ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»

На правах рукописи

Скворцова Тамара Андреевна

ОБОСНОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ

14.01.08 – Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук Г.В.Волынец

Москва – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 6

ГЛАВА I. ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С У ДЕТЕЙ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). 11

ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 25

2.1. Объем и методы исследования 25

2.2. Статистический анализ 37

2.3. Характеристика обследованных детей 38

ГЛАВА III. ДИНАМИКА ПЕРВИЧНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 43

ГЛАВА IV. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ 58

4.1. Пути инфицирования вирусом гепатита С и причины проведения обследования с целью выявления HCV инфекции 58

4.2. Клинические проявления хронического вирусного гепатита С у наблюдаемых детей 60

4.3. Особенности биохимических показателей крови у детей при хроническом гепатите С 61

4.4. Влияние хронических герпесвирусных инфекций на течение хронического гепатита С у детей 623

4.5. Ультразвуковые изменения органов брюшной полости у детей с хроническим вирусным гепатитом С 65

4.7. Степень нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с хроническим вирусным гепатитом С 69

4.8. Степень нарушения функции печени у детей с хроническим вирусным гепатитом С 76

4.9. Показатели системы интерферонов (IFN сыворотки, индуцированного синтеза IFNα, IFNγ лимфоцитами крови) у детей с хроническим вирусным гепатитом С 79

ГЛАВА V. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С 83

5.1. Вирусологический мониторинг интерферонотерапии 83

5.2. Предикторы положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию 89

5.2.1. Эффективность интерферонотерапии в зависимости от возраста ребенка на момент начала лечения 89

5.2.2. Эффективность интерферонотерапии в зависимости от антропометрических показателей ребенка 91

5.2.3. Эффективность интерферонотерапии в зависимости от показателей иммунофенотипа лимфоцитов 99

5.2.4. Эффективность комбинированной интерферонотерапии пегилированным IFNα-2b и рибавирином в зависимости от абсолютного чиста нейтрофилов 103

5.2.5. Эффективность комбинированной интерферонотерапии пегилированным IFNα-2b и рибавирином в зависимости от уровня сывороточного интерферона 106

ГЛАВА VI. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 110

ВЫВОДЫ 121

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 123

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 125

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Anti-HCV – антитела к вирусу гепатита С

EASL – European Association for Study of Liver

HCV – вирус гепатита С

HIV – вирус иммунодефицита человека

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген

IFN – интерферон

IFNα – интерферон альфа

IFNγ – интерферон гамма

IFN-λ – интерферон лямбда

IgG CMV – иммуноглобулины G к цитомегаловирусу

IgG HSV 1-2 – иммуноглобулины G к вирусу простого герпеса

IgG-EA ВЭБ – иммуноглобулины G к раннему антигену вируса Эпштейна – Барр

IgM CMV – иммуноглобулины G к цитомегаловирусу

IgM HSV 1-2– иммуноглобулины М к вирусу простого герпеса

IgM-VCA ВЭБ - иммуноглобулины М к капсидному антигену вируса Эпштейна – Барр

p – уровень значимости

pegIFNα – пегилированный интерферон альфа

R – коэффициент корреляции Спирмена

rIFNα – рекомбинантный интерферон альфа

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БВО – быстрый вирусологический ответ

ВГН – верхняя граница нормы

ВО – вирусологическое обострение

ГГТП – гаммаглютаминтранспептидаза

ГКЦ – гепатоцеллюлярная карцинома

ДВФО – Дальневосточный федеральный округ

ЗВО – замедленный вирусологический ответ

ИФА – иммуноферментный анализ

МКФ – Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья

ПВР – первичная вирусологическая ремиссия

ПВФО – Приволжский федеральный округ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

Р – рецидив

pegIFN–lambda – пегилированный интерферон лямбда

РВО – ранний вирусологический ответ

РФ – Российская Федерация

СВР – стойкая вирусологическая ремиссия

СЗФО – Северо-Западный федеральный округ

СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ

СФО – Сибирский федеральный округ

УЗИ – ультразвуковое исследование

УФО – Уральский федеральный округ

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ХГС – хронический гепатит С

ЦП – цирроз печени

ЦФО – Центральный федеральный округ

ЧВО – частичный вирусологический ответ

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЮФО – Южный федеральный округ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Проблема хронического гепатита С (ХГС) во всем мире привлекает внимание исследователей в связи с тем, что многие вопросы, касающиеся этого заболевания, остаются неизученными. Известно, что инфицированность детского населения вирусом гепатита С (HCV) в развитых странах составляет 0,1–0,4% [67, 143], однако первичная заболеваемость детей ХГС в Российской Федерации и в различных ее регионах остается мало изученной.

Известно, что у детей, как и у взрослых, ХГС клинически протекает, малосимптомно, уровень цитолитических ферментов часто остаётся нормальным или субнормальным, аутоиммунные процессы редки, а морфологические изменения в печени умеренны [121, 83]. Однако, иногда болезнь бывает более агрессивна [29], и, несмотря на благоприятный прогноз заболевания в течение первых двух десятилетий жизни, у 4,0-6,0% детей развивается выраженный фиброз и цирроз печени (ЦП) уже в детском возрасте [61, 60]. Описаны случаи гепатоцеллюлярной карциномы (ГКЦ) вследствие HCV инфекции у детей [32, 61, 60, 141, 75, 104, 59].

Дети с ХГС несут пожизненный риск развития ЦП и ГКЦ, усиливающийся под влиянием различных кофакторов (экология, пищевое поведение, сопутствующие заболевания, алкоголь и прочее), появляющихся и усиливающихся по мере взросления ребёнка [60,107]. Кроме того, дети, страдающие ХГС, являются источниками расширения пула носителей HCV в популяции и, следовательно, участниками распространения вируса, в том числе вертикального, что обусловливает необходимость проведения лечения этой инфекции ещё в детском возрасте.

Исходя из выше изложенного, безусловно, детям с ХГС необходимо проводить противовирусную терапию. Первичная цель лечения состоит в

том, чтобы уничтожить инфекцию и предотвратить более поздние её осложнения в виде прогрессирования болезней печени, развития ЦП и ГКЦ.

Эффективность интерферонотерапии ХГС у детей составляет от 0,0% до 90,0% в зависимости от применяемых схем лечения и генотипа HCV [57, 144, 132, 49, 153, 128, 80, 145]. Показано, что у взрослых положительным предиктором исхода интерферонотерапии является быстрый вирусологический ответ (БВО), когда стойкая вирусологическая ремиссия (СВР) достигается в 89,0% случаев, и ранний вирусологический ответ (РВО), когда СВР достигается в 70,0% случаев [39, 120].

У детей в настоящее время предикторы положительного вирусологического ответа, которые необходимы при принятии решения о необходимости и сроках проведения интерферонотерапии с целью прогноза ее эффективности, не установлены, что обуславливают необходимость их выявления с последующей разработкой индивидуализируемого подхода к терапии с учётом прогноза её эффективности с целью достижения максимально возможного положительного результата лечения.

Цель исследования: установить предикторы положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию у детей с хроническим гепатитом С на основании комплексной оценки результатов клинико-диагностических методов исследования для обоснования подбора индивидуализированной терапии**.**

Задачи исследования

1. Провести медико-статистический анализ первичной заболеваемости хроническим гепатитом С детского населения в Российской Федерации и различных ее регионах (по данным государственной статистики за 2003-2013 гг.).

2. Определить особенности течения хронического гепатита С у детей на основании анализа данных клинико-диагностических исследований.
3. Оценить эффективность интерферонотерапии хронического гепатита С у детей при использовании монотерапии рекомбинантным интерфероном альфа-2а, лечении рекомбинантным интерфероном альфа-2а в сочетании с рекомбинантным интерлейкином-2 и комбинированной терапии пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином на основании мониторинга вирусологического ответа.
4. Установить предикторы положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию у детей.
5. Разработать принципы индивидуализированной терапии хронического гепатита С у детей на основании комплексной оценки результатов клинико-диагностических методов исследования и выявления предикторов положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию.

Научная новизна работы

Установлено, что за период 2003-2013гг. впервые выявленных случаев заболевания хроническим гепатитом С детей и подростков зарегистрировано 13555, что составляет 0,049% инфицированности HCV детского населения на территории Российской Федерации.

Доказано, что при хроническом гепатите С у детей имеются незначительные нарушения структуры печени или их отсутствие в 88,7% случаев, и в 11,3% случаев они достигают степени умеренных. Степень нарушения функции печени в 92,4% случаев соответствует незначительной, в 7,6% случаев – умеренной.

Использование рекомбинантного интерлейкина-2 с рекомбинантным интерфероном альфа-2а повышает эффективность терапии в 2 раза, приводя к

более высоким показателям частоты достижения первичной вирусологической ремиссии и стойкого вирусологического ответа у детей с генотипом 2/3 HCV.

Применение рекомбинантного интерлейкина-2 способствует снижению частоты встречаемости и выраженности побочных эффектов интерферонотерапии.

При лечении хронического гепатита С у детей с генотипом 1 HCV наиболее эффективной является комбинированная терапия пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином с достижением первичной вирусологической ремиссии в 82,3% и стойкого вирусологического ответа в 76,4%. Установлено, что предикторами положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию при комбинированном лечении пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином хронического гепатита С у детей являются возраст ребенка от 6 лет, антропометрические данные (вес от 23 кг и рост от 115 см), а также уровень абсолютного числа нейтрофилов крови 3400/мкл и менее и уровень сывороточного интерферона 16-22 ед/мл.

Эффективность терапии при использовании рекомбинантного интерферона альфа-2а с рекомбинантным интерлейкином-2 зависимости от возраста, а соответственно веса и роста детей, не имеет.

При лечении хронического гепатита С у детей рекомбинантным интерфероном альфа-2а и рекомбинантным интерлейкином-2 предикторами положительного вирусологического ответа являются уровень абсолютного числа лимфоцитов крови 2500/мкл и более, и лимфоцитов CD16+56+ 540/мкл и более на момент начала терапии.

Практическая значимость

Определена динамика первичной заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С детского населения в регионах Российской Федерации с 2003 года по 2013 год, выявлены наиболее неблагоприятные регионы по инфицированности вирусом гепатита С, что может быть использовано при планировании оказания медицинской помощи детям с хроническим гепатитом С.

Установлены предикторы положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию у детей, что позволяет индивидуализировано подобрать наиболее эффективные методы лечения.

Разработанные принципы индивидуализированного подхода к выбору интерферонотерапии хронического гепатита С у детей и ее модификация в зависимости от вирусологического ответа позволит повысить эффективность лечения, уменьшить токсическое воздействие препаратов на организм ребенка, минимизировать развитие серьезных осложнений интерферонотерапии.

ГЛАВА I. ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С У ДЕТЕЙ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1. Распространенность HCV – инфекции среди детского населения

Заражение вирусом гепатита С с последующим развитием хронического гепатита С является всемирной проблемой здравоохранения, касающейся 170-180 миллионов человек по всему миру, что составляет около 3,0% от общей численности населения [35, 92, 140]. Распространенность HCV-инфекции в детской популяции развитых стран составляет 0,1–0,4% [67, 143], при этом отмечается зависимость частоты инфицирования от возраста: в возрастной категории 6–11 лет частота выявления anti-HCV составляет 0,1–0,2%, в 12–19 лет – 0,4% [31, 54]. В странах с низким социально-экономическим уровнем частота HCV-инфекции в детской популяции достигает 1,8-5,0% [38, 79, 102].

В экономически развитых странах HCV является наиболее частой причиной хронических заболеваний печени у детей [92, 67, 143, 31].

В настоящее время, по данным центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), в мире ежегодно регистрируется около 25 000 новых случаев заражения HCV-вирусом среди детей и взрослых [143].

Острая HCV инфекция может трансформироваться в острый и хронический гепатит с возможным развитием цирроза и рака печени [32].

HCV имеет 6 основных генотипов и более 80 подтипов с различной их распространённостью. Генотип 1 HCV и его подтипы (a и b) являются наиболее распространенными в Европе, в том числе в России, и в Соединенных Штатах Америки, а вместе с генотипом 2 HCV, они наиболее

распространены по всему миру. Генотипы 2 и 3 HCV легче поддаются лечению и имеют более высокий уровень спонтанной элиминации [32, 58].

1.2. Пути передачи и факторы риска инфицирования ребенка

С 1992 года доминирующим вариантом инфицирования детей, который составляет до 60% среди детей с ХГС [84, 117], считается вертикальная передача HCV от инфицированной матери (около 0,4% среди беременных женщин являются HCV-инфицированными) к ее новорожденному младенцу и, несмотря на более глубокое понимание факторов риска, связанных с перинатальной передачей вируса гепатита С, на сегодняшний день мало что известно о лежащих в её основе механизмах и сроках инфицирования [84, 36, 64, 82, 121].

Передача HCV-инфекции от матери ребенку может быть осуществлена трансплацентарно, интранатально или постнатально. Однако, по данным крупных многоцентровых исследований, посвященных оценке риска передачи HCV от матери ребенку, частота перинатального инфицирования HCV колеблется от 3,0 до 10,0%, составляя в среднем 5,0%, и расценивается как низкая [37, 41, 46, 47, 56, 76, 81, 100, 115, 116, 136, 148, 150, 24]. При этом основное значение имеет инфицирование матери во время родов и в пренатальном периоде, тогда как роль инфицирования в постнатальном периоде крайне мала [46, 100, 115, 116, 150, 24].

Вертикальная передача почти всегда ограничивается женщинами с обнаруживаемой в периферической крови с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) РНК HCV. Факторами, обуславливающими значительное повышение риска вертикальной передачи HCV-инфекции, являются высокая вирусная нагрузка (количество РНК HCV $>10^6$ МЕ/мл), сопутствующая ВИЧ-инфекция, наркомания как таковая, активное заболевание печени, обусловленное HCV-инфекцией и сопровождающееся повышением

цитолитической активности в течение одного года до и во время беременности, и длительное инфицирование женщины [64, 51, 65, 103, 105].

Обнаруженная РНК HCV в сыворотке ребёнка в первые часы после рождения может отражать пассивное попадание материнского вируса в кровь плода во время родов, а не активность внутриутробно приобретенной HCV-инфекции [100]. Показано, что обнаруживаемая после рождения ребенка HCV-виремия, как правило, имеет низкий уровень и нередко носит транзиторный характер [56, 100, 85].

Для того, чтобы утверждать, что ребенка действительно инфицировала мать, антитела вируса гепатита С (anti-HCV) должны циркулировать в крови младенца более 18 месяцев от момента его рождения и, что немаловажно, в возрасте от 3-х до 6-ти месяцев в сыворотке крови ребенка должна определятся РНК HCV, более того, тест должен быть положительным при контрольном исследовании не менее 2-х-3-х раз [117, 108, 110].

Имеются сообщения о развитии HCV-инфекции у детей, родившихся от матерей, имеющих anti-HCV в сыворотке крови при отсутствии виремии [136, 108].

Отношения между частотой вертикального инфицирования и генотипом HCV у матери остается неясным и считается недоказанным вследствие небольшого количества проведённых исследований, посвященных этой проблеме [41, 100, 115, 149]. Однако есть работы, которые показали, что нет никакой связи между вертикальной передачей HCV и материнским генотипом HCV [64].

У женщин, инфицированных одновременно HCV и вирусом иммунодефицита человека (HIV), риск инфицирования ребенка выше в 3-5 раз, чем при моноинфекции HCV [47, 100, 136, 148, 151], что связывают с характерным для таких больных высоким уровнем виремии в условиях HIV-обусловленной иммуносупрессии.

Не получено доказательств ассоциации возраста матери в период родов, а также веса новорожденного с риском перинатального

инфицирования HCV, но показано, что женский пол плода ассоциируется с более высокой частотой перинатальной HCV-инфекции, чем мужской [46].

Риск инфицирования ребенка одинаков у первородящих женщин и женщин, имеющих повторные беременности и роды [119].

Не подтверждено связи способа родоразрешения (через естественные пути или путём кесарева сечения) с частотой инфицирования ребёнка [37, 115, 148, 149], а также роли планового или экстренного кесарева сечения [46, 47]. Но в то же время в этих исследованиях установлено, что у матерей с сочетанной HCV-HIV инфекцией, плановое кесарево сечение снижает риск инфицирования HCV (как и HIV) ребёнка.

Роль таких инвазивных методов исследования, проводимых в пренатальном периоде, как амниоцентез, в увеличении риска инфицирования ребенка не доказана, однако в большинстве исследований рекомендуют избегать таких диагностических процедур у беременных с HCV-инфекцией [46, 100, 74].

Показано, что длительность течения безводного периода родов (более 6 часов с момента разрыва плодного пузыря до окончания второго периода родов), а также применение акушерских щипцов при родах через естественные родовые пути ассоциируются со значительным повышением риска (в 3 раза) инфицирования HCV ребенка во время родов, что может быть связано с большей травматичностью кожи и слизистых оболочек как у матери, так и у ребёнка [150, 74, 34, 109]. При наличии акушерских показаний к ускорению родоразрешения предпочтительнее проведение кесарева сечения, чем применение акушерских щипцов [150, 74].

РНК HCV может обнаруживаться в очень низких титрах в молозиве и грудном молоке инфицированных HCV матерей [100, 136, 88, 96, 111, 124]. Высказывалось предположение, что наличие РНК HCV в грудном молоке может ассоциироваться с повышением риска инфицирования детей [84, 88, 124, 55].

Имеются работы, свидетельствующие о возможном влиянии на вертикальную передачу HCV способов родоразрешения (вагинальное или кесарево сечение) и типа кормления ребёнка (грудное или искусственное вскармливание), что также обуславливает необходимость изучения роли этих факторов [84, 124, 118].

Однако результаты большинства проведенных исследований, в том числе крупных мультицентровых, показали, что грудное вскармливание не увеличивает риск инфицирования новорожденных [46, 47, 100, 116, 149, 96, 111]. Влияние на риск инфицирования таких факторов как длительность грудного вскармливания, уровень HCV РНК и антител к HCV в молозиве и грудном молоке, а также наличие кровоточащих трещин сосков недостаточно изучено [150].

У женщин с сочетанной HCV-HIV инфекцией, вскармливающих детей грудью, частота инфицирования HCV новорожденных значимо выше, чем при искусственном вскармливании [47].

Тем не менее, все дети, рожденные от женщин с антителами к HCV, должны быть проверены на HCV-инфекцию. Было сообщено, что высокий уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в течение первого года жизни и генотип 3 HCV связаны с повышенной вероятностью элиминации HCV и биохимической ремиссией [84, 118, 72].

Рассматриваются вопросы о возможности внутрисемейной передачи HCV-инфекции [71]. При этом показано, что ХГС у отца может быть связан с перинатальной передачей инфекции, обусловленной инфицированием женщины, но при этом подчеркивается возможность её возникновения при внутривенном употреблении наркотиков матерью [66].

Неправильно считать, что факторы риска вертикальной передачи HCV-инфекции, которыми традиционно считаются высокая вирусная нагрузка и ко-инфекция HIV у матери, могут стать причиной хронической HCV-инфекции у ребёнка. Было высказано предположение, что в развитии хронической HCV-инфекции защитную роль играет иммунная система,

способная предотвратить хронизацию инфекции [33, 30]. При этом особое внимание уделяется человеческим лейкоцитарным антигенам (HLA), играющим одну из центральных ролей в иммунных реакциях. Показано, что HLA-DR13 может модулировать иммунный ответ на HCV, оказывая защитную роль против вертикального инфицирования [33]. Другие исследования показали, что HLA-DRB1*0701, HLA-DRB1*10 и DRB1*1401 аллели у ребенка играют предрасполагающую роль к вертикальному инфицированию HCV, в то время как HLA-DRB1*1104, DRB1*1302 аллели у ребенка и HLA-DRB1*04 у матери, по-видимому, являются защитными [30, 99].

Кроме того, была установлена связь между интерлейкином 28B (IL28B) Rs12979860 CC генотипом и вероятностью спонтанной элиминации HCV у детей, рожденных от HCV-инфицированных матерей. Многофакторный анализ показал, что у новорожденных генотип IL28B Rs12979860 CC является единственным фактором, связанным с транзиторной виремией и с элиминацией HCV. Эти исследования свидетельствуют о том, что необходимо проводить четкое различие между факторами риска вертикального инфицирования и формированием хронической HCV-инфекции. Вирусная нагрузка и ко-инфекция HIV являются единственными доказанными факторами риска, участвующими в вертикальном инфицировании. С другой стороны, не-1 генотип HCV и генный полиморфизм IL28B CC Rs12979860 младенца связаны со спонтанной элиминацией HCV [129, 69, 70, 73, 123, 125].

Эти данные подчеркивают важность генетического фона в вертикальной передаче HCV и обуславливают необходимость дальнейшего изучения роли генетических факторов в патогенезе HCV-инфекции, а исследования в этой области могут повысить понимание о патогенезе вертикального инфицирования и спонтанной элиминации HCV у детей, а также позволят выявлять случаи более высокого риска развития ХГС, что было бы полезным для развития стратегии профилактики.

1.3. Особенности течения HCV-инфекции у детей

При парентеральном заражении ребёнка HCV спонтанная элиминации инфекции происходит в 35,0-45,0% случаев [113]. Это диктует необходимость длительного наблюдения за ребенком, инфицированным парентерально, для установления возможной хронизации HCV инфекции, что немаловажно при принятии решения о необходимости проведения противовирусной терапии (ПВТ).

В случае передачи инфекции от матери к ребенку элиминация HCV-инфекции происходит с частотой в диапазоне от 2,4% до 25,0% случаев и зависит от генотипа HCV [72, 68]. При генотипе 3 HCV элиминация вируса гепатита встречается значительно чаще, чем при генотипе 1 HCV [55, 125, 42].

Не у всех инфицированных HCV детей развивается ХГС. В первые 2-3 года жизни при вертикальном инфицировании HCV спонтанная элиминация происходит в 19,0-24,0%, а у 70,0-80,0% инфицированных детей, рождённых от инфицированных матерей, развивается ХГС. У детей старше 4 лет спонтанное разрешение HCV-инфекции маловероятно [72].

У преобладающего большинства детей, инфицированных HCV парентеральным путём, ХГС характеризуется, как правило, бессимптомным течением или редкими неспецифическими клиническими симптомами (астения, диспепсия) с нормальным или субнормальным уровнем сывороточных аминотрансфераз [72] и редким выявлением гепатомегалии (10,0%) [61]. В связи с этим крайне важен сбор подробного анамнеза как самого ребенка, так и его родственников. У детей, которые инфицировались вертикальным путём, инфекция также протекает бессимптомно [31, 72, 34, 48]. Кроме того, у детей с ХГС воспаление, фиброз и стеатоз печени менее выражены, чем у взрослых с ХГС, но значительный фиброз и даже цирроз печени может развиться уже в детском возрасте, и в дальнейшем остается

риск прогрессирования заболевания печени до терминальной стадии [61, 60, 141, 75]. Показано, что серьезное заболевание печени, обусловленное HCV-инфекцией, может развиться у 5,0% детей [104, 59]. Описаны несколько случаев развития гепатоцеллюлярной карциномы у подростков и молодых людей с ХГС, инфицированных в перинатальном периоде [59].

Было установлено, что неблагоприятно влияют на течение ХГС у детей хронические активные герпесвирусные инфекции, которые обнаруживаются у 55,0% детей с ХГС, и при которых заболевание сопровождается более выраженными синдромом цитолиза и холестаза [6].

