/л
Число лейкоцитов	-	$\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$	$< 1,0 \times 10^9/\text{л}$
Число нейтрофилов	-	$\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и $< 0,75 \times 10^9/\text{л}$	$< 0,5 \times 10^9/\text{л}$
Число тромбоцитов	-	$\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ и $< 70 \times 10^9/\text{л}$	$< 50 \times 10^9/\text{л}$
Содержание связанного билирубина	-	-	$2,5 \times \text{ВГН}^3$
Содержание свободного билирубина	> 0,05 г/л	-	> 0,04 г/л (в течение > 4 недель)
Содержание креатинина	-	-	> 0,02 г/л
Клиренс креатинина	-	-	Отменить рибавирин, если < 50 мл/мин
АЛТ/АСТ	-	-	$2 \times$ (базовое значение) и $> 10 \times \text{ВГН}^3$

- 1- Первое снижение дозы рибавирин** производят до 12 мг/кг/сут., второе снижение дозы рибавирин** производят до 8 мг/кг/сут.
- 2- Первое снижение дозы Пэгинтерферон альфа-2b** производят до 40 мкг/м2/нед., второе снижение дозы Пэгинтерферон альфа-2b** производят до 20 мкг/м2/нед.

Приложение Д 2. Схемы применения препаратов прямого противовирусного действия Глекапревир + пибрентасвир и Велпатасвир + софосбувир** у пациентов, не ответивших на предыдущую терапию.**

Популяция пациентов	Предшествующий режим терапии	Рекомендованная продолжительность лечения	
		Без цирроза печени	С циррозом печени
Глекапревир + пибрентасвир**			
Генотипы 1, 2, 4, 5, 6	Пэгинтерферон альфа 2b** + рибавирин**	8 недель	12 недель
Генотип 3	Пэгинтерферон альфа 2b** + рибавирин**	16 недель	16 недель
Велпатасвир + софосбувир**			
Генотипы 1, 2, 3, 4, 5, 6	Пэгинтерферон альфа 2b** + рибавирин** ± ингибиторы протеазы NS3/4A	12 недель	12 недель ^{1,2}
Генотипы 1, 2, 3, 4, 5, 6	Ингибиторы NS5A	24 недели + RBV	24 недели + RBV

1 – добавление RBV можно рассмотреть для пациентов, инфицированных ВГС ГТ 3, с компенсированным циррозом

2 – в случае декомпенсированного цирроза совместно с RBV