Следует отметить и другие, не менее важные последствия, характеризующие течение ХГС у детей. Хотя заболевание в детском возрасте и протекает в большинстве случаев бессимптомно, нельзя игнорировать негативные психологические моменты и проблемы, возникающие в семье, где есть больной ребёнок. ХГС на ранних стадиях заболевания не приводит к значительным нарушениями качества жизни, а также когнитивным, поведенческим и эмоциональным нарушениям у детей [107]. Но само по себе напряжение окружающих людей, в том числе родителей больного ребёнка, обуславливает возникновение психологической и материальной нагрузки на семью, что может вызывать изменения когнитивных функций и у ребёнка [122, 142].

1.4. Современный взгляд на терапию ХГС у детей: прошлое, настоящее, перспективы будущего

Единого консенсуса в отношении лечения детей с ХГС в настоящее время нет. Но проводимое лечение может предотвратить прогрессирование заболевания, избежать серьезных осложнений, а также уменьшить риск распространения инфекции, в том числе, учитывая вертикальную передачу, заражение следующего поколения [146].

Тем не менее, отсутствие клинических и лабораторных симптомов у большинства пациентов, дорогие лекарства, потенциальные побочные эффекты, медленное прогрессирование, и неэффективное лечение особенно у пациентов с генотипом 1 HCV, обусловливают необходимость совершенствования подходов к противовирусной терапии и разработке новых лекарственных препаратов [97].

Учитывая, что у 5,0% детей может развиться серьезное заболевание печени [104, 59], то противовирусное лечение требуется, по крайней мере, тем, кто инфицирован более отзывчивыми на лечение генотипами HCV.

Основные принципы лечения ХГС, сформулированные североамериканским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, рекомендуют лечить тех детей с ХГС, у которых имеется устойчивое повышение цитолитической активности или тех, у кого имеется прогрессирование заболевания (т.е. фиброз при морфологическом исследовании ткани печени) [97].

Монотерапия рекомбинантным интерфероном альфа (rIFNα) не позволяет рассчитывать на высокие показатели получения СВО (21,0%) [140, 68, 104, 45, 63, 22, 23], в связи с чем не может использоваться в практике лечения детей и подростков с хроническим гепатитом С.

Существуют различные мнения по поводу показаний к проведению интерферонотерапии и способов лечения [97, 43]. В настоящее время при ХГС для терапии первой линии используется пегилированный интерферон альфа (pegIFNα) в сочетании с рибавирином. Обзор анализа тринадцати нерандомизированных исследований, касающихся комбинированного лечения pegIFNα и рибавирином детей с ХГС, показал, что при проведении комбинированной терапии замедленный вирусологический ответ (ЗВО) регистрируется с частотой от 28,6% до 81,8% [103, 146, 97, 134, 131].

PegIFNα усиливает иммунный ответ против HCV, вызывая фагоцитарную активность макрофагов и стимулирование цитотоксической активности лимфоцитов против клеток-мишеней, инфицированных вирусом.

В настоящее время доступны два разных pegIFNα: pegIFNα-2a и pegIFNα-2b. Рибавирин является аналогом гуанозина, предотвращающего синтез РНК HCV путем ингибирования РНК-полимеразы. При лечении взрослых он вызывает СВО у 50,0% пациентов с генотипом 1HCV и у 80,0% пациентов с генотипами 2 и 3 HCV [146, 131, 40].

В крупных педиатрических исследованиях показано, что комбинированная терапия pegIFNα и рибавирином приводит к СВО более чем у половины больных с генотипами 1, 4, 5 и 6, и более чем у 90,0% пациентов с генотипами 2 и 3 [146, 40, 131, 139].

В последние годы при лечении взрослых пациентов разрабатываются способы «индивидуализации» терапии, когда используются прогностические параметры получения СВО [19, 137].

У взрослых пациентов с генотипом 1 HCV положительным прогностическим критерием получения СВО является полиморфизм нуклеотида (SNP), расположенного на 19-й хромосоме в непосредственной близости с геном IL28B, кодирующим лямбда интерферон IFN-λ-3. При этом особый интерес представляет локус rs 12979860, в котором определяется аллельная гетерогенность SNP (С или Т аллель). Ответ на стандартную терапию у пациентов с генотипом 1 выше для СК полиморфизма по сравнению с КТ и ТТ полиморфизмом [135, 133, 114]. У детей данные этих исследований стали доступны совсем недавно, и они также подтверждают роль этого полиморфизма в плане прогнозирования ответной реакции на интерферонотерапию в детском возрасте [85, 129].

Важным положительным предиктором получения СВО, кроме генотипа HCV (пациенты с генотипами 2 и 3 отвечают на терапию лучше, чем с генотипами 1 и 4), является невысокая вирусная нагрузка, когда элиминация HCV наступает значительно чаще, чем при высокой вирусной нагрузке.

Корреляция между быстрым исчезновением РНК ВГС и достижением СВО впервые позволило ввести модель терапии реагирования, связанной с "Ранним вирусологическим ответом" (РВО), который характеризуется

снижением количества РНК HCV >2 $\log^{10}$ по сравнению с исходными показателями (частичный РВО) или исчезновением РНК HCV (полный РВО) через 12 недель терапии. Исходя из этих соображений (проверенных у взрослых) пациентам с генотипами 1 и 4, получившим полный ранний вирусологический ответ, можно сократить длительность лечения до 24 недель, в отличие от обычных 48 недель [43]. И, наоборот, у людей, которые не достигают РВО, следует рассматривать вопрос о продлении срока лечения до 72 недель. Пациенты с благоприятным генотипом HCV (2 или 3), подвергаются 24-недельному лечению.

Такой модульный подход представляет собой интересную перспективу для педиатрических больных, хотя никаких предварительных доказательств этому не имеется [43].

В плане дальнейшей перспективы лечения ХГС в последние годы исследования были сосредоточены на роли ряда новых препаратов, которые препятствуют репликации HCV и в настоящее время проходят клинические испытания у взрослых. Прежде всего, это Albinterferon и PegIFN-lambda.

Albinterferon представляет собой белок, состоящий из IFN-α-2b, генетически связанного с альбумином человека. Пилотные исследования у взрослых показали хорошую эффективность albinterferon в качестве pegIFNα при лечении пациентов с ХГС. Тот факт, что препарат вводится один раз в 2 недели, может быть весьма перспективной альтернативой в лечении ХГС у детей [106]. Проведённые испытания показали, что контролируемое высвобождение IFNα-2b, наблюдаемое при использовании этого препарата, сопровождается не только сопоставимой эффективностью лечения, но и уменьшает гриппоподобные симптомы при проведении лечения на 50,0% [93, 87].

PegIFN-lambda-1 (IL-29), который, в отличие от pegIFNα, связывается с более конкретными рецепторами гепатоцитов и, следовательно, имеет потенциал для уменьшения побочных эффектов терапии, представляет собой новый класс IFN. Результаты недавних клинических испытаний показали, что

PegIFN-lambda имеет более высокую скорость получения вирусологического ответа при генотипах 1 и 4. Кроме того, имеются данные об уменьшении частоты появления таких побочных эффектов, как анемия и гриппоподобный синдром [95].

Последние годы большое внимание уделяется ингибиторам протеаз, способствующим прекращению репликации HCV.

Сериновая протеаза NS3 и её кофактор NS4A HCV способствуют расщеплению вирусного полипротеина в 4 неструктурных белках HCV. Ингибирование этой системы не только подавляет репликацию вируса, но и способствует восстановлению иммунитета.

Два препарата из ингибиторов протеаз (Telaprevir и Boceprevir) были одобрены в Российской Федерации для использования при лечении взрослых с ХГС. Telaprevir, вводимый в дополнение к стандартной терапии, увеличивает частоту получения СВО примерно на 20,0% у нелеченых пациентов (СВО 75,0-80,0%) и на 30,0% у пациентов с генотипом 1 HCV, не ответивших на интерферонотерапию [62, 78, 90, 98, 101, 127, 130, 152]. Boceprevir увеличивает частоту получения СВО у пациентов с генотипом 1 HCV, получавших длительную терапию. [28, 89, 112]. Оба препарата помогают сократить время лечения. Тем не менее, при их использовании наблюдались побочные эффекты, такие как сыпь, анемия (иногда требующие коррекции эритропоэтином и/или снижения дозы), зуд, тошнота и диарея после введения Telaprevir, анемии и извращение вкуса после использования Boceprevir. Однако использование этих препаратов всё ещё не разрешено в педиатрической практике.

Большая серия ингибиторов протеаз 2 и 3 поколения в настоящее время находится в стадии клинических исследований. Среди них имеется ряд новых препаратов, вводимых перорально вместе с комбинированной терапией IFN и рибавирином (тройная комбинация препаратов, которая в настоящее время находится на различных стадиях клинических испытаний у взрослых), которые значительно увеличивают темпы элиминации РНК HCV при

генотипе 1, и приводят к излечению пациентов с генотипами 2 и 3 HCV. Поэтому возможно будут получены рекомендации к их применению и у детей. [52, 77, 94].

Для стимуляции иммунного ответа против HCV могут использоваться вакцины. Основные проблемы, связанные с их разработкой, связаны с тем, что перикапсидная вирусная оболочка имеет гипервариабельные участки вирусного генома, которые способствуют непрерывному ускользанию вируса от иммунного ответа хозяина [91].

В настоящее время изучаются две основные категории вакцин: 1). Профилактическая вакцина для неинфицированных лиц. Эта вакцина способна ингибировать проникновение HCV в клетку или устранить HCV после первого контакта с ним; 2). "Терапевтическая" вакцина для монотерапии или в комбинации с противовирусной терапией инфицированных лиц, которая способна стимулировать иммунный ответ с целью ускорения элиминации HCV. Среди этих вакцин, имеются перспективные в плане стимуляции специфической Т-опосредованной реакции. Наконец, использование вакцин, состоящих из гена 3/4a NS, в сочетании с IFN и рибавирином является перспективным в стимулировании элиминации HCV [91, 138].

РЕЗЮМЕ

В настоящее время установлено, что основным источником инфицирования детей HCV является вертикальный путь. Факторами риска вертикальной передачи HCV-инфекции являются высокая вирусная нагрузка у матери, сопутствующая HIV-инфекция, парентеральное использование наркотиков, активное заболевание печени, обусловленное HCV-инфекцией и сопровождающееся повышением цитолитической активности в течение одного года до и во время беременности, и длительное инфицирование

женщины. У 24,0% детей, инфицированных вертикальным путём, до 4-х летнего возраста происходит спонтанная элиминация вируса. Фактором, связанным с транзиторной виремией и с элиминацией HCV у новорожденных, является генотип IL28B Rs12979860 CC. Спонтанная элиминация происходит при не-1 генотипе HCV. В остальных случаях развивается хронический гепатит С, протекающий у детей, как правило, бессимптомно, с нормальным или субнормальным уровнем сывороточных аминотрансфераз и нечастым выявлением гепатомегалии, или неспецифическими клиническими симптомами (астения, диспепсия). При этом выявляются негативные аспекты как у больного ребёнка, так и в его окружении, не позволяющие оставлять без внимания необходимость проведения лечения. Особенно при решении вопроса о терапии ХГС у детей необходимо учитывать, что тяжёлое заболевание печени, обусловленное HCV инфекцией, лишь у 5,0% детей развивается ещё в детском возрасте, но при отсутствии лечения цирроз печени сформируется у ещё молодых и трудоспособных лиц. Препаратами выбора для лечения ХГС у детей в настоящее время являются интерфероны-альфа (IFNα) и ингибиторы нуклеозидов. Эффективность монотерапии ХГС rIFNα не превышает 23,0%, что обусловливает целесообразность поиска новых решений с целью повышения эффективности терапии. Значительно эффективнее комбинированная терапия pegIFNα и рибавирином. Выбор схемы лечения должен быть индивидуализированным, с учетом выявленных предикторов положительного ответа на интерферонотерапию: антропометрические показатели, данные иммунофенотипа лимфоцитов, получение быстрого или раннего вирусологического ответа на интерферонотерапию. Однако большое количество побочных эффектов интерферонотерапии, а также невысокая эффективность лечения при генотипе 1 HCV обусловливают необходимость поиска более эффективных способов лечения и разработки новых лекарственных препаратов, наиболее перспективными среди которых являются ингибиторы протеаз, Albinterferon и pegIFN-lambda.

ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объем и методы исследования

Работа проводилась на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой (руководитель – д.м.н., проф. А.С.Потапов) Научно–исследовательского института педиатрии и в отделении восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы (руководитель – к.м.н. О.С.Гундобина) Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр здоровья детей» (директор – академик РАН, д.м.н., проф. А.А.Баранов).

Под наблюдением находились 148 детей (49 мальчиков и 58 девочек) в возрасте от 1 до 17 лет (средний возраст 9,2±0,3), с хроническим вирусным гепатитом С.

Диагноз ХГС устанавливался согласно рекомендациям EASL [39]: выявление anti-HCV методом иммуноферментного анализа (ИФА); выявление РНК-HCV методом ПЦР в сыворотке крови (качественный и количественный анализ) с последующим генотипированием HCV. Исследование проводилось в научной лаборатории вирусной безопасности трансфузий крови и ее компонентов ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, руководитель – к.м.н. Гаранжа Т.А.

У всех детей на основании сбора анамнеза и ретроспективного и проспективного анализа результатов исследований определялись пути вероятного инфицирования HCV. Оценивались клинические проявления, характер течения заболевания, динамика изменений лабораторных показателей, эффективность проводимого лечения.

Для определения характера морфологических изменений ткани печени при ХГС 93 больным проведена пункционная биопсия печени с

последующим морфологическим исследованием биоптатов. Биопсия печени проводилась в отделении общей хирургии (руководитель – д.м.н., проф. Д.А.Морозов) НИИ детской хирургии (директор – д.м.н., проф. Д.А.Морозов) ФГБНУ НЦЗД врачом-хирургом – д.м.н., проф. В.М.Сеняковичем и врачом-хирургом – к.м.н., Т.А. Прудниковой.

Морфологическое исследование биоптатов проводилось на кафедре патологической анатомии и клинической патологической анатомии №2 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (руководитель – д.м.н., проф. Е.Л.Туманова).

При морфологическом исследовании ткани печени оценивались показатели, характеризующие: 1. Воспаление: клеточный инфильтрат и характер клеточного инфильтрата (присутствие лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток, моноцитов и эозинофилов). 2. Дистрофию: форма и размер гепатоцитов, характеристика цитоплазмы (ацидофильная, балонная, жировая дистрофия), характеристика ядра гепатоцитов (многоядерность, анизокория). 3. Гибель клеток: некроз (моноцеллюлярный, ступенчатый, мостовидный), апоптоз. 4. Фиброз: портальный, перипортальный, порто-портальный, порто-центральный. 5. Цирроз: наличие ложных долек, нарушение балочного строения.

Для оценки индекса гистологической активности (ИГА) использовался полуколичественный индекс Knodell, в котором критерии наличия и выраженности перипортального и мостовидного некроза оценивались по 10 балльной шкале. Наличие и выраженность внутридолькового фокального некроза и дистрофии оценивались по 4 балльной шкале, наличие и выраженность воспалительного инфильтрата в портальных трактах - по 4 балльной шкале. При этом степень гистологической активности, полученную при оценке этих параметров, расценивали как минимальную при количестве набранных баллов 1-3, низкую – 4-8, умеренную – 9-12, высокую 13-18 [86].

Оценка стадии фиброза при морфологическом исследовании биоптатов печени проводилась по методу R.G.Knodell в модификации V.Desmet и

соавт., при этом степень фиброза оценивалась в зависимости от его выраженности по 5-ти балльной шкале от 0 до 4 баллов [44]: «0» - фиброз отсутствует, «1» – слабовыраженный фиброз (в препарате присутствует портальный/перипортальный фиброз), «2» – умеренный фиброз (наличие портопортальных септ), «3» – тяжелый фиброз (присутствие портоцентральных септ), «4» – цирроз печени.

Для оценки эластичности паренхимы печени, определения выраженности фиброза при помощи упругих волн 53 детям проведена фиброэластометрия печени. Исследование выполнено на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой (руководитель – проф., д.м.н. А.С.Потапов) НИИ педиатрии ФГБНУ НЦЗД, врачом–педиатром, гастроэнтерологом к.м.н. Т.С.Четкиной и на базе отделения восстановительного лечения детей с заболеваниями органов пищеварительной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения врачом–педиатром, гастроэнтерологом к.м.н. А.Н.Сурковым. Оборудование Fibroscan, Echosens, France, с использованием датчика Small2. Полученный результат (таблица 1) оценивался в килопаскалях (kPa), что позволяло четко выделить степень выраженности фиброза от F_0 (отсутствие фиброза) до F_4 (цирроза печени) по шкале Metavir [126].

Таблица 1 - Интервалы значений эластичности печени, соответствующие стадиям фиброза по шкале Metavir [126]

Стадия фиброза печени по Metavir	Интервал значений эластичности ткани печени (kPa)
F0	1,5-5,8
F1	5,9-7,2
F2	7,3 - 9,5
F3	9,6-12,5
F4	Более 12,5

Для установления соответствия данных фиброэластометрии печени и данных морфологического исследования ткани печени 53 детям был проведён сравнительный анализ результатов полученных исследований.

Для оценки эндоскопически визуализируемых изменений слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта, а так же выявления наличия варикозного расширения вен пищевода и определение степени его выраженности 40 детям проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС). Исследование проведено на базе отделения эндоскопических и морфологических исследований (руководитель – д.м.н. М.М. Лохматов) НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения (директор – член-корр. РАН, д.м.н., проф., Л.С. Намазова-Баранова) ФГБНУ НЦЗД при использовании видеогастроскопов GIF XP150N, XP160, N180 (Olympus, Япония) с помощью цифровой видеоэндоскопической системы EVIS EXERA-II (Olympus, Япония).

При эндоскопическом исследовании оценивалось состояние слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки (отек и гиперемия слизистой оболочки, наличие эрозий, язв, узловатости вследствие гиперплазии в кардии и нижней трети пищевода, фундальном, антральном отделах желудка, луковице двенадцатиперстной кишки).

Первичная эндоскопическая диагностика варикозного расширения вен пищевода проведена с учетом их структурных и функциональных изменений.

Структурная характеристика осуществлялась раздельно: по цвету, размеру, форме, протяженности и сужению просвета органа с последующим присвоением баллов каждому признаку от нуля до трех [26, 27].

Для оценки изменений гепатобилиарной зоны с помощью лучевых методов визуализации всем детям проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Проводилась оценка состояния желчного пузыря: его расположение, размеры, форма, наличие/отсутствие деформации, изменение толщины его стенок. Наличие увеличения размера долей печени (гепатомегалия), увеличения размеров длинника селезенки (спленомегалии),

изменений паренхимы органов (диффузные изменения, наличие/отсутствие узлов регенерации), состояние сосудистой системы (расширения воротной и селезеночной вен), состояние лимфатических узлов в области ворот печени. Исследование выполнено в отделении ультразвуковой диагностики (руководитель – д.м.н., проф. И.В.Дворяковский) ФГБНУ НЦЗД на ультразвуковом оборудовании экспертного класса GE LOGIQ 9, GE VIVID E9, MEDISON prestige accuvix V 20, TOSHIB Aplio XG V4.

Оценка степени нарушения функции печени на основе Международной классификации функционирования (МКФ) при ХГС у детей (таблица 2) производилась в соответствии с балльной системой, разработанной и запатентованной в ФГБНУ НЦЗД (патент №2473904), которая включает оценку биохимических показателей крови, отражающих участие печени в обмене белков, жиров, углеводов: АЛТ, аспартатаминотрансфераза (АСТ), коэффициент де Ритиса, мочевину, аммиак, альбумин, церулоплазмин, трансферрин, фибриноген, протромбин по Квику, холестерин, билирубин, глюкоза, лактат.

Каждый биохимический показатель оценивался по 5-ти балльной шкале: «4» балла - «отсутствие нарушений», «3» балла - «незначительные нарушения», «2» балла - «умеренно выраженные нарушения», «1» балл - «тяжёлые нарушения», «0» баллов - «абсолютные изменения». Баллы суммировались, и при отсутствии нарушений функции печени (снижение функции на 0,0-4,0%) суммарное количество набранных баллов равно 54-56, при незначительных нарушениях (снижение функции на 5,0-24,0%) – 43-53 балла, при умеренных нарушениях (снижение функции на 25,0-49,0%) - 29-42 балла, при тяжёлых нарушениях (снижение функции на 50,0-95,0%) - 3-28 баллов, при абсолютных нарушениях (снижение функции на 96,0-100,0%) - 0-2 балла [7].

Таблица 2 - Балльная система оценки степени нарушения функции печени у детей

Показатели	**Единицы измерения**	**Отсутствие нарушений (снижение функции на 0-4%)**	**БАЛЛЫ**	**Незначительные нарушения (снижение функции на 5-24%)**	**БАЛЛЫ**	**Умеренные нарушения (снижение функции на 25-49%)**	**БАЛЛЫ**	**Тяжёлые нарушения (снижение функции на 50-95%)**	**БАЛЛЫ**	**Абсолютные нарушения (снижение функции на 95-100%)**	**БАЛЛЫ**
Глюкоза натощак	ммоль/л	≥4,48	4	3,58-4,47	3	2,40-3,57	2	1,45-2,39	1	≤1,44	0
Лактат	мЭкв/л	≤1,56	4	1,57-1,86	3	1,87-2,24	2	2,25-2,93	1	≥2,94	0
Альбумин	г/л	≥42,3	4	37,1-42,2	3	31,9-37,0	2	26,7-31,8	1	≤26,6	0
Церулоплазмин	мг/дл	≥20,0	4	16,7-19,9	3	13,3-16,6	2	10,0-13,2	1	≤9,9	0
Фибриноген	г/л	≥3,04	4	2,50-3,03	3	1,98-2,49	2	1,45-1,97	1	≤1,44	0
Протромбин по Квику	%	≥95,7	4	90,7-95,6	3	58,5-90,6	2	26,4-58,4	1	≤26,3	0
Трансферрин	мг/дл	≥244	4	202-243	3	176-201	2	150-175	1	≤149	0
АЛТ	МЕ/л	≤17,2	4	17,3-83,9	3	84,0-150,6	2	150,7-217,3	1	≥217,4	0
АСТ	МЕ/л	≤28,6	4	28,7-112,3	3	112,4-196,0	2	196,1-279,7	1	≥279,8	0
Коэффициент де Ритиса	АСТ/ АЛТ	1,73-1,83	4	1,31-1,72 или 1,84-2,27	3	0,88-1,30 или 2,28-2,73	2	0,09-0,87 или 2,74-3,57	1	≤0,08 или ≥3,58	0
Аммиак (ионы аммония)	мЭкв/л	≤32,0	4	32,1-39,7	3	39,8-47,7	2	47,8-62,4	1	≥62,5	0
Мочевина	ммоль/л	≥3,7	4	3,2-3,6	3	2,7-3,1	2	2,2-2,6	1	≤2,1	0
Билирубин общий	мкмоль/л	≤14,0	4	14,1-76,5	3	76,6-139,9	2	140,0-201,9	1	≥202	0
Холестерин	ммоль/л	≥4,0	4	3,3-3,9	3	2,7-3,2	2	2,0-2,6	1	≤1,9	0
Максимально возможное количество баллов			56								

Для объективной оценки степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии в качестве вспомогательного инструмента была разработана 5-ти балльная система, в которой каждый из 10 показателей, выделенных при корреляционном многофакторном анализе (таблица 3), оценивался по 5-ти балльной шкале (0–4 балла) с последующим их суммированием.

Суммарная цифра баллов служит оценкой степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии: отсутствие нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии (нарушение структуры на 0,0–4,0%) – 38–40 баллов, незначительные нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии (нарушение структуры на 5,0–24,0%) – 30–37 баллов, умеренные нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии (нарушение структуры на 25,0–49,0%) – 20–29 баллов, тяжелые нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии (нарушение структуры на 50,0–95,0%) — 3–19 баллов, абсолютные нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии (нарушение структуры на 96,0–100,0%) – 0–2 балла [20,147].

Увеличение диаметра воротной и селезеночной вены (таблица 4) оценивали в процентах от максимально допустимой нормы [10]. Размер селезенки (таблица 4) оценивали по ее длине, увеличение ее размера – в процентах от максимально допустимой нормы длины [10].

Для установления биохимической активности ХГС всем детям (n=148) выполнялись биохимические исследования крови с определением уровня АЛТ и АСТ. Выраженность синдрома холестаза определялась по показателям гаммаглютаминтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) сыворотки крови. Исследование проводилось в централизованной клинико-диагностической лаборатории (руководитель – д.м.н. Е.Л.Семикина) НИИ Педиатрии ФГБНУ НЦЗД при помощи автоматических биохимических анализаторов Beckman Coulter UniCell DxC600 и DxC800.

Таблица 3 - Балльная система оценки степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии

Показатели	Отсутствие нарушений (нарушение структуры на 0–4%)	БАЛЛЫ	Незначительные нарушения (нарушение структуры на 5-24%)	БАЛЛЫ	Умеренные нарушения (нарушение структуры на 25–49%)	БАЛЛЫ	Тяжелые нарушения (нарушение структуры на 50–95%)	БАЛЛЫ	Абсолютные нарушения (нарушение структуры на 96–100%)	БАЛЛЫ
Диаметр воротной вены, % от максимально допустимой нормы	≤101,8	4	101,9–111,2	3	111,3–122,4	2	122,5–142,8	1	≥142,9	0
Диаметр селезеночной вены, % от максимально допустимой нормы	≤105,6	4	105,7–121,7	3	121,8–145,4	2	143,5–182,6	1	≥182,7	0
Размер селезенки (длина), % от максимально допустимой нормы	≤101,2	4	101,3–107,3	3	107,4–114,8	2	114,9–128,2	1	≥128,3	0
Варикозное расширение вен пищевода, степень выраженности	0	4	1	3	2	2	3	1	4	0
Выраженность фиброза печени (морфологические данные), баллы по шкале Desmet	0	4	1	3	2	2	3	1	4	0
Выраженность фиброза печени (фиброэластометрия), баллы по шкале Metavir	0	4	1	3	2	2	3	1	4	0
Реканализация пупочной вены	Нет	4						1	Есть	0
Асцит	Нет	4						1	Есть	0
Гидроторакс	Нет	4						1	Есть	0
Гидроперикард	Нет	4						1	Есть	0
Максимальное количество набранных баллов		40								

Таблица 4 - Размеры селезенки и диаметр воротной и селезеночной вены (мм) в зависимости от роста ребенка (см) [10]

Рост (см)	Длина селезенки	Диаметр воротной вены (мм)	Диаметр селезеночной вены (мм)
60–69	54,60±6,77	3,2±0,5	3,27±0,64
70–79	62,07±5,79	3,5±0,6	3,02±0,39
80–89	67,06±4,97	4,1±0,8	3,06±0,42
90–99	70,85±7,10	4,7±0,7	3,47±0,52
100–109	73,14±7,20	5,0±0,6	3,96±0,76
110–119	76,90±6,12	5,6±0,7	4,22±0,60
120–129	83,97±7,44	5,9±0,6	4,62±0,75
130–139	88,86±9,30	6,5±0,8	4,92±0,53
140–149	92,20±9,21	7,1±0,7	5,40±0,68
150–159	98,11±9,58	7,3±1,0	5,46±0,82
160–169	102,44±8,62	8,1±1,0	5,76±0,91
Более 170	108,45±9,25	8,3±1,2	6,10±0,68

Примечание. Среднее арифметическое значение (M) ± стандартное отклонение среднего (σ).

Для установления влияния активных хронических герпесвирусных инфекций на течение ХГС 107 пациентов были обследованы на предмет выявления этих инфекций и проведен сравнительный анализ течения заболевания у этих детей. Методом ИФА определяли IgM и IgG-антитела к HSV1-2, EBV, CMV. Вирусспецифические ДНК вирусов EBV, CMV, HSV1-2 и HHV-6 выявляли методом ПЦР в клетках крови и биоптатах печени, используя коммерческий набор «ДНК-сорб-В» фирмы «АмплиСенс» Центрального НИИ эпидемиологии МЗ РФ. Исследование проводилось в научной лаборатории вирусной безопасности трансфузий крови и ее компонентов ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, руководитель – к.м.н. Гаранжа Т.А.

Для вирусов HSV1-2 и CMV серологическим маркером хронической инфекции служило наличие в сыворотке крови специфических антител класса IgG, превышающее нормальные значения в 4 и более раз. Для EBV серологическим маркером хронической инфекции служило наличие антител IgG-EBV-NA1 в количестве, превышающем нормальные значения в 4 и более

раз. Маркерами активной хронической герпесвирусной инфекции было обнаружение какой-либо герпесвирусной ДНК в клетках крови и/или ткани печени в количестве ≥1000 копий/мл и/или наличие специфических антител класса IgM в сыворотке крови для вирусов HSV1-2 и CMV, для EBV - IgM-VCA и/или IgG-EA-антител.

Учитывая данные литературы о влиянии хронических вирусных инфекций на индуцированный синтез интерферонов лимфоцитами крови [21, 5], для оценки состояния системы интерферонов 53 детям проведено определение уровня сывороточного IFN, индуцированного синтеза лимфоцитами крови IFNα и IFNγ. Исследование проводилось в лаборатории противовирусного иммунитета ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи, руководитель – д.м.н., проф. Щегловитова О.Н. Для оценки результатов использованы следующие референсные значения: сывороточный IFN 0-4 Ед/лм, IFNα-320 Ед/лм; IFNγ-32 Ед/лм [3]. Исследование проводили по методу Соловьева и Бектимирова (1981г.).

Исходя из того, что состояние системы интерферонов тесно связано с функцией лимфоцитов крови 31 ребенку до начала терапии и в динамике на фоне лечения (через 4, 12, 24 и 48 недель) было проведено определение абсолютного числа лимфоцитов крови и их субпопуляций CD3+, CD3+4+, CD3+8+, CD16+56+. Исследование проводилось в централизованной клинико-диагностической лаборатории (руководитель – д.м.н. Е.Л.Семикина) НИИ Педиатрии ФГБНУ НЦЗД на лазерном цитометре Facs Calibur (Beckton Dickinson, США), программное обеспечение CellQuest. Анализ клеточных популяций оценивался по точечным графикам и гистограммам.

Забор крови для клинического исследования с определением уровня сывороточного гемоглобина, абсолютного количества лейкоцитов, эритроцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов осуществлялся всем детям на момент начала лечения и в динамике на фоне интерферонотерапии.

Для исключения аутоиммунных заболеваний, что является одним из противопоказаний для начала интерферонотерапии, всем детям проводилось

исследование уровня общего белка в сыворотке крови, С-реактивного белка (СРБ), иммуноглобулинов классов G, A, M, уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (сТ4), свободного трийодтиронина (сТ3), антител к тиреоглобулину (Ат–ТГ), антител к тиреопироксидазе (Ат–ТПО) и печеночноспецифических аутоантител: антимитохондриальных (АМА–M_2), антиядерных (ANA), антинейтрофильных (ANCA), антител к гладкой мускулатуре (SMA), к растворимому антигену печени (anti–SLA/LP), к микросомам печени и почек (anti–LKM–1), к цитозольному антигену (1 типа) печени (anti–LC–1). Исследование проводилось в централизованной клинико-диагностической лаборатории (руководитель – д.м.н. Е.Л.Семикина) НИИ Педиатрии ФГБНУ НЦЗД и лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии (руководитель – д.м.н. проф. Н.А.Маянский) при помощи автоматических анализаторов Beckman Coulter UniCell DxC600 и DxC800.

Длительность интерферонотерапии планировалась, согласно рекомендациям EASL [39], в течение 24 недель при генотипе 2/3 HCV и 48 недель при генотипе 1 HCV.

Для оценки эффективности противовирусной терапии (ПВТ) поводился мониторинг вирусологического ответа в соответствии с рекомендации EASL [39]: методом ПЦР количественно определялся уровень RNA HCV в сыворотке крови до начала лечения, через 4, 12, 24, 48 недель от начала интерферонотерапии и через 24 недели после её окончания. При этом:

- исчезновение RNA HCV (снижение уровня до неопределяемых значений, т.е. ≤50 МЕ/мл) через 4 недели от начала расценивалось как быстрый вирусологический ответ (БВО).
- если RNA HCV не определялась через 12 недель терапии, но была положительной на 4-й неделе лечения, верифицировался ранний вирусологический ответ (РВО).
- если RNA HCV не определялась через 24 недели лечения и была положительной на 12-й неделе лечения, но ее уровень снижался более,

чем на 2 $\log^{10}$ МЕ/мл, верифицировался замедленный вирусологический ответ (ЗВО).

- Частичный вирусологический ответ (ЧВО) верифицировался при снижении уровня RNA HCV более чем на 2 $\log^{10}$ МЕ/мл от исходного уровня на 12-й неделе, но RNA HCV определялась вплоть до 24-й недели терапии.
- Первичная вирусологическая ремиссия (ПВР) считалась достигнутой, если на момент окончания терапии RNA HCV в сыворотке крови не определялась.
- Стойкий вирусологический ответ (СВО) считался достигнутым, если RNA HCV в сыворотке крови не определялась спустя 24 недели после окончания терапии.
- Вирусологическое обострение (ВО) регистрировалось, если в сыворотке крови появлялась RNA HCV в любое время в процессе лечения после зарегистрированного ее снижения более чем на 2 log10 МЕ/мл.
- Рецидив (Р) заболевания определялся при повторном появлении RNA HCV в сыворотке крови спустя 1–6 месяцев после окончания терапии.

С целью оценки побочных эффектов противовирусной терапии родителям и детям было рекомендовано ведение дневников с еженедельной регистрацией состояние ребенка и его изменений на фоне лечения.

Для установления влияния интерферонотерапии на физическое развитие детей всем пациентам на момент начала лечения и в динамике (в контрольных точках лечения – через 4, 12, 24, 48 недель) оценивалось физическое развитие по антропометрическим данным.

Лабораторные и инструментальные методы исследования проводились всем пациентам на момент первичного поступления, начала интерферонотерапии, через 4, 12, 24, 48 недель лечения и спустя 24 и 48 недель после окончания лечения.

С родителями детей проводилась беседа о клиническом исследовании, освещались основные положения проводимой работы, получены

информированные согласия на участие в исследовании и персональную обработку данных.

2.2. Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических статистических методов при помощи пакета прикладных программ «SPSS 20» (SPSS Inc., США) включающий: анализ количественных исследований - средняя арифметическая вариационного ряда (M) и средней арифметической ошибки (m); достоверность различий, полученных в сравниваемых группах, оценивалась по t-критерию Стьюдента. Статистически достоверными считались различия в анализируемых группах при $p<0,05$. При анализе качественных исследований достоверность различий в частоте встречаемости того или иного признака в сравниваемых группах, оценивали по критерию согласия хи-квадрат (χ^2). По таблицам χ^2 при учете одной степени свободы определяли достоверность различий и достоверность наблюдаемой ассоциации. Статистически достоверными считались различия в сравниваемых группах при $p<0,05$.

Корреляционная зависимость (корреляционный анализ Спирмена) между двумя случайными признаками оценивалась при помощи пакета прикладных программ «SPSS 20» и включала: построение корреляционного поля, составление корреляционной таблицы, выявление меры связи между признаками с целью установления влияния того или иного фактора на результат. Корреляционная связь при коэффициенте корреляции до 0,5 расценивалась как низкая, 0,5-0,7- умеренная, 0,7-0,9- сильная. Все расчеты проводились при уровне значимости $\alpha=0,05$. Различия считались значимыми на уровне $p<0,05$.

Анализ диагностической и прогностической значимости прогнозирования эффективности интерферонотерапии, а так же оценку

уровня пороговых значений показателей при оптимальном сочетании чувствительности и специфичности осуществляли методом построения ROC-кривых при использовании данных 107 пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С.

2.3. Характеристика обследованных детей

Обследование проводилось всем детям без предварительного отбора, в порядке планового поступления в стационар для обследования и лечения в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой (руководитель – д.м.н., проф. А.С.Потапов) Научно–исследовательского института педиатрии и в отделении восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы (руководитель – к.м.н. О.С.Гундобина) Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр здоровья детей» (директор – академик РАН, д.м.н., проф. А.А.Баранов).

В исследование включено 148 детей (49 мальчиков и 58 девочек) в возрасте от 1 до 17 лет (средний возраст 9,2±0,3), с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС). 97 детей имели генотип 1 HCV (65,5%) и 51 ребенок генотип 2 и 3 HCV (34,5%).

Критерии исключения:

- Возраст до трех лет
- Вирусная нагрузка HCV менее 10^3МЕ/мл.
- Дети с аутоиммунными заболеваниями, выраженными психическими, неврологическими заболеваниями, в том числе эпилепсии, тяжелыми заболеваниями сердца и сосудов, заболеваниями щитовидной железы,

почек (при снижении функции почек – клиренс креатинина менее 50 мл/мин)

- Дети с декомпенсированным циррозом печени
- Индивидуальная непереносимость
- Нежелание родителей, отсутствие приверженности к лечению

Критерии включения для начала интерферонотерапии:

- Дети в возрасте 3-17 лет с хроническим гепатитом С
- Вирусная нагрузка HCV 10^3МЕ/мл и более.

Для проведения сравнительного анализа эффективности лечения среди пациентов были выделены дети, получавшие интерферонотерапию (рисунок 1).

В 1-ю группу вошли 47 детей (средний возраст 10,9±0,5 лет), 28 мальчиков и 19 девочек, которые получали в период 2001 – 2008 гг. лечение рекомбинантным интерфероном альфа-2а (rIFNα-2a): подкожно в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю. Среди них 35 (75,0%) детей имели генотип 1 HCV и 12 (25,0%) - генотипы 2-3 HCV (рисунок 2). Детям этой группы проводился ретроспективный анализ эффективности интерферонотерапии в соответствии с рекомендациями EASL [39].

Вторая группа включала 31 ребенка (средний возраст 10,1±0,7 лет), 11 мальчиков и 20 девочек, которые получали лечение rIFNα-2a подкожно в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю с рекомбинантным интерлейкином-2 (rIL2) в дозе 0,02 мг/кг (но не более 1,0 мг) 2 раза в неделю. У 20 детей (65,0%) определялся генотип 1 HCV, у 11 (35,0%) - генотипы 2/3 HCV (рисунок 3).

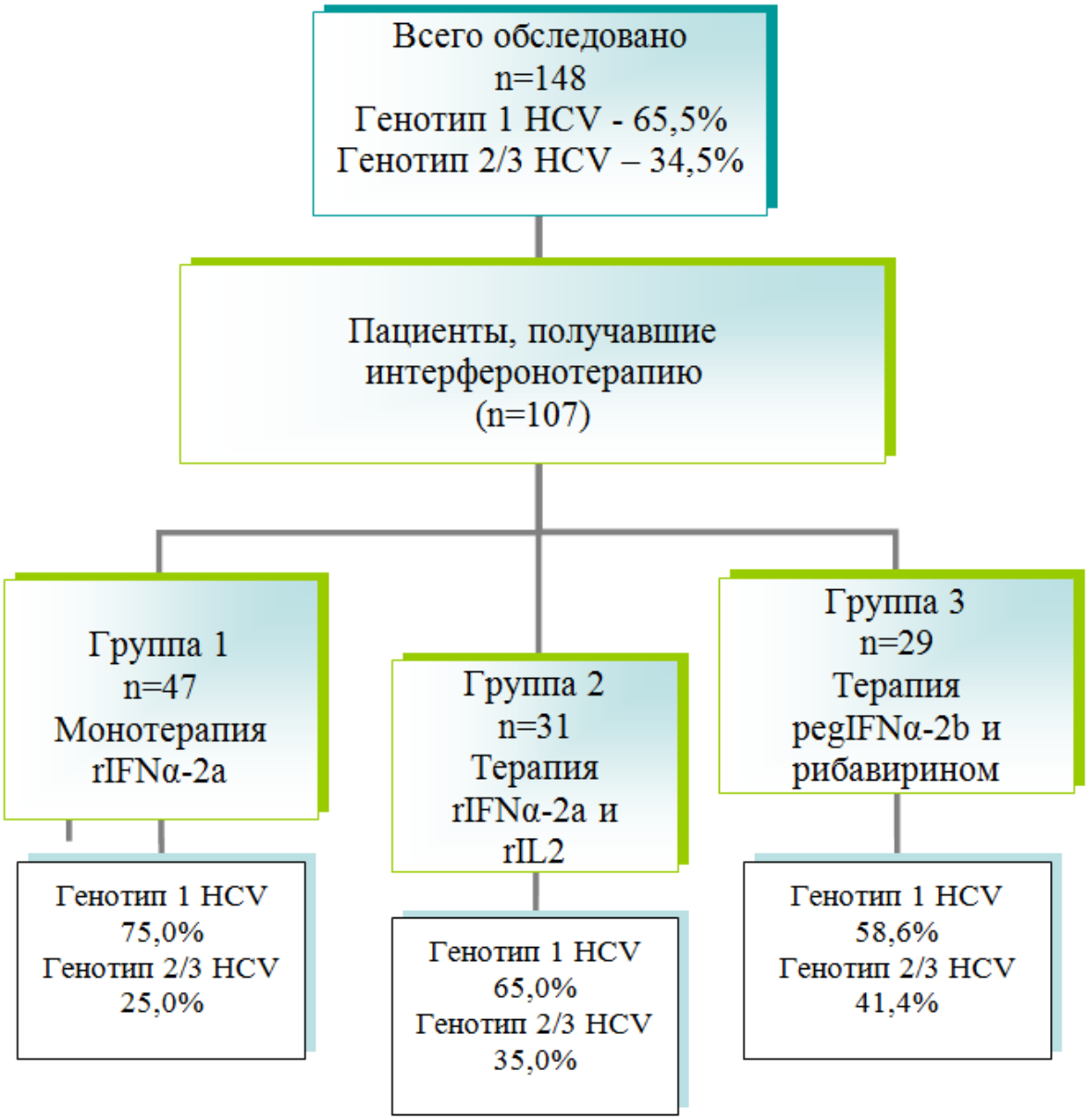


Рисунок 1 – Выделение групп пациентов для сравнительного анализа эффективности интерферонотерапии.

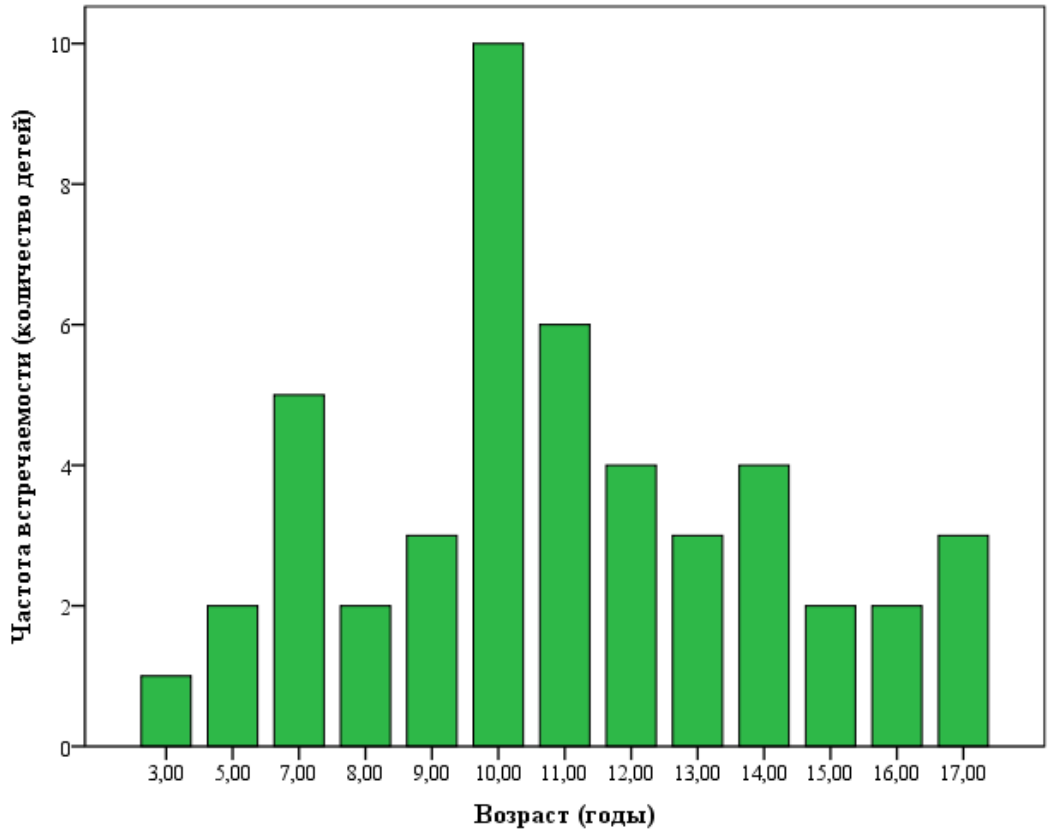


Рисунок 2 - Распределение по возрасту детей в группе 1 (n=47).

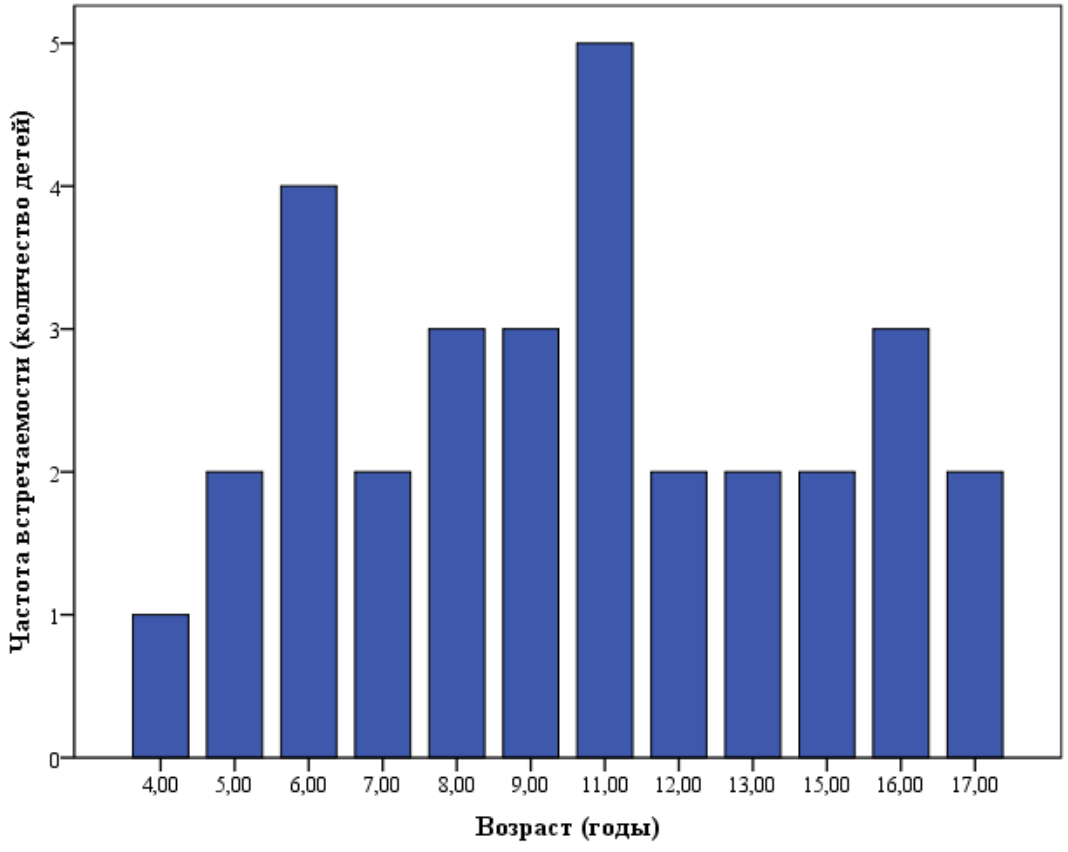


Рисунок 3 - Распределение по возрасту детей в группе 2 (n=31).

В 3-ю группу вошли 29 детей (средний возраст 9,1±0,8 лет), 12 мальчиков и 17 девочек, которые получали комбинированную терапию пегилированным интерфероном альфа-2b (pegIFNα-2b) в дозе 60 мг/кг/неделю и рибавирином, суточная доза которого составила 15 мг/кг/сутки. У 17 детей определялся генотип 1 HCV (58,6%) и у 12 (41,4%) - генотип 2/3 HCV (рисунок 4).

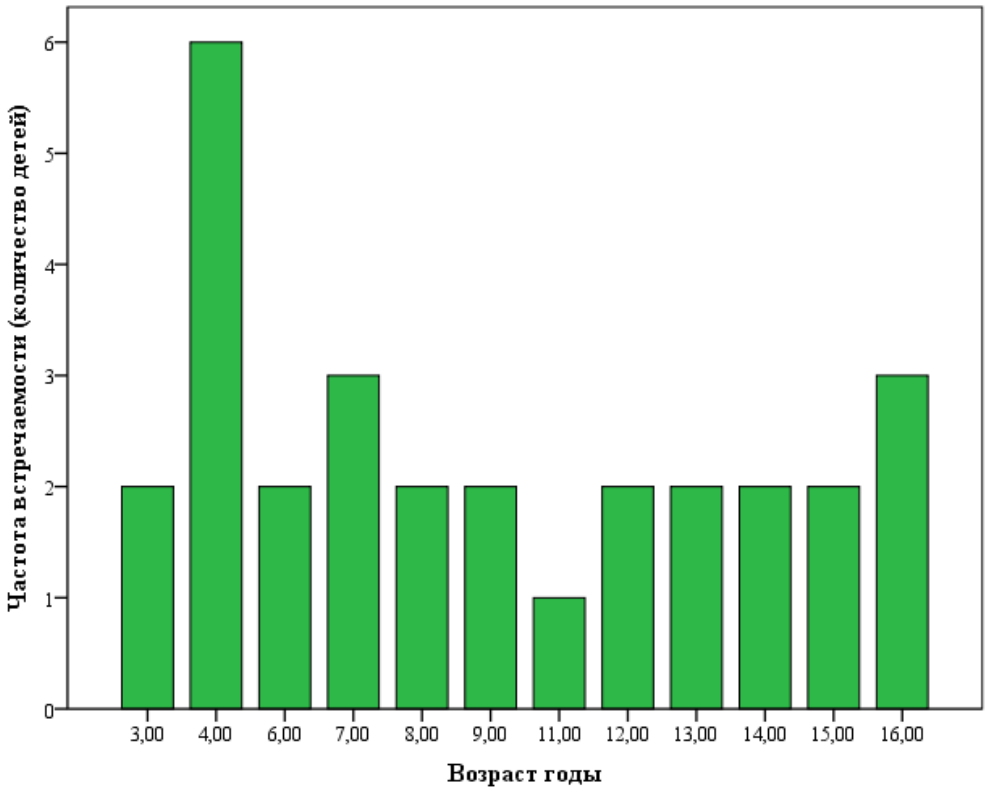


Рисунок 4 - Распределение по возрасту детей в группе 3 (n=29).

Для установления различий в диагностике выраженности фиброза печени была выделена группа из 53 пациентов, которым одновременно была проведена фиброэластометрия и морфологическое исследование биоптатов печени.

ГЛАВА III. ДИНАМИКА ПЕРВИЧНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА ПЕРИОД 2003-2013 гг.

3.1. Динамика первичной заболеваемости детей хроническим вирусным гепатитом С на территории Российской Федерации

В Российской Федерации (РФ) первичная заболеваемость хроническим вирусным гепатитом С детского населения до 2006 г. регистрировалась у детей до 14 лет включительно [11, 12], а с 2007 г. – у детей до 17 лет включительно [13, 14, 15, 16, 17, 18], и составила 2,67-2,61-2,36-3,0-2,46 случая на 100000 детей до 14 лет за период 2003-2007 гг. и 4,54-3,73-3,11-2,92-2,84-2,56-2,35-2,08 случая на 100000 детей у детей до 17 лет за период 2006-2013 гг. (рисунок 5) [11, 12, 13, 14, 15,16, 17, 18]. В целом в период с 2006 г. по 2013 г. отмечается снижение первичной заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С детского населения РФ более чем в 2 раза.

За период с 2003 по 2013 гг. на территории РФ зарегистрировано 13555 новых случаев ХГС среди детей и подростков до 17 лет включительно, что, учитывая количество детского населения в РФ, составляющее на первое января 2014 года 27 374 тысячи человек [9], что составляет 0,049% инфицированности детей.

3.2. Динамика первичной заболеваемости детей хроническим вирусным гепатитом С в различных федеральных округах Российской Федерации

Наиболее высокими показатели заболеваемости были в Северо-Западном, Уральском и Дальневосточном федеральных округах, а в

Приволжском, Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах они имели значительную разнонаправленность в течение анализируемого периода (рисунок 6).

3.3. Динамика первичной заболеваемости детского населения хроническим вирусным гепатитом С в Центральном федеральном округе

Из данных, представленных в таблице 7, следует, что первичная заболеваемость ХГС детей и подростков в РФ не показала устойчивой стабильности показателей заболеваемости ни в одном регионе Центрального федерального округа (ЦФО), а в ряде регионов (Липецкая, Смоленская, Тульская области) они превышали таковые как по РФ, так и по ЦФО, в то время как в Костромской и Орловской областях в течение ряда лет они были равны 0; в Брянской, Владимирской, Воронежской, Калужской областях показатели заболеваемости были стабильно ниже таковых как по РФ, так и по ЦФО.

3.4. Динамика первичной заболеваемости детского населения хроническим вирусным гепатитом С в Северо-Западном федеральном округе

Показатели первичной заболеваемости ХГС детского населения Северо-Западного федерального округа (СЗФО), представленные на рисунке 4, свидетельствуют об их нестабильности во всех регионах, а в Мурманской области они превышали таковые как по РФ, так и по СЗФО, в то время как в Архангельской, Псковской областях, Республике Карелия в течение ряда лет они были равны 0 (рисунок 7).

3.5. Динамика первичной заболеваемости детского населения хроническим вирусным гепатитом С в Южном федеральном округе

Из данных, представленных на рисунке 9, следует, что в Южном федеральном округе (ЮФО) наиболее высокой показатель заболеваемости ХГС отмечался в Волгоградской области, нестабильными были показатели в Республике Адыгея, Краснодарском крае, Астраханской и Ростовской областях, а в Республике Калмыкия на протяжении 2003-2007 гг. не было зарегистрировано ни одного случая заболеваемости среди детей (рисунок 8).

3.6. Динамика первичной заболеваемости детского населения хроническим вирусным гепатитом С в Северо-Кавказском федеральном округе

Из представленных на рисунке 10 данных следует, что в Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) заболеваемость детского населения ХГС в течение анализируемого периода была ниже показателей по РФ. Очень низкими показатели заболеваемости были в Республике Дагестан, а в Республике Ингушетия, Республике Северная Осетия-Алания, Чеченской Республике они были равны 0 в течение ряда лет (рисунок 9).

3.7. Динамика первичной заболеваемости детского населения хроническим вирусным гепатитом С в Приволжском федеральном округе

Показатели первичной заболеваемости ХГС детского населения Приволжского федерального округа (ПВФО) в течение анализируемого периода значительно не отличались от показателей по РФ. С 2006 года снижения роста заболеваемости не отмечено как в целом по ПВФО, так и в большинстве его регионов. Наиболее высокими показатели зарегистрированы в Республике Мордовия, Республике Татарстан,

Удмуртской Республике, Пермском крае, Нижегородской области. Наиболее низкие – в Республике Башкортостан, Пензенской и Саратовской областях. Практически во всех регионах ПВФО первичная заболеваемость ХГС детского населения была нестабильной и разнонаправленной (таблица 6).

3.8. Динамика первичной заболеваемости детского населения хроническим вирусным гепатитом С в Уральском федеральном округе

Из представленных на рисунке 12 данных следует, что в Уральском федеральном округе (УФО) показатели первичной заболеваемости детей ХГС в течение анализируемого периода были несколько выше, чем показатели по РФ. Наиболее высокой первичная заболеваемость ХГС была в Свердловской области, а также в Ханты-Мансийском автономном округе – Юрга и Ямало-Ненецком автономном округе. Наиболее низкой – в Курганской и Тюменской областях (рисунок 10).

3.9. Динамика первичной заболеваемости детского населения хроническим вирусным гепатитом С в Сибирском федеральном округе

Первичная заболеваемость ХГС детского населения в Сибирском федеральном округе (СФО) в течение анализируемого периода несколько превышала показатели по РФ, хотя в течение 2009-2013 гг. они были очень близкими. Однако ни в одном регионе СФО не было устойчивости показателей заболеваемости, которые колебались в диапазоне от 1,77 до 10,34 на 100 тыс. детского населения в Республике Хакасия, от 0 до 1,52 – в Республике Бурятия, где в течение ряда лет показатели были равны 0, от 0 до 2,32 в Республике Тыва, где также в течение ряда лет показатели были равны 0 (таблица 7).

3.10. Динамика первичной заболеваемости детского населения хроническим вирусным гепатитом С в Дальневосточном федеральном округе

Показатели первичной заболеваемости ХГС детского населения в Дальневосточном федеральном округе (ДВФО), в отличие от других федеральных округов, на протяжении анализируемого периода значительно превышали таковые по РФ. Наиболее высокой заболеваемость была в Чукотском автономном округе, Сахалинской области; наиболее низкой – в Амурской области и Камчатском крае.

Во всех регионах ДВФО имелись значительные колебания показателей заболеваемости в течение анализируемого периода (рисунок 11).

РЕЗЮМЕ

Анализ государственной статистики за 2003-2013 гг. по первичной заболеваемости детского населения ХГС свидетельствует об имеющейся тенденции к её снижению в Российской Федерации. В течение анализируемого периода показатели заболеваемости несколько снижались в период с 2003 по 2006 гг., однако, с 2007 по 2008 гг. эти показатели значимой тенденции к снижению не имели. С 2009 по 2013 гг. вновь определялась тенденция к снижению показателя заболеваемости, за данный временной промежуток у детей и подростков до 17 лет показатель заболеваемости снизился на 19,5%.

За период с 2003 по 2013 гг. на территории Российской Федерации зарегистрировано 13555 новых случаев (на 100000 тысяч населения) ХГС среди детей и подростков до 17 лет, что, учитывая количество детского населения в РФ, составляющее на первое января 2014 года 27 374 тысячи человек [9], что составляет 0,049% инфицированности детей.

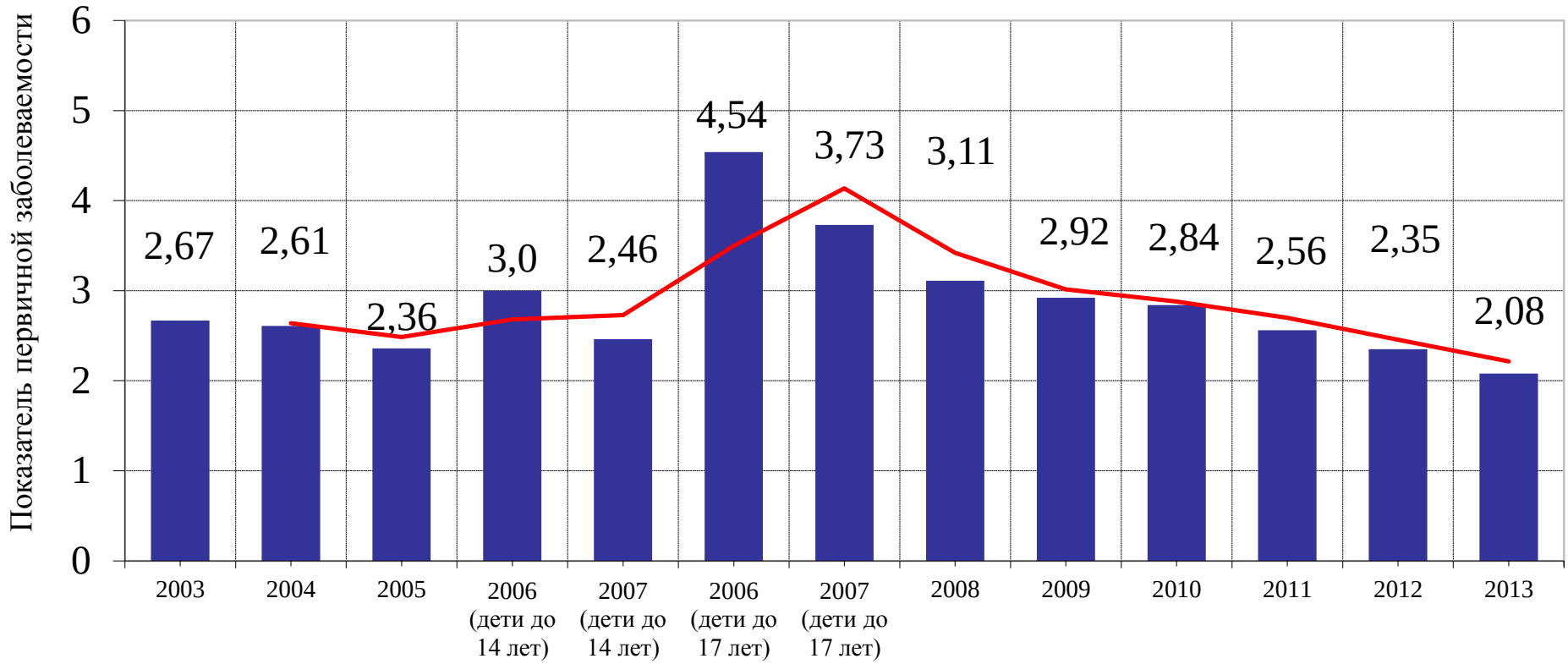


Рисунок 5 – Динамика первичной заболеваемости детей хроническим вирусным гепатитом С в Российской Федерации (на 100000 населения соответствующего возраста) (за период 2003-2007 гг. – дети до 14 лет, за период 2006-2013 гг. – дети до 17 лет).

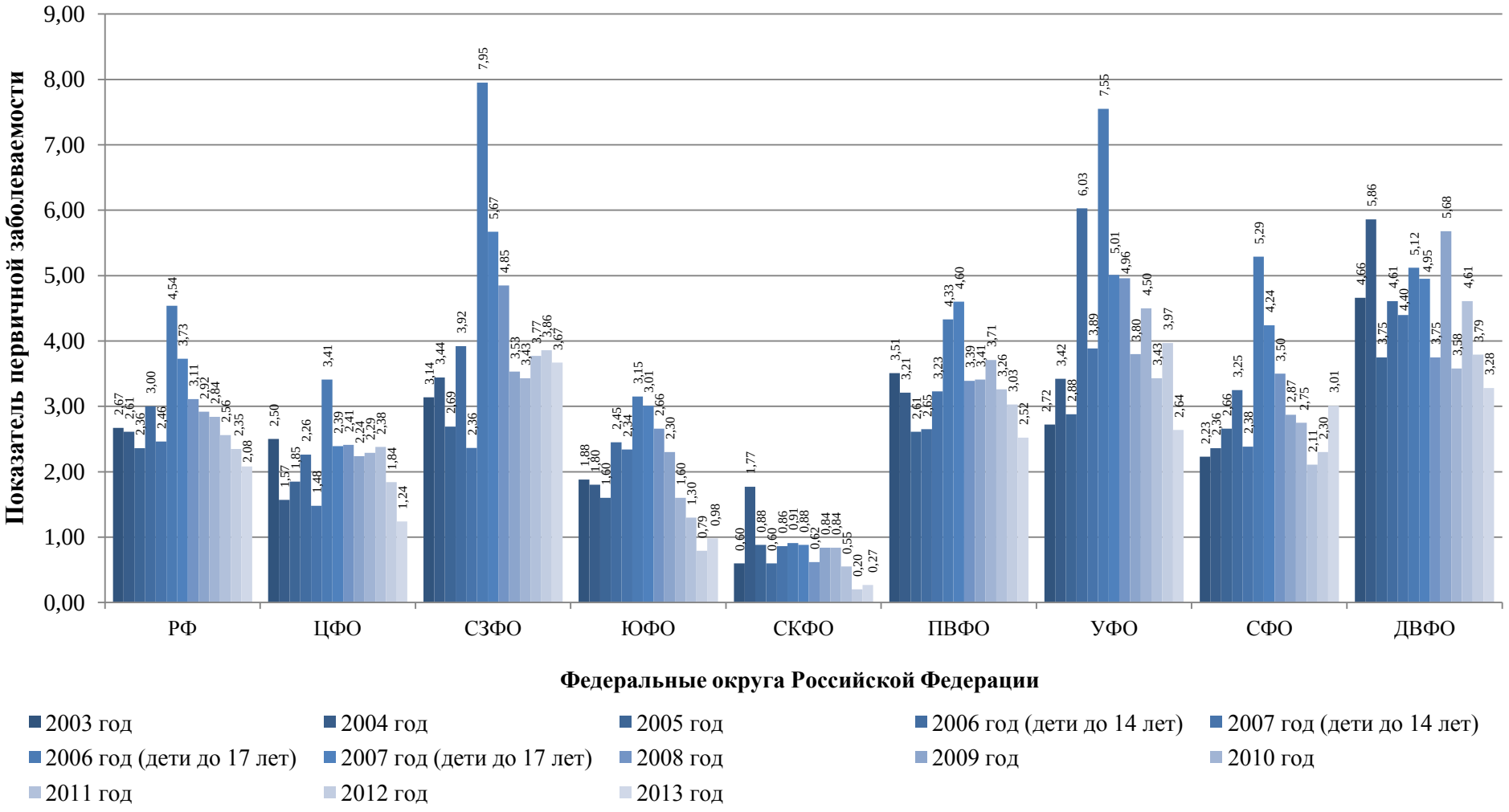


Рисунок 6 – Динамика первичной заболеваемости (на 100000 населения соответствующего возраста) хроническим вирусным гепатитом С детского населения в различных федеральных округах Российской Федерации (за период 2003-2007 гг. – дети до 14 лет, за период 2006-2013 гг. – дети до 17 лет).

Таблица 5 - Динамика первичной заболеваемости (на 100000 населения соответствующего возраста) хроническим вирусным гепатитом С детского населения в регионах Центрального федерального округа (за период 2003-2007 гг. – дети до 14 лет, за период 2006-2013 гг. – дети до 17 лет)

	2003 год	2004 год	2005 год	2006 год *	2007 год *	2006 год **	2007 год **	2008 год	2009 год	2010 год	2011 год	2012 год	2013 год
ЦФО	2,50	1,57	1,85	2,26	1,48	3,41	2,39	2,41	2,24	2,29	2,38	1,84	1,24
Белгородская обл.	5,95	0,87	2,26	2,34	1,93	5,93	4,35	1,86	1,52	1,53	1,13	0,38	1,12
Брянская обл.	0,45	1,39	2,92	1,52	1,07	3,05	0,80	1,66	1,28	0,87	0,44	0,00	0,00
Владимирская обл.	0,00	0,94	1,48	0,51	0,00	1,90	1,18	2,45	2,09	1,69	0,00	0,85	0,00
Воронежская обл.	0,57	1,50	1,26	0,98	0,00	1,45	0,00	1,32	0,54	0,83	1,08	1,89	1,35
Ивановская обл.	3,06	1,92	3,34	2,79	2,18	4,65	2,70	4,48	2,30	4,66	4,67	3,51	4,65
Калужская обл.	0,66	1,35	0,00	1,46	0,76	1,09	1,70	0,58	0,60	0,61	0,61	0,00	0,60
Костромская обл.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,54	0,80	0,00	0,00	0,85	0,00	0,00
Курская обл.	3,63	1,09	0,00	0,60	0,00	0,89	0,47	0,97	1,99	0,51	0,00	0,00	0,00
Липецкая обл.	7,13	3,37	1,17	3,04	3,15	5,47	5,21	4,88	3,00	10,64	10,93	7,95	4,45
Московская обл.	1,06	0,90	0,81	0,71	0,24	0,98	1,19	1,40	1,13	1,40	1,68	0,78	0,26
Орловская обл.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,90	0,00	1,34	0,00	0,00	0,00	0,00	0,75	0,00
Рязанская обл.	0,57	0,60	0,62	0,00	2,04	1,93	3,53	2,09	4,82	0,00	3,87	1,66	0,55
Смоленская обл.	1,92	1,37	1,44	2,25	5,52	3,86	5,81	6,05	4,99	5,09	3,20	2,56	1,92
Тамбовская обл.	0,55	0,00	2,46	1,93	4,76	1,44	6,53	6,30	4,89	3,91	1,14	0,00	0,58
Тверская обл.	0,46	0,49	2,53	4,72	2,18	5,07	2,03	1,68	0,43	0,88	0,45	0,00	0,00
Тульская обл.	18,35	2,30	3,37	6,50	3,13	6,35	3,91	4,05	2,50	2,54	7,28	5,15	1,29
Ярославская обл.	0,52	2,15	2,79	6,91	1,18	8,15	2,67	2,30	4,22	7,10	13,54	11,92	9,36
г.Москва	2,44	2,77	2,91	3,19	1,84	5,28	2,76	2,80	3,27	2,44	1,51	1,54	1,13

Примечание. * – дети до 14 лет (период с 2003-2007гг); ** – дети до 17 лет (период с 2006-2013гг).

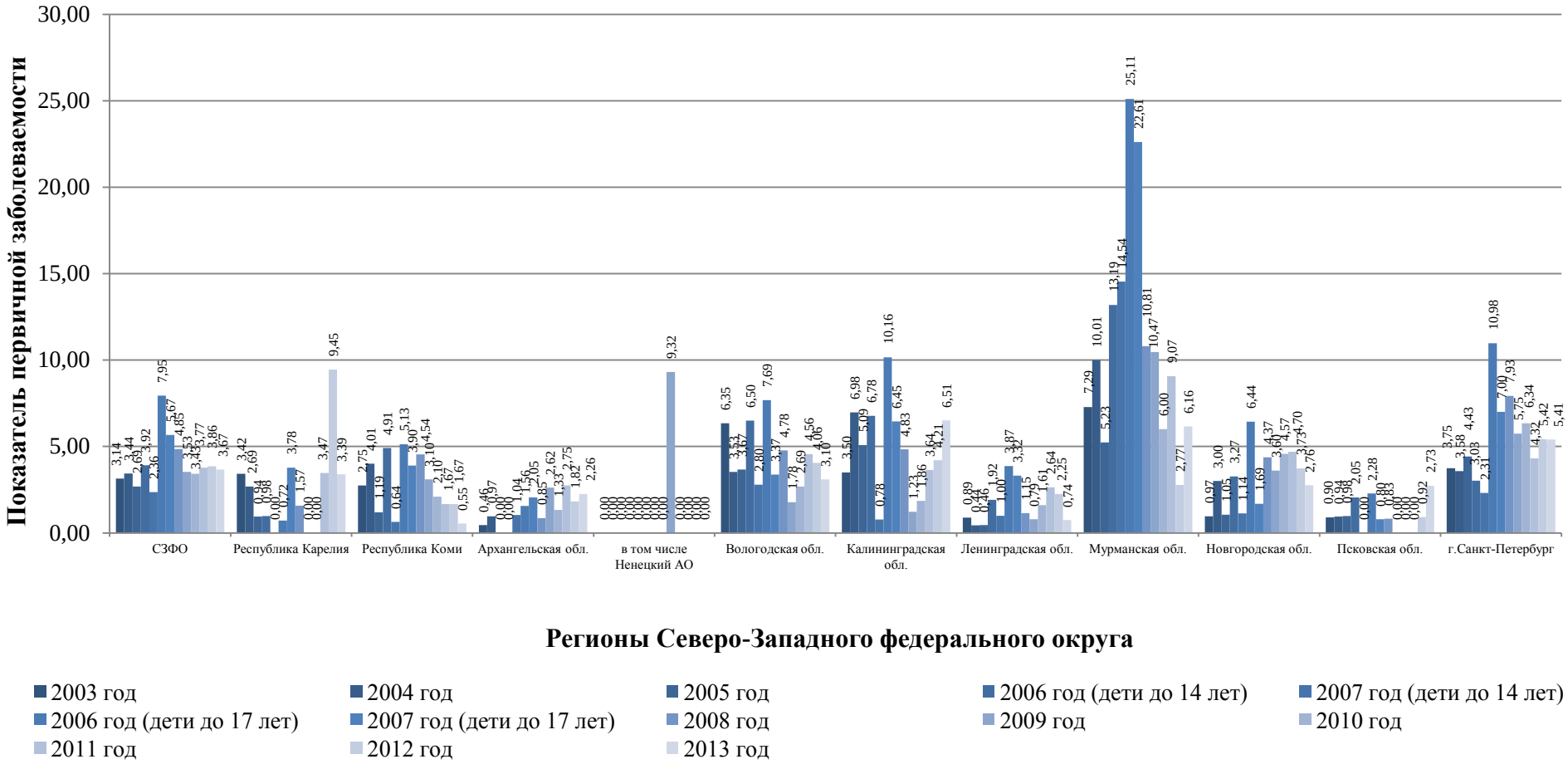


Рисунок 7 – Динамика первичной заболеваемости (на 100000 населения соответствующего возраста) хроническим вирусным гепатитом С детского населения в регионах Северо-Западного федерального округа (за период 2003-2007 гг. – дети до 14 лет, за период 2006-2013 гг. – дети до 17 лет).

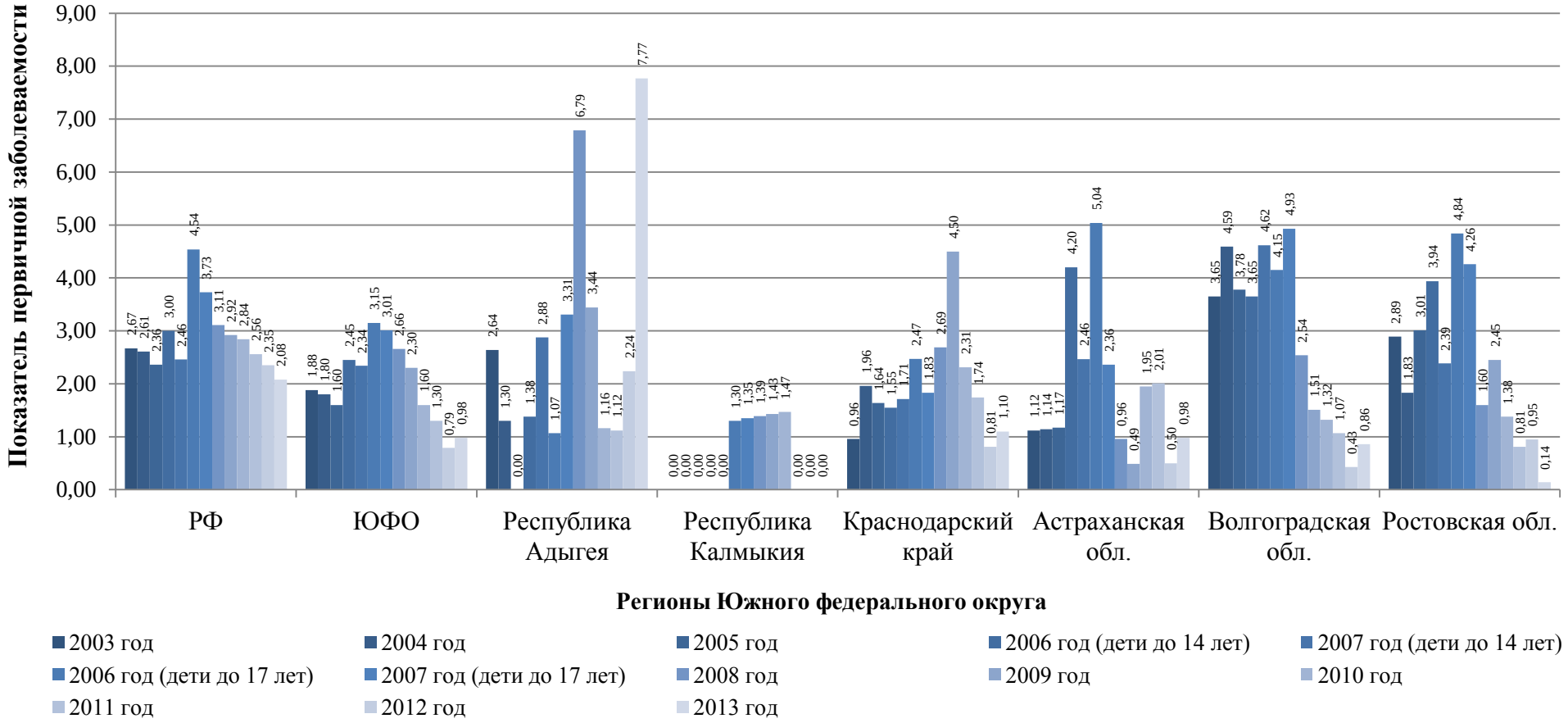


Рисунок 8 – Динамика первичной заболеваемости (на 100000 населения соответствующего возраста) хроническим вирусным гепатитом С детского населения в регионах Южного федерального округа (за период 2003-2007 гг. – дети до 14 лет, за период 2006-2013 гг. – дети до 17 лет).

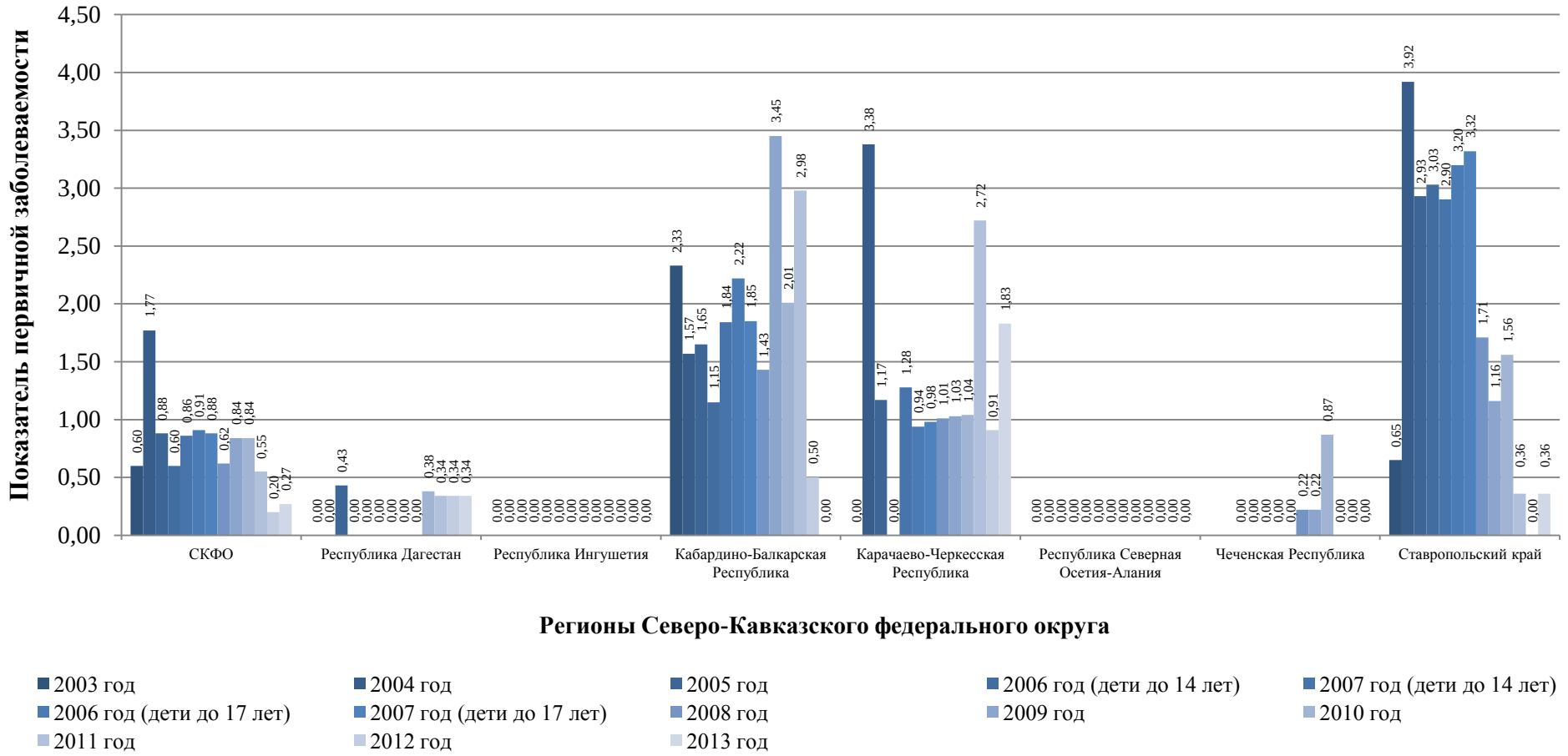


Рисунок 9 – Динамика первичной заболеваемости (на 100000 населения соответствующего возраста) хроническим вирусным гепатитом С детского населения в регионах Северо-Кавказского федерального округа (за период 2003-2007 гг. – дети до 14 лет, за период 2006-2013 гг. – дети до 17 лет).

Таблица 6 - Динамика первичной заболеваемости (на 100000 населения соответствующего возраста) хроническим вирусным гепатитом С детского населения в регионах Приволжского федерального округа (за период 2003-2007 гг. – дети до 14 лет, за период 2006-2013 гг. – дети до 17 лет)

	2003 год	2004 год	2005 год	2006 год *	2007 год *	2006 год **	2007 год **	2008 год	2009 год	2010 год	2011 год	2012 год	2013 год
ПФО	3,51	3,21	2,61	2,65	3,23	4,33	4,60	3,39	3,41	3,71	3,26	3,03	2,52
Республика Башкортостан	1,17	1,84	0,96	0,29	0,60	0,54	0,67	0,69	0,12	0,60	0,83	0,59	0,82
Республика Марий Эл	0,00	1,63	2,57	1,79	3,75	1,31	3,45	3,60	3,71	6,05	4,57	2,27	2,25
Республика Мордовия	3,58	2,98	1,58	7,45	7,91	6,73	8,38	4,05	3,51	1,44	2,16	2,18	2,20
Республика Татарстан	3,89	3,95	2,38	3,79	3,27	7,43	5,42	4,55	5,35	5,98	4,14	3,02	2,00
Удмуртская Республика	9,23	5,50	8,77	3,54	3,26	5,34	6,17	2,23	3,25	4,26	3,63	1,96	2,57
Чувашская Республика	2,96	5,74	1,85	2,42	2,54	3,95	4,51	1,95	0,80	2,87	4,60	0,83	3,31
Пермский край	4,16	3,83	5,28	5,90	4,91	9,78	9,28	4,42	5,25	4,35	7,19	3,27	4,73
Кировская область	1,30	1,79	0,94	0,49	1,55	3,28	2,67	3,18	4,10	2,51	0,00	1,30	0,43
Нижегородская область	5,46	5,03	3,36	5,44	7,67	7,63	8,30	6,84	5,38	7,63	5,88	7,69	5,45
Оренбургская область	1,80	1,85	0,28	1,14	2,09	3,23	3,60	5,34	4,52	3,38	1,74	2,97	1,47
Пензенская область	0,00	0,48	0,00	0,00	0,55	0,00	0,81	0,85	0,44	2,23	0,88	0,89	1,78
Самарская область	7,19	4,00	4,36	2,47	5,54	3,55	5,77	3,24	3,48	4,79	3,90	6,30	2,94
Саратовская область	0,24	0,25	0,26	0,27	0,00	1,21	1,47	1,31	2,46	0,91	1,85	3,46	0,69
Ульяновская область	7,13	6,62	4,01	2,64	2,82	2,70	4,08	5,15	4,91	3,21	1,87	0,47	1,88

Примечание. * – дети до 14 лет (период с 2003-2007гг); ** – дети до 17 лет (период с 2006-2013гг).

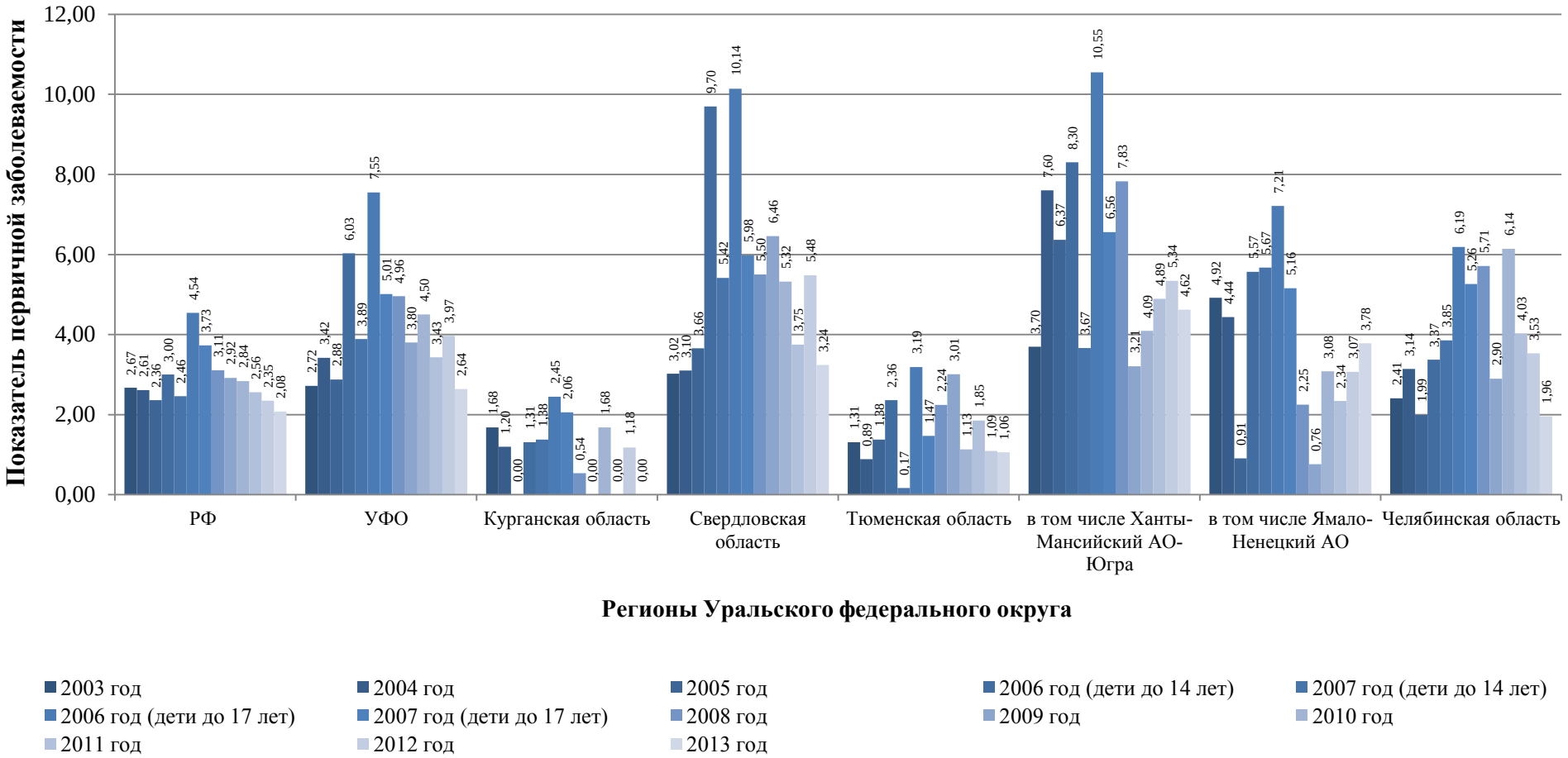


Рисунок 10 – Динамика первичной заболеваемости (на 100000 населения соответствующего возраста) хроническим вирусным гепатитом С детского населения в регионах Уральского федерального округа (за период 2003-2007 гг. – дети до 14 лет, за период 2006-2013 гг. – дети до 17 лет).

Таблица 7 - Динамика первичной заболеваемости (на 100000 населения соответствующего возраста) хроническим вирусным гепатитом С детского населения в регионах Сибирского федерального округа (за период 2003-2007 гг. – дети до 14 лет, за период 2006-2013 гг. – дети до 17 лет)

	2003 год	2004 год	2005 год	2006 год *	2007 год *	2006 год **	2007 год **	2008 год	2009 год	2010 год	2011 год	2012 год	2013 год
СФО	2,23	2,36	2,66	3,25	2,38	5,29	4,24	3,50	2,87	2,75	2,11	2,30	3,01
Республика Алтай	2,09	0,00	2,19	2,21	0,00	3,44	0,00	0,00	1,77	0,00	0,00	0,00	0,00
Республика Бурятия	0,00	1,52	0,00	0,00	0,00	0,00	0,42	0,44	0,00	0,44	2,19	0,43	0,00
Республика Тыва	0,00	0,00	2,32	0,00	0,00	0,00	0,00	1,93	0,00	1,93	1,91	0,94	0,00
Республика Хакасия	4,97	7,17	4,25	6,57	7,92	9,13	10,34	1,77	1,79	1,80	0,90	2,66	0,00
Алтайский край	0,73	0,73	0,51	1,83	1,90	2,77	3,72	1,71	2,18	1,97	1,56	1,77	2,84
Забайкальский край	1,36	2,81	3,40	6,50	3,30	6,50	5,27	8,57	4,54	1,91	1,95	2,72	4,63
Красноярский край	3,82	2,02	1,26	2,83	2,65	3,85	4,83	6,54	3,69	2,67	2,37	2,35	3,56
Иркутская область	2,18	0,45	1,88	1,21	0,70	3,67	1,53	0,91	2,41	1,49	0,19	0,58	1,14
Кемеровская область	0,86	2,17	2,25	3,46	1,89	8,92	4,52	3,88	4,30	5,24	2,25	3,35	3,49
Новосибирская область	2,65	2,47	4,35	4,21	2,70	6,34	5,53	2,31	2,98	3,41	3,68	4,93	3,76
Омская область	4,23	5,85	7,64	5,39	5,28	6,91	6,45	5,12	1,57	2,38	1,36	1,08	4,57
Томская область	3,60	5,49	3,79	6,48	1,99	7,84	3,55	4,16	5,26	6,32	6,56	4,01	6,42

Примечание. * – дети до 14 лет (период с 2003-2007гг); ** – дети до 17 лет (период с 2006-2013гг).

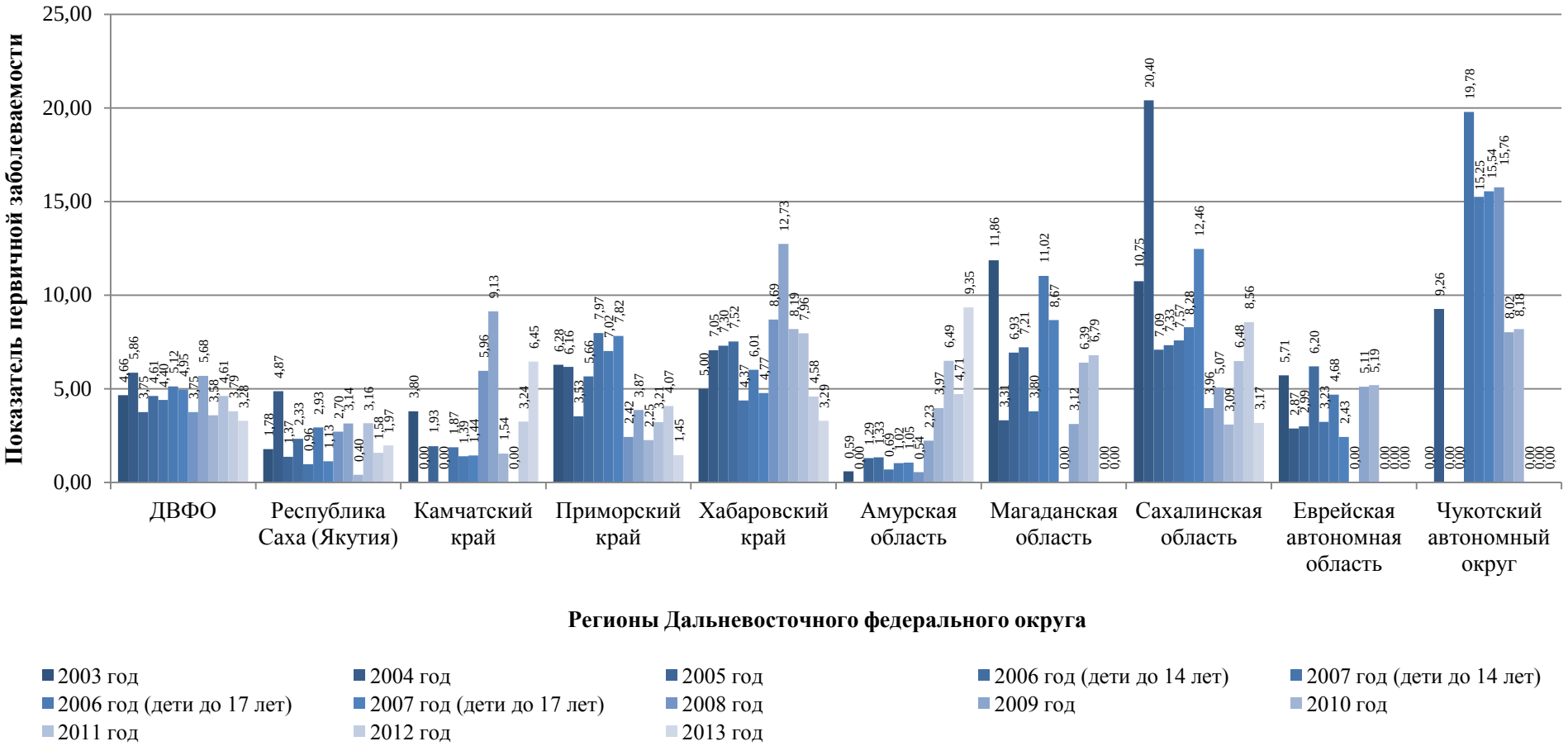


Рисунок 11 – Динамика первичной заболеваемости (на 100000 населения соответствующего возраста) хроническим вирусным гепатитом С детского населения в регионах Дальневосточного федерального округа (за период 2003-2007 гг. – дети до 14 лет, за период 2006-2013 гг. – дети до 17 лет).

ГЛАВА IV. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ

4.1. Пути инфицирования вирусом гепатита С и причины проведения обследования с целью выявления HCV инфекции

4.1.1. Возможные пути инфицирования вирусом гепатита С наблюдаемых детей

У 88 пациентов из 148 (63,5%) наиболее вероятным был вертикальный путь инфицирования, т.к. у матерей этих детей хронический гепатит С диагностирован до и во время беременности (рисунок 12). Указания на переливание крови и/или её компонентов в анамнезе были у 26 из 148 детей (17,5%). Возможное инфицирование HCV во время проведения медицинских манипуляций определялось у 12 пациентов (8,1%), при употреблении наркотических средств внутривенно инфицирован 1 ребенок (0,7%). У 10,2% детей (n=15) путь инфицирования неизвестен.

4.1.2. Причины проведения обследования с целью выявления HCV инфекции

Анализ причин проведения обследования на предмет выявления HCV инфекции у наблюдаемых детей показал следующее. У 25 детей (16,8% случаев) ХГС диагностирован при обследовании перед плановым хирургическим лечением по поводу сопутствующих заболеваний.

Клинические симптомы, приведшие к проведению обследования на HCV инфекцию, отмечались у 23 детей (15,5%). Среди клинических симптомов у 6 из 23 детей (26,0%) имело место увеличение печени, а у 4 пациентов (17,4%) – гепатоспленомегалия.

У 38 из 148 пациентов (25,6%) при обследовании определялось повышение уровня сывороточных трансаминаз.



Рисунок 12 – Частота встречаемости различных причин, приведших к обследованию с целью исключения HCV инфекции.

Таким образом, активное обследование на предмет обнаружения HCV инфекции у наблюдаемых пациентов выявлено лишь в 34,3% – это дети, которым проводилось обследование перед плановым хирургическим лечением – 16,8% случаев (n=25) и дети, в анамнезе у которых имело место переливание крови и/или её компонентов (n=26) 17,5%.

4.2. Клинические проявления хронического вирусного гепатита С у наблюдаемых детей

При анализе клинических проявлений ХГС у детей установлено, что ведущим является синдром неспецифической хронической интоксикации, который встречался у 130 из 148 (87,8%) детей. Диспепсический синдром диагностировался у 61 из 148 (41,2%). Геморрагический синдром был зарегистрирован у 15 из 148 детей (таблица 8).

Таблица 8 - Частота встречаемости различных синдромов и симптомов при хроническом гепатите С у наблюдаемых детей

Синдромы	Частота встречаемости абс.(%)	Симптомы	Частота встречаемости абс.(%)
Синдром хронической неспецифической интоксикации	130 (87,8%)	– Эмоциональная лабильность	77 (59,2%)
		– Частые головные боли	27 (20,7%)
		– Раздражительность	47 (36,1%)
		– Астенизация	84 (64,6%)
Диспепсический синдром	61 (41,2%)	– Тошнота	17 (27,8%)
		– Чувство тяжести (дискомфорта) в эпигастральной области	36 (59,0%)
		– Чувство дискомфорта (тяжести) в правом подреберье	24 (39,3%)
		– Снижение аппетита	20 (32,7%)
		– Склонность к запорам	23 (37,7%)
Геморрагический синдром	15 (10,1%)	– Склонность к кожным геморрагиям	3 (20,0%)
		– Носовые кровотечения	12 (80,0%)

Из представленных в таблице 8 данных следует, что при синдроме хронической интоксикации чаще встречались такие симптомы как эмоциональная лабильность, астенизация, реже наблюдались раздражительность и эпизодические головные боли.

Диспепсический синдром сопровождался снижением аппетита, чувством тяжести (дискомфорта) в правом подреберье и эпигастральной области, склонностью к запорам.

Геморрагический синдром наблюдался у 15 из 148 (10,1%) детей и сопровождался преимущественно рецидивирующими носовыми кровотечениями (n=12), реже (n=3) – склонностью к кожным геморрагиям. У детей с проявлениями геморрагического синдрома в виде кожных геморрагий в последующем был верифицирован цирроз печени.

При клиническом осмотре у 5 из 148 (3,4%) пациентов при глубокой пальпации определялась болезненность в правом подреберье, что могло свидетельствовать о наличии дисфункции билиарного тракта, которая в последующем была верифицирована при УЗИ органов брюшной полости.

Из представленных данных можно заключить, что клинические проявления ХГС у детей и подростков характеризуются преобладанием синдрома хронической неспецифической интоксикации, диспепсии и в единичных случаях, при подтверждённом циррозе печени, геморрагическими проявлениями.

4.3. Особенности биохимических показателей крови у детей при хроническом гепатите С

Анализ исследования биохимических показателей крови у детей при ХГС показал, что повышение цитолитической активности определялось в 38 случаях из 148 (25,6%). При этом повышение уровня АЛТ в 1,5-2 раза выше верхней границы нормы (ВГН), что расценивалось как незначительная

цитолитическая активность, выявлено у 33 из 148 наблюдаемых детей (22,2%). Повышение АЛТ в диапазоне от 3 до 5 норм, что расценивалось как умеренная цитолитическая активность, отмечалось у 5 из 148 детей (3,4%). Увеличение уровня АЛТ в 5 раз и более не было зарегистрировано ни в одном случае.

Повышение уровня АСТ в 1,5-2 раза выше верхней границы нормы выявлено у 29 из 148 наблюдаемых детей (19,5%). Повышение АСТ до уровня 3 верхних границы нормы и выше не было выявлено ни в одном случае.

Другие биохимические показатели крови, исследования которых проводились у наблюдаемых пациентов, находились в пределах референсных значений возрастной нормы.

Таким образом, биохимическая активность ХГС у детей характеризуется незначительным повышением цитолитической активности у 25,6% пациентов, при этом в 22,2% случаев она характеризуется как незначительная, и в 3,4% случаев – как умеренная.

4.4. Влияние хронических герпесвирусных инфекций на течение хронического гепатита С у детей

4.4.1. Частота встречаемости герпесвирусных инфекций у детей с хроническим гепатитом С

Анализ частоты встречаемости хронических герпесвирусных инфекций у детей с ХГС показал, что они выявляются у 90 из 107 пациентов (84,1%). При этом активные хронические герпесвирусные инфекции обнаружены у 59 из 107 (55,1%) пациентов. В структуре активных хронических герпесвирусных инфекций наиболее часто встречались EBV-инфекция (47,5%), HHV6-инфекция (28,8%) и HSV1-2 (15,2%), CMV-инфекция обнаруживалась в 8,5% случаев.

В 29 случаях из 59 (49,1%) выявлены хронические активные моно-герпесвирусные инфекции (рисунок 13-14). В структуре моно-герпесвирусных инфекций преобладали EBV-инфекция (7 случаев из 29 - 24,1%), HHV6-инфекция (8 случаев из 29 – 27,6%) и HSV1-2 инфекция (12 из 29 – 41,4%), CMV-инфекция встречалась в 6,8% случаев.

В 30 случаях из 59 (50,9%) обнаружены активные микст-герпесвирусные инфекции (рисунок 13, 15). В структуре микст-герпесвирусных инфекций преобладало сочетание герпесвирусов EBV+HHV6 (60,0%), реже встречалось сочетание EBV+HSV1-2 (30,0%) и EBV+CMV (10,0%).

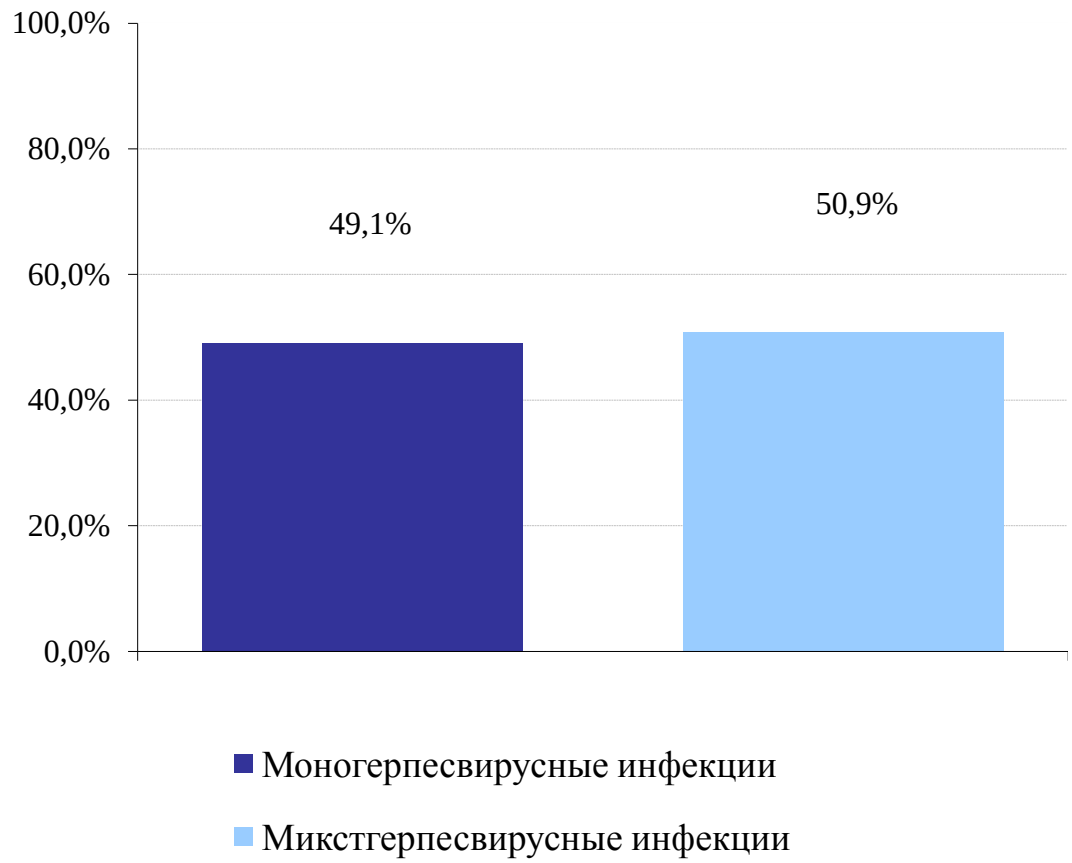


Рисунок 13 - Частота встречаемости моно- и микст-герпесвирусных инфекций в структуре активных хронических герпесвирусных инфекций.

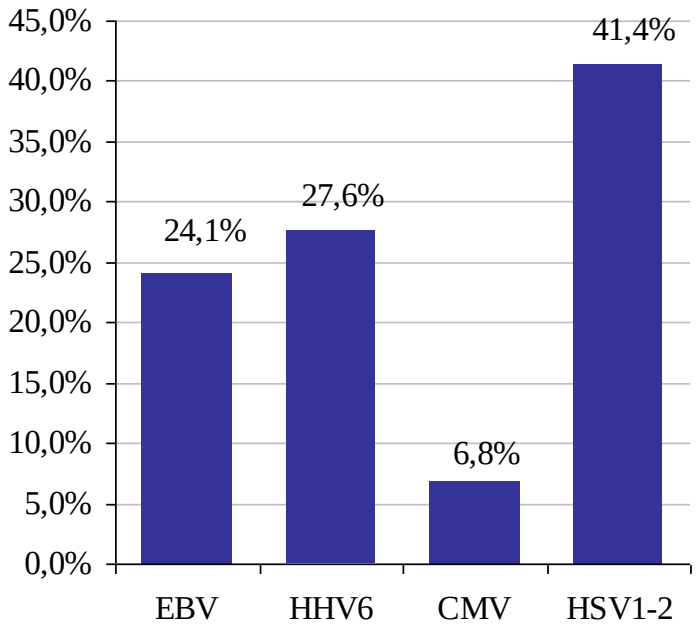


Рисунок 14 - Структура активных хронических моно-герпесвирусных инфекций у детей с хроническим гепатитом С.

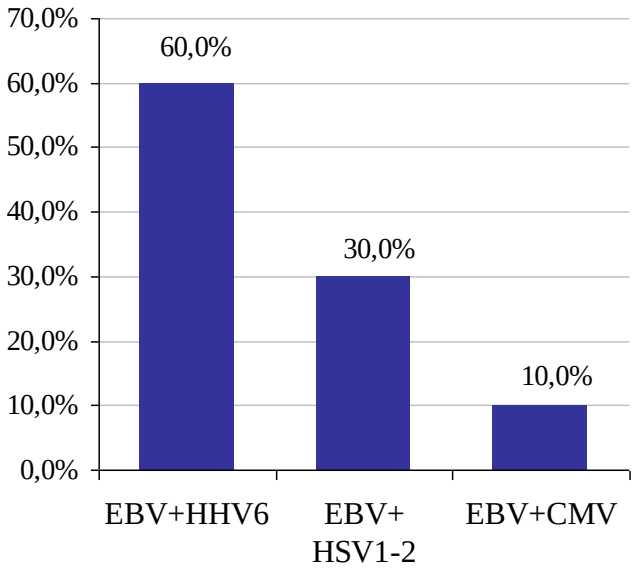


Рисунок 15 - Структура активных хронических микст-герпесвирусных инфекций у детей с хроническим гепатитом С.

Проведенное исследование показало, что частота встречаемости хронических активных герпесвирусных инфекций у детей с ХГС, которые могут влиять на течение заболевания, достигает 55,1% [6].

4.4.2. Выраженность цитолитического и холестатического синдромов у детей с хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от присутствия хронических активных герпесвирусных инфекций

Анализ выраженности цитолитической активности у детей с ХГС в зависимости от присутствия активных хронических герпесвирусных инфекций показал, что наиболее высокими уровни АЛТ и АСТ были при наличии активной EBV- инфекции в сравнении с детьми, у которых активная хроническая EBV инфекция не обнаружена (АЛТ 146,8±28,3 Ед/л против 68,4±5,4 Ед/л, АСТ 134,0±14,6 Ед/л против 52,4±14,5 Ед/л ($p<0,05$) и активной хронической HHV6-инфекции (АЛТ 121,8±26,1 Ед/л против 61,4±5,4 Ед/л, АСТ 118,7±24,3 Ед/л против 46,3±9,6 Ед/л ($p<0,05$).

Показатели, характеризующие синдром холестаза, находились в пределах референсных значений возрастной нормы. Однако сравнительный анализ показал, что у детей с активной хронической HSV1-2 инфекцией показатели ГГТП и ЩФ были более высокие, чем у пациентов, не имеющих этой инфекции, и составляли: ГГТП 29,3±5,2 против 12,1±1,9 Ед/л ($p<0,05$); ЩФ 272,0±19,1 против 209,0±18,8 Ед/л; ($p<0,05$).

Из представленных данных следует, что активные хронические герпесвирусные инфекции неблагоприятно влияют на течение ХГС у детей, обуславливая более выраженную цитолитическую активность при активной хронической EBV и HHV6-инфекции. Достоверно более высокие показатели ГГТП и ЩФ при референсных значениях возрастной нормы отмечаются у детей с активной инфекцией HSV1-2.

4.5. Ультразвуковые изменения органов брюшной полости у детей с хроническим вирусным гепатитом С

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости увеличение печени наблюдалось у 10 из 148 (6,7%) обследуемых

детей. Увеличение селезенки - у 4 из 148 пациентов (2,7%). Признаки дисфункции билиарного тракта, характеризующиеся изменением размеров желчного пузыря, нарушением его моторики, наличием его деформации и изменением толщины его стенок, были диагностированы у 90 из 148 (60,8%) обследуемых детей (таблица 9).

Из представленных данных следует, что с помощью УЗИ органов брюшной полости у всех пациентов выявляются диффузные изменения паренхимы печени, а ХГС у детей в 60,8% случаев сопровождается дисфункцией билиарного тракта. Увеличение размеров печени определяется в 6,7% случаев, селезёнки – в 2,7%. У 26,3% пациентов определялось увеличение лимфатических узлов в области ворот печени.

В 2,0% случаев выявляется незначительное (менее 10,0% от верхней границы нормы) расширение селезёночной вены и наличие множественных внутриорганных ветвей селезеночной вены и гиперэхогенность её стенок.

Таблица 9 - Частота встречаемости изменений органов брюшной полости у детей с ХГС, визуализируемых при ультразвуковом исследовании

Признаки		Частота встречаемости абс.(%)
1		2
Дисфункция билиарного тракта на фоне деформации желчного пузыря у 90 из 148 (60,8%) пациентов	– Перегиб ЖП в области шейки	48 (53,3%)
	– Перегиб ЖП в области дна	38 (42,2%)
	– Утолщение стенок ЖП	24 (26,6%)
Увеличение размеров печени у 10 из 148 (6,7%) пациентов	– До 2,0 см. от верхней границы возрастной нормы	7 (70,0%)
	– От 2,0 до 5,0 см. от верхней границы возрастной нормы	3 (30,0%)
Диффузные изменения паренхимы печени		148 (100,0%)
Присутствие узлов регенерации в печени		3 из 148 (2,0%)
Расширение воротной вены у 3 из 148 (2,0%) пациентов	– Менее 10,0% от верхней границы возрастной нормы	2 (66,7%)

	– 10,0% и более от верхней границы возрастной нормы	1 (33,3%)
1		2
Увеличение поджелудочной железы (ПЖ) у 4 из 148 (2,7%) пациентов	– Головка	2 (50,0%)
	– Тело	0 (0,0%)
	– Хвост	2 (50,0%)
Увеличение размеров селезенки у 4 из 148 (2,7%) пациентов	– До 2,0 см больше верхней границы возрастной нормы	3 (75,0%)
	– От 2,0 до 5,0 см больше верхней границы возрастной нормы	1 (25,0%)
Расширение селезеночной вены у 3 из 148 (2,0%) пациентов	– Менее 10,0% от верхней границы возрастной нормы	3 (100,0%)
	– 10,0% и более от верхней границы возрастной нормы	0 (0,0%)
Наличие множественных внутриорганных ветвей селезеночной вены и гиперэхогенность её стенок		3 из 148 (2,0%)
Увеличение лимфатических узлов в области ворот печени		39 из 148 (26,3%)

4.6. Эндоскопически визуализируемые изменения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей с хроническим вирусным гепатитом С

Анализ данных эндоскопически визуализируемых изменений верхнего отдела пищеварительного тракта при проведении ФЭГДС показал, что у 29 детей из 40 (72,5%) обнаруживались изменения слизистой оболочки (рисунок 16).

Эндоскопически визуализируемые признаки хронического гастрита выявлялись у 20 детей (69,0%), хронического дуоденита - у 9 детей (31,0%).



Рисунок 16 – Частота встречаемости патологии верхнего отдела ЖКТ у детей с ХГС.

При этом у 18 из 29 больных (62,0%) выявлялись гиперемия и отечность слизистой оболочки нижней трети пищевода, что свидетельствовало о наличии эзофагита и обусловливало необходимость проведения обследования с целью исключения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Варикозное расширение вен пищевода 1 степени [26, 27] обнаруживалось у 3 из 40 детей (7,5%), у которых в последующем был верифицирован цирроз печени.

У 11 из 40 обследованных детей (27,5%) не было выявлено эндоскопически визуализируемых изменений слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта.

Из представленных данных следует, что ХГС у наблюдаемых детей в 72,5% случаев сопровождается воспалительными изменениями слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта, что обуславливает целесообразность проведения ФЭГДС при ХГС у детей с целью их выявления и последующей коррекцией терапии.

4.7. Степень нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с хроническим вирусным гепатитом С

Анализ данных морфологического исследования ткани печени и данных фиброэластометрии показал, что, независимо от показателей фиброэластометрии, во всех препаратах определялся фиброз портальных трактов, фолликулоподобный характер инфильтрата, вакуолизация ядер гепатоцитов перипортальной зоны (таблица 10). Гепатоциты были обычных размеров и формы. Отмечалась мелкозернистость цитоплазмы гепатоцитов, выявлялось набухание купферовских клеток. В единичных синусоидах определялись лимфоциты.

У детей, данные фиброэластометрии которых соответствовали F_0–F_1 по Metavir, по данным морфологического исследования выявлялись умеренно выраженные признаки воспаления, характеризующиеся умеренной воспалительной лимфогистиоцитарной инфильтрацией портальных трактов, в единичных синусоидах определялись лимфоциты. Во всех препаратах определялась микро- и макровезикулярная жировая дистрофия гепатоцитов и слабо выраженный анизокариоз, выявлялись немногочисленные двуядерные гепатоциты.

В 8,0% препаратов определялись слабовыраженные ступенчатые некрозы. В 50,0% препаратов выявлялось небольшое количество ацидофильных сморщенных гепатоцитов. Эти показатели характеризуют клеточную гибель, которая может быть обусловлена некрозом или апоптозом.

Во всех препаратах выявлялись неполные порто-портальные септы, слабовыраженный перигепатоцеллюлярный фиброз в центральных отделах дольки, умеренный фиброз портальных трактов. Определялось также расширение желчных протоков в 10,0–35,0% от общего количества

портальных трактов в препарате. Балочное строение долек было сохранено во всех препаратах.

Таким образом, при ХГС у детей с отсутствием данных за фиброз печени по данным фиброэластометрии, данные морфологического исследования биоптатов печени показывают имеющийся минимальный фиброз.

У детей, данные фиброэластометрии которых соответствовали F_2 по Metavir, по данным морфологического исследования выявлялись умеренно выраженные признаки воспаления, характеризующиеся воспалительной лимфогистиоцитарной инфильтрацией портальных трактов, в единичных синусоидах определялись лимфоциты, расположенные цепочкой (как при F_3–F_4 по Metavir). Определялась макровезикулярная жировая дистрофия гепатоцитов (как при F_3–F_4 по Metavir), выявлялись немногочисленные двуядерные гепатоциты, единичные гепатоциты содержали три ядра. Во всех препаратах определялись единичные неполные порто-портальные септы, умеренный перигепатоцеллюлярный фиброз вокруг стенок центральных вен, умеренный фиброз портальных трактов. Определялись пролиферирующие гепатоциты. Балочное строение долек было сохранено.

Таблица 10 - Патологические процессы, обнаруживаемые при морфологическом исследовании ткани печени при ХГС у детей (воспаление, дистрофия, клеточная гибель, фиброз, цирроз)

Гистологический признак	Фиброэластометрия (Metavir)				
	F0 n=27	F1 n=16	F2 n=5	F3 n=2	F4 n=3
1	2	3	4	5	6
Лимфоциты в единичных синусоидах	+	+	–	–	–
Лимфоциты в синусоидах расположенные цепочкой	–	–	–	+	+
Фолликулоподобный характер инфильтрата	+	+	+	+	+
Пролиферирующие гепатоциты	–	–	+	+	+

1	2	3	4	5	6
Расширение желчных протоков в единичных портальных трактах	+	+	–	+	+
Гепатоциты обычных размеров и формы	+	+	+	+	+
Мелкозернистая цитоплазма гепатоцитов	+	+	+	+	+
Небольшое количество ацидофильных сморщенных гепатоцитов.	+	+	–	–	–
Единичные гепатоциты в состоянии ацидофильной дегенерации	–	–	–	+	+
Слабо выраженный анизокариоз	+	+	–	–	–
Немногочисленные двуядерные гепатоциты	+	+	–	–	–
Единичные гепатоциты, содержание три ядра	–	–	+	–	–
Микро- и макровезикулярная жировая дистрофия гепатоцитов	+	+	–	–	–
Макровезикулярная жировая дистрофия гепатоцитов	–	–	+	–	–
Набухание купферовских клеток	+	+	+	+	+
Слабовыраженные ступенчатые некрозы	+	+	–	–	–
Умеренный фиброз портальных трактов	+	+	+	+	–
Выраженный фиброз портальных трактов	–	–	–	–	+
Слабовыраженный перигепатоцеллюлярный фиброз	+	+	–	–	–
Умеренный перигепатоцеллюлярный очаговый фиброз	–	–	+	+	+
Единичные неполные порто-портальные септы	+	+	+	–	–
Множественные неполные порто-портальные и порто-центральные септы	–	–	–	+	+

1	2	3	4	5	6
Балочное строение долек сохранено	+	+	+	–	–
Невыраженное нарушение балочного строения долек	–	–	–	+	+

Примечание. «+» - наличие данного признака во всех случаях. «-» - отсутствие данного признака во всех случаях.

У детей, данные фиброэластометрии которых соответствовали F_3–F_4 по Metavir, по данным морфологического исследования выявлялись выраженные признаки воспаления, характеризующиеся воспалительной лимфогистиоцитарной инфильтрацией портальных трактов, в единичных синусоидах определялись лимфоциты, расположенные цепочкой.

Во всех случаях определялась макровезикулярная жировая дистрофия гепатоцитов. В 50,0% препаратов выявлялись единичные гепатоциты в состоянии ацидофильной дегенерации. Ступенчатых некрозов не определялось ни в одном случае, но выявлялись пролиферирующие гепатоциты.

Во всех препаратах обнаруживались множественные неполные порто-портальные и порто-центральные септы, умеренный перигепатоцеллюлярный очаговый фиброз, умеренный и выраженный фиброз портальных трактов. В 25,0% препаратов определялось расширение желчных протоков и пролиферирующие гепатоциты. Присутствовало невыраженное нарушение балочного строения долек.

На рисунках 17-18 представлены данные частоты встречаемости различных степеней выраженности фиброза печени, определяемого по данным морфологического исследования ткани печени (рисунок 17) и фиброэластометрии (рисунок 18). Из представленных данных следует, что при использовании различных методов исследования имеются значительные различия в частоте выявляемости F0 (5,7% при морфологическом исследовании против 47,2% при фиброэластометрии; $p<0,001$). Фиброз F1

в 56,6% случаев определялся при морфологическом исследовании против 32,1% случаев при фиброэластометрии (p<0,01), F2 – 28,3% случаев при морфологическом исследовании против 11,3% при фиброэластометрии (p<0,01). Выявление F3 достоверных различий в частоте определения при морфологическом исследовании и проведении фиброэластометрии не имело (9,4% против 3,8% случаев, p>0,05).

Таким образом, при ХГС у детей с выраженным фиброзом печени по показателям фиброэластометрии (F_3–F_4 по Metavir), данные морфологического исследования ткани печени подтверждают выраженный фиброз, соответствующий данным фиброэластометрии. Это может свидетельствовать о том, что фиброз F3-F4, выявленный при фиброэластометрии, не требует для уточнения степени его выраженности с помощью морфологического исследования.

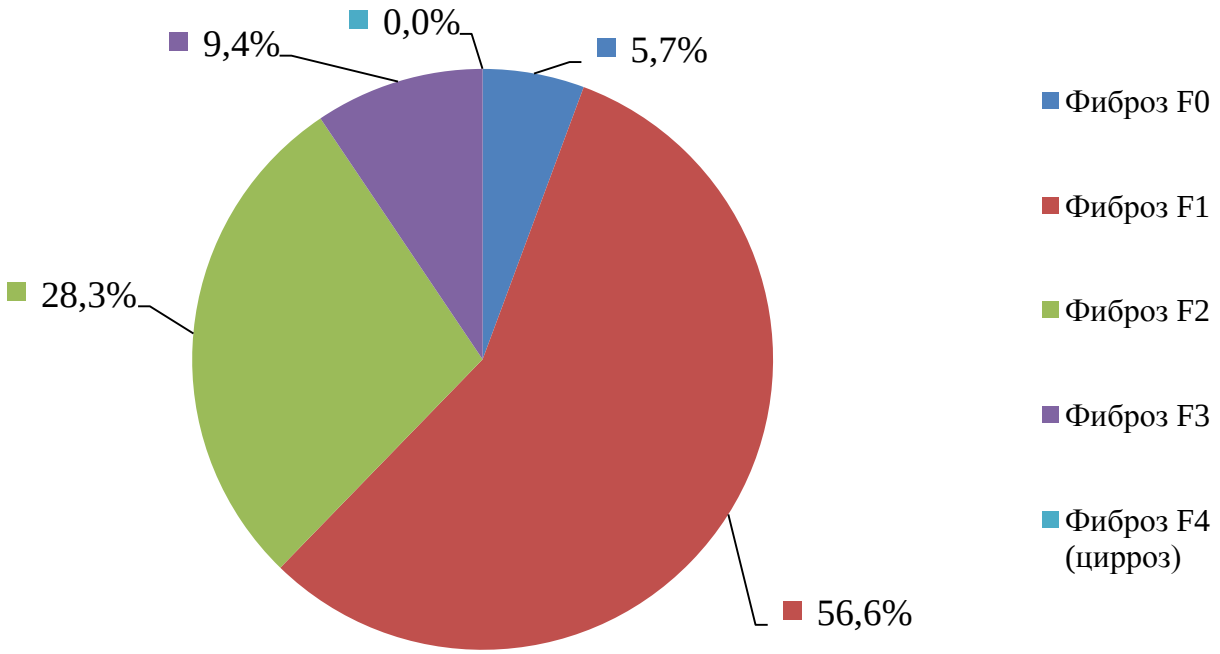


Рисунок 17 - Стадии фиброза печени при хроническом гепатите С у детей, диагностированные по данным морфологического исследования ткани печени (n=53).

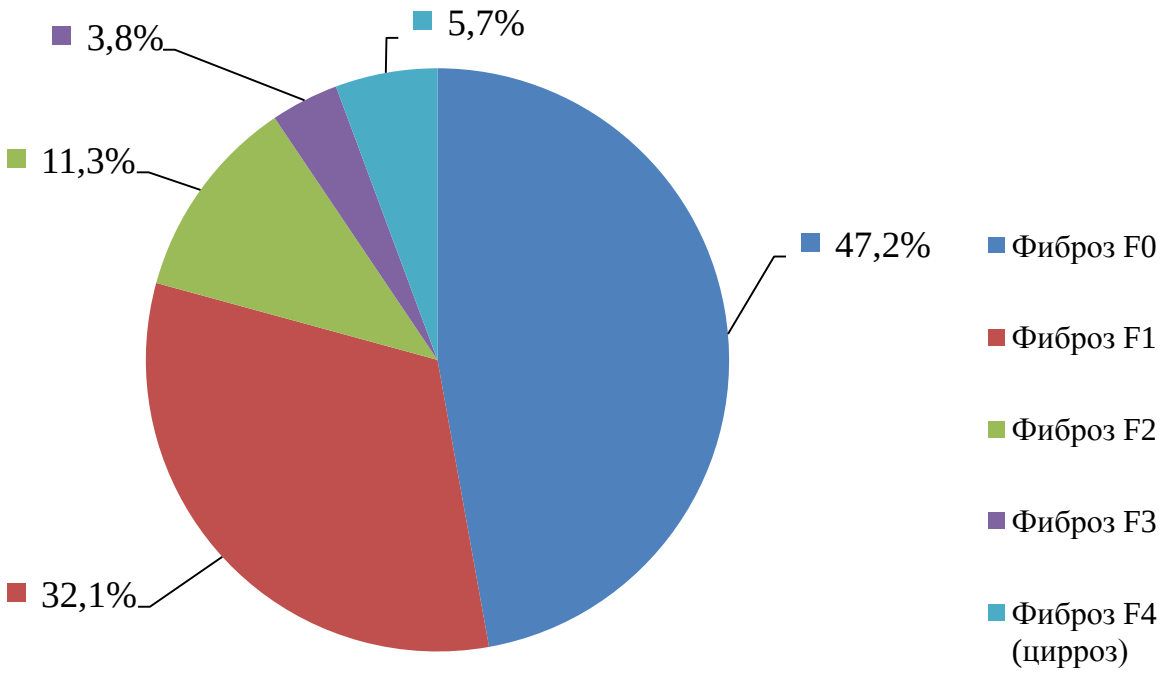


Рисунок 18 - Стадии фиброза печени при хроническом гепатите С у детей, диагностированные по данным фиброэластометрии (n=53).

Фиброз F0–F1 по Metavir по данным фиброэластометрии имеет значительные различия с данными морфологической картины, но не требует уточнения степени выраженности фиброза с помощью морфологического исследования для принятия решения о необходимости проведения терапии, так как фиброз F0-F1 не является прямым показанием для назначения интерферонотерапии, согласно рекомендаций EASL.

Из представленных данных можно заключить, что ХГС у детей не сопровождается значительными нарушениями структуры печени, гистологическая картина в 56,6% случаев представлена минимальным фиброзом, реже - умеренным (28,3%), в единичных случаях - выраженным фиброзом и циррозом печени. Фиброэластометрия не всегда имеет соответствие с данными гистологической картины, особенно при фиброзе F0–F2.

Сравнительный анализ нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии при ХГС у детей (таблица 11), проведенный на

основе разработанной балльной системы [2] и показателей, характеризующих степень фиброза печени по данным фиброэластометрии и морфологического исследования ткани печени, показал следующее. У пациентов, у которых и по данным фиброэластометрии, и по данным морфологического исследования печени определялся фиброз печени F0–F1, нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии были снижены на 5,7±0,8%.

Фиброз печени F2 по данным и фиброэластометрии, и морфологического исследования ткани печени соответствовал нарушению структуры печени и выраженности портальной гипертензии на 5,8±0,3% ($p>0,1$ по сравнению с результатами при фиброзе F0-F1). Фиброз печени F3–F4 по данным и фиброэластометрии, и морфологического исследования ткани печени соответствовал нарушению структуры печени и выраженности портальной гипертензии на 12,0±2,0% ($p<0,05$ по сравнению с фиброзом и F0-F1, и F2).

В таблице 11 представлены данные частоты встречаемости различных степеней нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии и динамики их изменений через 6 и 12 месяцев от начала интерферонотрерапии у детей с хроническим гепатитом С.

Из представленных данных следует, что у детей с ХГС преобладают незначительные нарушения структуры печени, которые на фоне лечения имеют тенденцию к улучшению (таблица 11).

Тяжёлых нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии не определялось ни в одном случае.

Кроме того, наблюдение в динамике на фоне лечения показало, что уже через 6 месяцев от начала терапии степень выраженности нарушений структуры печени, соответствующая умеренным, наблюдалась лишь в 1,9% случаев - у детей с ЦП.

Таблица 11 - Динамика частоты встречаемости различных степеней нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии при хроническом гепатите С у детей

Степень нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии	Вся группа (n=53)	Дети без ЦП (n=50)	Дети с ЦП (n=3)
0,0–4,0% (отсутствуют)	5,7%	6,0%	0,0%
5,0–24,0% (незначительные)	83,0%	88,0%	0,0%
25,0–49,0% (умеренные)	11,3%	6,0%	100,0%
50,0–95,0% (тяжёлые)	0,0%	0,0%	0,0%
Через 6 месяцев от начала терапии			
0,0–4,0% (отсутствуют)	13,2%	14,0%	0,0%
5,0–24,0% (незначительные)	84,9%	86,0%	66,7%
25,0–49,0% (умеренные)	1,9%	0,0%	33,3%
50,0–95,0% (тяжёлые)	0,0%	0,0%	0,0%
Через 12 месяцев от начала терапии			
0,0–4,0% (отсутствуют)	16,9%	18,0%	0,0%
5,0–24,0% (незначительные)	81,1%	82,0%	66,7%
25,0–49,0% (умеренные)	1,9%	0,0%	33,3%
50,0–95,0% (тяжёлые)	0,0%	0,0%	0,0%

4.8. Степень нарушения функции печени у детей с хроническим вирусным гепатитом С

Функции печени у детей с ХГС (рисунок 19), у которых по данным фиброэластометрии показатели соответствовали F_0–F_1 по Metavir (n=43), были снижены на 17,3±1,3% (от 5,0% до 25,5%) и в 88,4% случаев соответствовало незначительным нарушениям (n=38).

У детей (n=5) с выраженным фиброзом печени (F3–F4 по Metavir) функции печени были снижены на 25,0±1,9% (от 20,0% до 27,0%) и в 80,0% случаев (n=4) соответствовали умеренным нарушениям функции.

У детей, данные фиброэластометрии которых соответствовали F2 по Metavir (n=5), функции печени были снижены на 23,0±1,9 (диапазон от 18,0% до 25,0%), и в 80,0% случаев соответствовало незначительным нарушениям (n=4), и в 20,0% соответствовали умеренным нарушениям функции.

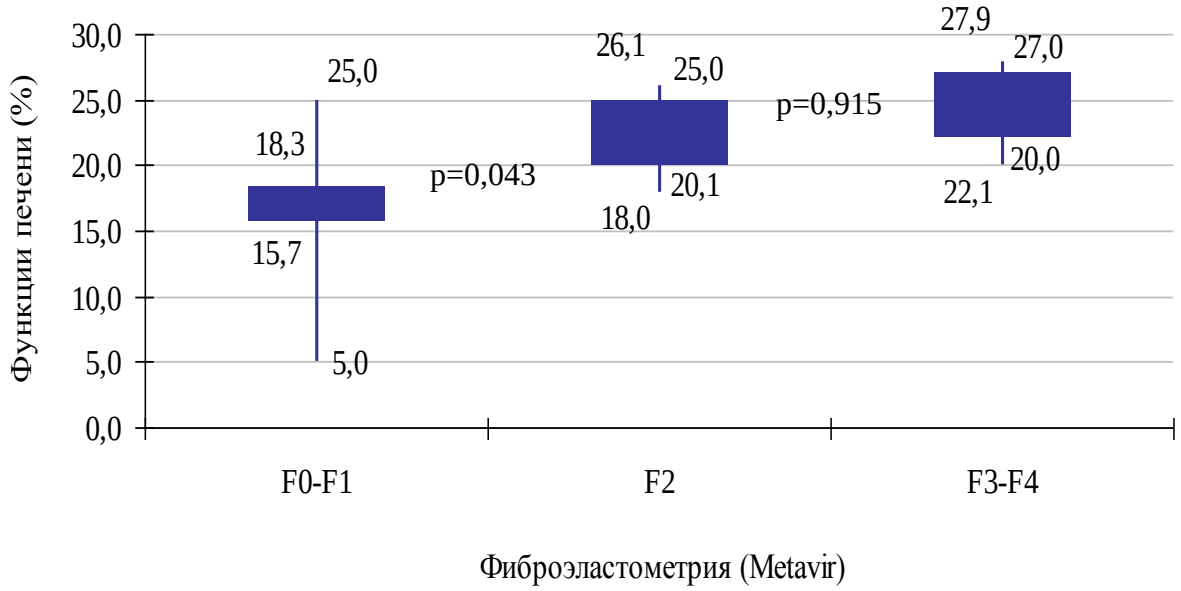


Рисунок 19 - Степень нарушений функции печени при ХГС у детей в зависимости от выраженности фиброза печени по данным фиброэластометрии на момент начала интерферонотерапии.

Тяжелых и абсолютных нарушений функции печени ни у одного из наблюдаемых детей выявлено не было.

Из представленных данных следует, что у детей с ХГС и минимальным фиброзом печени преобладали незначительные нарушения функции печени и статистически значимо реже ($p<0,05$) встречались умеренные нарушения функции печени. Это позволяет заключить, что ХГС у детей не сопровождается тяжелыми нарушениями функции печени.

Оценка степени нарушения функции печени в динамике (таблица 12) на фоне интерферонотерапии при сопоставлении с данными фиброэластометрии (на момент окончания терапии) показала, что у детей, показатели которых изначально соответствовали F0–F1 по Metavir, функции печени были снижены на 11,0±1,0% (диапазон от 5,0% до 17,0%), что можно считать достоверным улучшением в сравнении с нарушениями функции печени до начала терапии ($p>0,05$).

Таблица 12 - Динамика частоты встречаемости различных степеней нарушений функции печени при хроническом гепатите С у детей

Степень нарушения функции печени	Вся группа (n=53)	Дети без ЦП (n=50)	Дети с ЦП (n=3)
0,0–4,0% (отсутствуют)	9,4%	10,0%	0,0%
5,0–24,0% (незначительные)	83,0%	86,0%	33,3%
25,0–49,0% (умеренные)	7,6%	4,0%	66,7%
50,0–95,0% (тяжёлые)	0,0%	0,0%	0,0%
Через 6 месяцев от начала терапии			
0,0–4,0% (отсутствуют)	13,2%	14,0%	0,0%
5,0–24,0% (незначительные)	81,1%	82,0%	66,7%
25,0–49,0% (умеренные)	5,7%	4,0%	33,3%
50,0–95,0% (тяжёлые)	0,0%	0,0%	0,0%
Через 12 месяцев от начала терапии			
0,0–4,0% (отсутствуют)	16,9%	18,0%	0,0%
5,0–24,0% (незначительные)	79,3%	80,0%	66,7%
25,0–49,0% (умеренные)	3,8%	2,0%	33,3%
50,0–95,0% (тяжёлые)	0,0%	0,0%	0,0%

У детей, показатели которых изначально соответствовали F3–F4 по Metavir, на момент окончания интерферонотерапии функции печени были снижены на 23,5±0,4% (диапазон от 23,0% до 24,0%), что соответствовало незначительным, свидетельствовало об улучшении функционального состояния печени ($p>0,05$) на фоне лечения независимо от исхода интерферонотерапии.

У детей, данные фиброэластометрии которых изначально соответствовали F2 по Metavir, функции печени на момент окончания интерферонотерапии были снижены на 20,5±1,5% (диапазон от 18,0 до 23,0%), что соответствовало незначительным.

Таким образом, из представленных данных можно заключить, что проведение интерферонотерапии, независимо от ее эффективности, уменьшает степень нарушения функции печени.

4.9. Показатели системы интерферонов (IFN сыворотки, индуцированного синтеза IFNα, IFNγ лимфоцитами крови) у детей с хроническим вирусным гепатитом С

Проведенный анализ показателей системы интерферонов показал, что при ХГС у детей отмечается выраженный её дисбаланс, характеризующийся повышением сывороточного IFN более чем в 2 раза выше нормы и низким уровнем индуцированного синтеза IFNα и IFNγ лимфоцитами крови.

Уровень сывороточного интерферона в группах 2 и 3 был существенно повышен и составил 22,2±4,4 ед/мл и 21,0±2,4 ед/мл соответственно. Количество «нулевых» сывороток на момент начала терапии составило 18,4% (n=11), в группе 2 показатель сывороточного IFN был равен «0» у 3 детей, в группе 3 – у 8 пациентов.

В процессе лечения к моменту окончания терапии количество сывороток, в которых показатель сывороточного IFN был равен «0», в группах 2 и 3 составили 48,3% и 100,0% соответственно ($p<0,01$).

Индуцированная продукция клетками крови IFNα до начала интерферонотерапии была существенно снижена и составила 240,0±15,8 ед/мл и 216,3±27,7 ед/мл соответственно в группах 2 и 3.

На момент окончания интерферонотерапии отмечалось увеличение уровня индуцированного синтеза IFNα: в группе 2 уровень индуцированной продукции клетками крови IFNα составил 266,7±33,7 ед/мл, в группе 3 индуцированный синтез IFNα составил 280,0±24,6 ед/мл. Достоверных различий между уровнем IFNα до начала терапии и к моменту окончания лечения получено не было ($p>0,05$).

Индуцированный синтез IFNγ лимфоцитами крови до начала интерферонотерапии в группах 2 и 3 составил 12,2±1,5 ед/мл и 12,6±1,7 ед/мл соответственно. На фоне интерферонотерапии отмечено увеличение

индуцированной продукции IFNγ клетками крови в группе 2 до 27,4±1,6 ед/мл, в группе 3 до 21,5 ±0,9 ед/мл ($p<0,05$).

На основании полученных данных можно заключить, что интерферонотерапия благоприятно влияет на показатели системы интерферонов, снижая уровень сывороточного интерферона до референсных значений ($p<0,01$), и увеличивая сниженный уровень индуцированного синтеза ИФНγ, при этом уровень индуцированного синтеза IFNα достоверно не изменялся.

РЕЗЮМЕ

Проведенные исследования показали, что вертикальный путь инфицирования HCV наблюдаемых детей наблюдался в 63,5% случаев, парентеральный – в 26,3% случаев (17,5% - переливание крови и/или ее компонентов и в 8,1% случаев – проводились медицинские манипуляции с возможным инфицированием, 0,7% - парентеральное употребление наркотических средств). Активное обследование на предмет обнаружения HCV инфекции у наблюдаемых пациентов проводилось лишь в 34,3%.

Установлено, что ХГС у детей клинически сопровождается синдромом хронической неспецифической интоксикации, реже - диспепсии и в единичных случаях, при подтверждённом циррозе печени - геморрагическим синдромом. Биохимическая активность при ХГС у детей сопровождается невысокой цитолитической активностью, которая встречается в 25,6% случаев и характеризуется повышением уровня АЛТ и АСТ, которые максимально достигают 5 норм.

Хронические активные герпесвирусные инфекции, которые выявляются в 55,1% случаев, неблагоприятно влияют на течение ХГС у детей, обуславливая более выраженную цитолитическую активность при хронической активной EBV и HHV6-инфекции. Достоверно более высокие

показатели ГГТП и ЩФ при референсных значениях возрастной нормы отмечаются у детей с активной инфекцией HSV1-2.

При УЗИ органов брюшной полости у детей с ХГС в 100,0% случаев встречаются диффузные изменения печени, в 26,3% случаев имеет место увеличение лимфатических узлов в области ворот печени. У 60,8% пациентов выявляется дисфункция билиарного тракта. Такие признаки, как гепатомегалия и спленомегалия, встречались у 6,7% и 2,7% обследуемых пациентов соответственно. В единичных случаях (2,0%) выявлялись узлы регенерации в печени.

У 72,5% детей с ХГС имеются эндоскопически визуализируемые воспалительные изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта, что обусловливает целесообразность проведения ФЭГДС при этом заболевании с целью их выявления и последующей коррекцией терапии при необходимости.

Установлено, что у детей ХГС не сопровождается значительными нарушениями структуры печени.

Выраженность фиброза F0-F1 по Metavir при проведении фиброэластометрии соответствует минимальному фиброзу при морфологическом исследовании ткани печени, что при принятии решения о необходимости проведения интерферонотерапии не является прямым медицинским показанием для её назначения. Морфологическое исследование ткани печени при ХГС у детей при F0-F1 по Metavir по данным фиброэластометрии не является обязательным.

Степень фиброза F_3-F_4 по Metavir по данным фиброэластометрии не требует проведения морфологического исследования ткани печени для уточнения степени фиброза, так как соответствует данным гистологической картины.

Фиброз F_2 по Metavir требует уточнения степени фиброза с помощью биопсии печени, так как при морфологическом исследовании ткани печени

этих пациентов не всегда имеется соответствие гистологической картины с данными фиброэластометрии.

При фиброзе печени F0-F1 по данным фиброэластометрии и морфологического исследования, структура печени и выраженность портальной гипертензии были нарушены на 5,7±0,8%, при фиброзе печени F2 - на 5,8±0,3% ($p>0,05$), при F3-F4 - на 12,0±2,0% ($p<0,05$).

Установлено, что у детей с ХГС с минимальным фиброзом печени преобладали незначительные нарушения функции печени, статистически значимо реже ($p<0,05$) встречались умеренные нарушения функции печени. Тяжелые нарушения функции печени при ХГС у наблюдаемых детей не встречались.

ХГС у детей сопровождается выраженным дисбалансом системы интерферонов, который характеризуется повышением сывороточного IFN (более чем в 2 раза выше нормы) и низким уровнем индуцированного синтеза IFN-α и IFN-γ лимфоцитами крови. Установлено, что проведение интерферонотерапии благоприятно влияет на показатели системы интерферонов, снижая уровень сывороточного интерферона до референсных значений ($p<0,01$), и увеличивая сниженный уровень индуцированного синтеза ИФНγ, при этом уровень индуцированного синтеза IFNα не изменялся.

ГЛАВА V. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

5.1. Вирусологический мониторинг интерферонотерапии

5.1.1. Анализ данных вирусологического мониторинга при использовании различных схем интерферонотерапии

5.1.1.1. Монотерапия рекомбинантным интерфероном альфа-2а (rIFNα-2a)

Ретроспективный анализ эффективности монотерапии rIFNα-2a (пациенты 1 группы) показал следующее (рисунок 20–22):

- БВО определялся в 2 случаях из 47 (4,3%), оба пациента имели генотип 2a HCV (2 из 12 пациентов, имеющих генотип 2a – 16,7%).
- РВО определялся в 1 случае из 47 (2,1%) у пациента с генотипом 1b HCV (1 из 35 пациентов с генотипом 1b – 2,9%).
- ЗВО регистрировался в 12 случаях из 47 (25,5%), из них 7 пациентов с генотипом 1b HCV (20,0%) и 5 пациентов с генотипами 2/3 HCV (41,7%).
- ЧВО был получен в 12 случаях из 47 (25,5%), из них 11 пациентов с генотипом 1 HCV (31,4%), и 1 пациент с генотипом 3a HCV (8,3%).
- ПВР регистрировалась в 13 случаях из 47 (27,7%): при генотипе 1 HCV – в 8 случаях из 35 (22,9%), при генотипах 2/3 HCV – в 5 случаях из 12 (41,7%).
- СВО получен в 11 случаях из 47 (23,4%): при генотипе 1 HCV – в 6 случаях из 35 (17,1%), при генотипе 2/3 HCV – в 5 случаях из 12 (41,7%).
- ВО зарегистрировано в 5 случаях из 47 (10,6%), все дети имели генотип 2/3 HCV.
- Рецидив заболевания определялся в 2 случаях из 47 (4,3%) у детей с генотипом 1 HCV (5,7%).

5.1.1.2. Терапия рекомбинантным интерфероном альфа-2a (rIFNα-2a) и рекомбинантным интерлейкином-2 (rIL-2)

Анализ эффективности терапии rIFNα-2a и rIL-2 (пациенты 2 группы) показал следующее (рисунок 20-22):

- БВО определялся в 9 случаях из 31 (29,0%): при генотипе 1 HCV – в 5 случаях из 20 (25,0%), при генотипе 2/3 HCV – в 4 случаях из 11 (36,4%).
- РВО регистрировался в 7 случаях из 31 (22,6%): при генотипе 1 HCV в 1 случае из 20 (5,0%), при генотипе 2/3 HCV – в 6 случаях из 11 (54,5%).
- ЗВО определялся в 1 случае из 31 (3,2%) у пациента с генотипом 1 HCV.
- ЧВО был зарегистрирован в 3 случаях из 31 (9,7%) у пациентов с генотипом 1 HCV.
- ПВР определялась в 17 случаях из 31 (54,8%): при генотипе 1 HCV в 7 случаях из 20 (35,0%), при генотипе 2/3 HCV в 10 случаях из 11 (90,9%).
- СВО регистрировался в 15 случаях из 31 (48,4%): при генотипе 1 HCV в 5 случаях из 20 (25,0%), при генотипе 2/3 HCV в 10 случаях из 11 (90,9%).
- ВО определялось в 2 случаях из 31 (6,5%) у пациентов с генотипом 1 HCV.
- Рецидив заболевания регистрировался в 2 случаях из 31 (6,5%): 1 случай при генотипе 1 HCV и 1 случай при генотипе 3 HCV.

5.1.1.3. Комбинированная терапия пегилированным интерфероном альфа-2b (pegIFNα-2b) и рибавирином

Анализ эффективности комбинированной терапии пегилированным интерфероном альфа-2b (pegIFNα-2b) и рибавирином (пациенты 3 группы) показал следующее (рисунок 20–22):

- БВО достигнут в 8 случаях из 29 (27,6%), при генотипе 1 HCV в 4 случаях из 17 (23,6%), при генотипе 2/3 HCV в 4 случаях из 12 (33,4%).
- РВО регистрировался в 16 случаях из 29 (55,1%): при генотипе 1 HCV в 11 случаях из 17 (64,7%), при генотипе 2/3 HCV в 6 случаях из 12 (41,6%).

- ЗВО ни в одном случае среди детей этой группы зарегистрирован не был.
- ЧВО был зарегистрирован в 5 случаях из 29 (17,3%): при генотипе 1 HCV в 2 случаях из 17 (11,7%), при генотипе 2/3 HCV в 6 случаях из 12 (25,0%).
- ПВР определялась в 23 случаях из 29 (79,3%): при генотипе 1 HCV в 14 случаях из 17 (82,3%), при генотипе 2/3 HCV в 9 случаях из 12 (75,0%).
- СВО определялся в 22 случаях из 29 (75,8%): при генотипе 1 HCV в 13 случаях из 17 (76,4%), при генотипе 2/3 HCV в 9 случаях из 12 (75,0%).
- ВО было зарегистрировано у 1 пациента из 29 (3,4%) с генотипом 1 HCV (5,9%).
- Рецидив заболевания зарегистрирован у 1 ребенка из 29 (3,4%) с генотипом 1 HCV (5,9%).

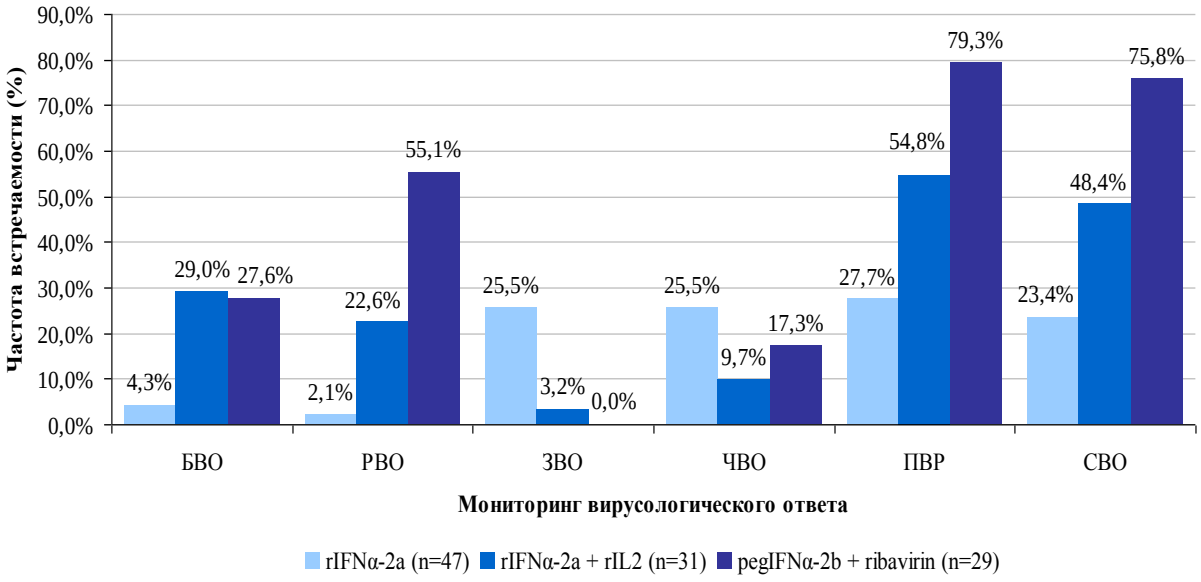


Рисунок 20 – Эффективность интерферонотерапии хронического вирусного гепатита С у детей по данным вирусологического мониторинга при использовании различных схем лечения

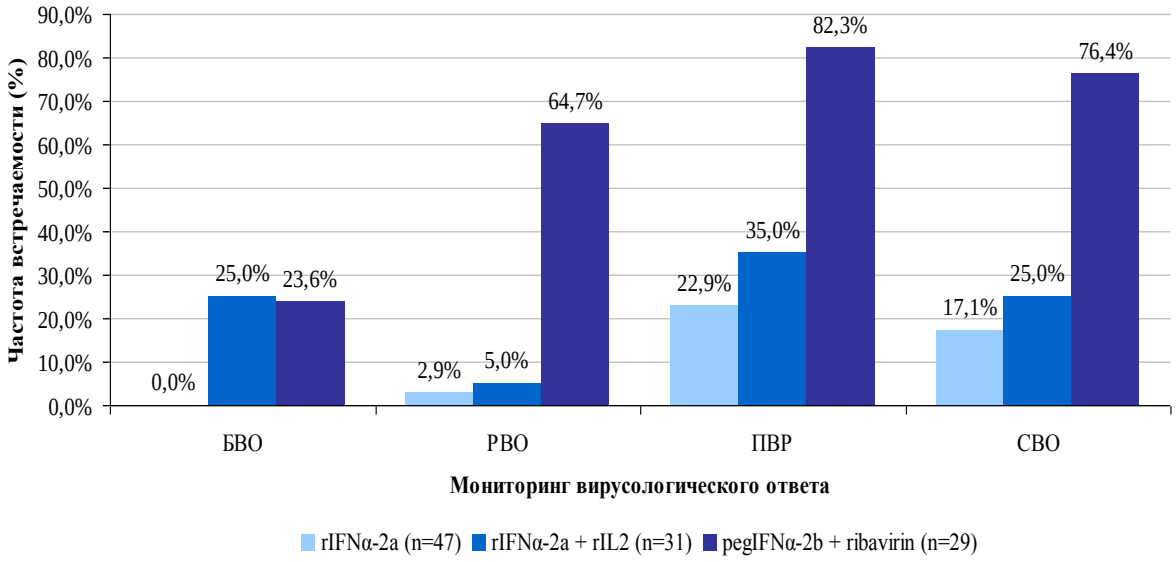


Рисунок 21 – Вирусологический мониторинг интерферонотерапии хронического вирусного гепатита С у детей при использовании различных схем лечения у пациентов с генотипом 1 HCV

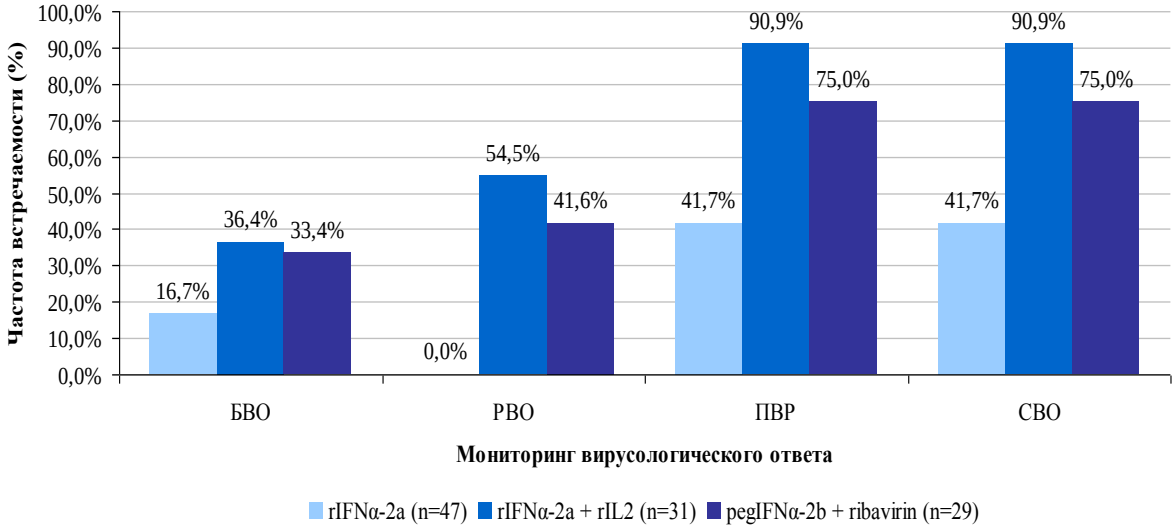


Рисунок 22 – Вирусологический мониторинг интерферонотерапии хронического вирусного гепатита С у детей при использовании различных схем лечения у пациентов с генотипом 2/3 HCV

Из представленных данных следует, что СВО при генотипе 1 HCV при использовании монотерапии rIFNα-2a был получен в 17,1% случаев, при включении в схему интерферонотерапии рекомбинантного rIL-2 частота достижения СВО увеличилась до 25,0%.

При генотипе 2/3 HCV в группе детей, получавших лечение rIFNα-2a, СВО достигнут в 41,7% случаев. В группе пациентов, получавших rIFNα-2a и rIL-2, частота достижения СВО увеличилась более чем в 2 раза и составила 90,9% ($p<0,001$).

При сравнении эффективности монотерапии rIFNα-2a и комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином, частота достижения ПВР и СВО при использовании последней схемы лечения была значительно выше ($p<0,001$). При генотипе 1 HCV частота достижения ПВР и СВО при использовании комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином достигала 82,3% и 76,4% соответственно по сравнению с группой детей получавших лечение rIFNα-2a, в которой частота достижения ПВР и СВО составила 22,9% и 17,1% ($p<0,001$).

Анализ эффективности комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином в сравнении с терапией rIFNα-2a и rIL-2 показал, что частота достижения ПВР и СВО при генотипе 2/3 HCV достигала 75,0% против 90,9% ($p>0,05$).

Таким образом, из представленных данных можно заключить, что при терапии детей с ХГС rIFNα-2a и rIL-2 значительно повышается ее эффективность, приводя к более высоким показателям частоты достижения ПВР и СВО у пациентов с генотипом 2/3 HCV ($p<0,001$).

Комбинированная терапия pegIFNα-2b и рибавирином является наиболее эффективной схемой лечения ХГС у детей с генотипом 1 HCV, при этом частота достижения ПВР и СВО достигает 82,3% и 76,4% соответственно ($p<0,001$), что достоверно выше в сравнении с другими анализируемыми схемами лечения.

Анализ частоты встречаемости побочных эффектов интерферонотерапии в трех анализируемых группах пациентов показал следующее (таблица 13).

Таблица 13 – Сравнительный анализ частоты встречаемости побочных эффектов интерферонотерапии хронического гепатита С у детей при использовании различных схем лечения

Побочные эффекты	Схема интерферонотерапии				
	rIFNα-2a (n=47)	p	rIFNα-2a и rIL-2 (n=31)	p	pegIFNα-2b и рибавирин (n=29)
Лихорадка до фебрильных цифр	100,0%	-	100,0%	-	100,0%
Психоэмоциональная лабильность (раздражительность, общая слабость, головные боли, апатия)	22 46,8%	0,001	3 9,7%	0,000	100,0%
Снижение аппетита	9 19,1%	0,026	0 0,0%	0,000	100,0%
Снижение массы тела	8 17,0%	0,041	0 0,0%	0,000	100,0%
Изменения кожи	3 6,3%	0,405	0 0,0%	0,000	100,0%
Боли в животе	2 4,2%	0,666	0 0,0%	0,012	7 24,1%
Боли за грудиной, мышечные и/или костно-суставные боли	3 6,3%	0,405	0 0,0%	0,105	4 13,7%
Нарушение структуры зубной эмали	0 0,0%	-	0 0,0%	0,443	2 6,8%
Снижение зрения	0 0,0%	-	0 0,0%	0,105	4 13,7%
Выпадение волос	6 12,7%	0,102	0 0,0%	0,213	3 10,3%
Снижение уровня гемоглобина	0 0,0%	-	0 0,0%	0,000	29 100,0%
Нейтропения	3 6,3%	0,405	0 0,0%	0,000	29 100,0%
Лейкопения	8 17,0%	0,652	3 9,7%	0,000	29 100,0%
Тромбоцитопения	6 12,7%	0,956	3 9,7%	0,000	29 100,0%

Из данных, представленных в таблице 13, можно заключить, что у детей с ХГС на фоне терапии имеет место высокая частота встречаемости и степень выраженности побочных эффектов при лечении rIFNα-2a и еще большая – при лечении pegIFNα-2b и рибавирином, что в ряде случаев обуславливало необходимость коррекции дозы препаратов. При лечении rIFNα-2a и rIL-2 побочные эффекты интерферонотерапии встречались редко.

5.2. Предикторы положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию

5.2.1. Эффективность интерферонотерапии в зависимости от возраста ребенка на момент начала лечения

Анализ зависимости частоты достижения ПВР и СВО от возраста детей на момент начала интерферонотерапии показал следующее.

В группе детей, получавших интерферонотерапию rIFNα-2a, зависимости эффективности лечения от возраста на момент начала терапии не получено (рисунок 23). Дети, достигшие ПВР, имели возраст 10,0±0,8 лет. Средний возраст детей, не достигших ПВР, был 11,2±0,5 лет ($p>0,05$).

У детей, получавших лечение rIFNα-2a и rIL-2, зависимости эффективности лечения от возраста на момент начала терапии получено не было (рисунок 24). Дети, достигшие ПВР, имели возраст 9,8±1,1 лет. Средний возраст детей, не достигших ПВР, был 10,8±0,8 лет ($p>0,05$).

В группе детей, получавших комбинированное лечение pegIFNα-2b и рибавирином, частота достижения ПВР и СВО была достоверно выше у детей (рисунок 25), достигших на момент начала терапии возраста 10,1±0,8 лет, по сравнению с детьми, достигшими на момент начала терапии возраста 5,7±1,5 лет ($p<0,05$).

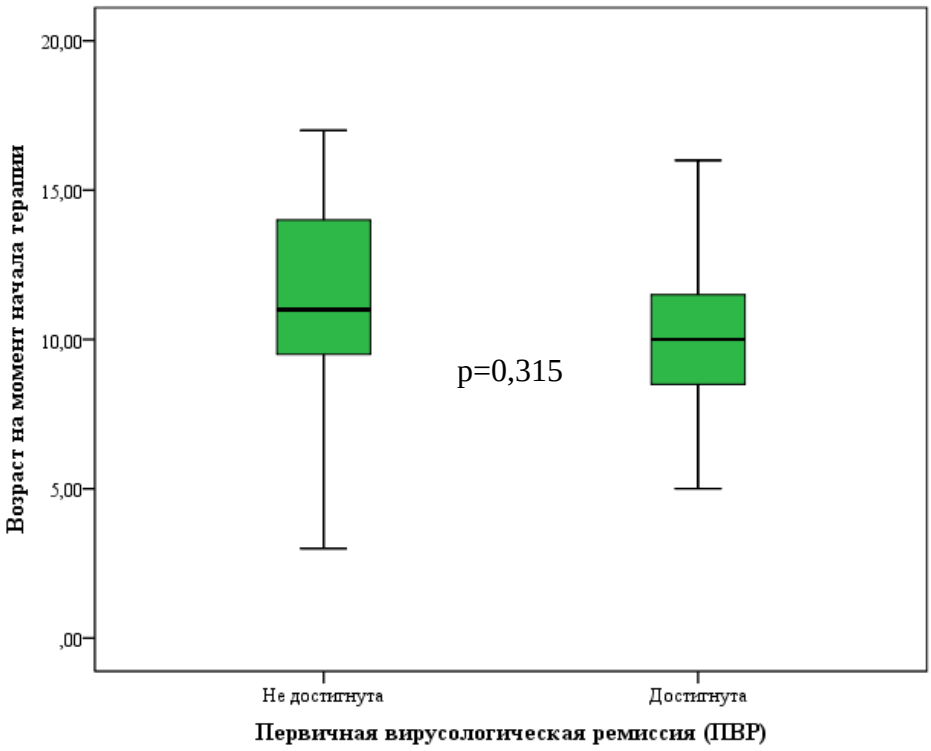


Рисунок 23 – Возраст детей, достигших и не достигших первичной вирусологической ремиссии, на момент начала монотерапии rIFNα-2a.

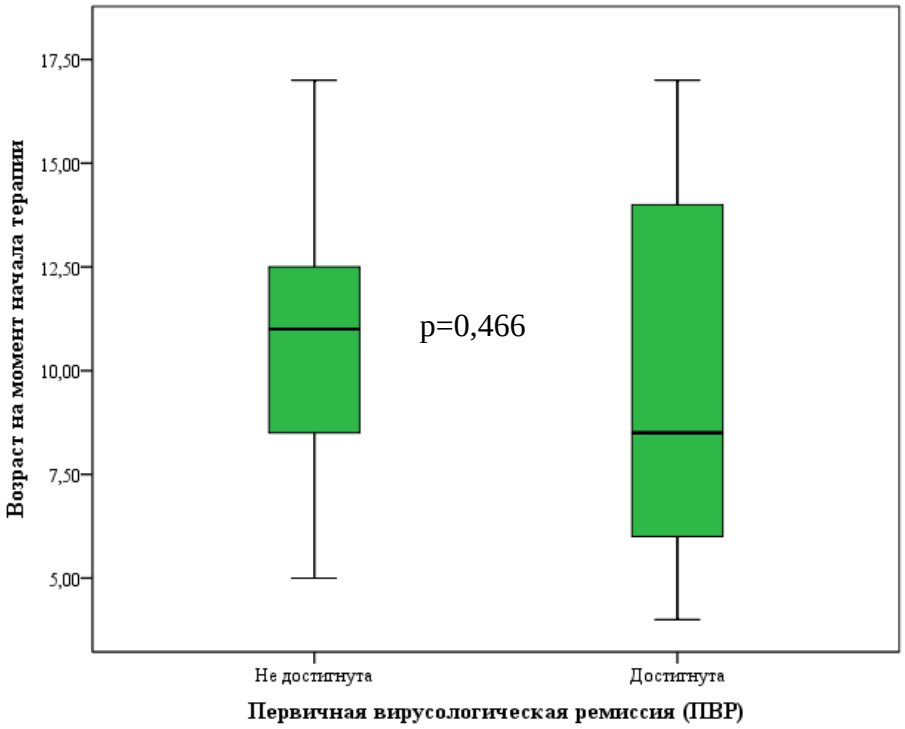


Рисунок 24 – Возраст детей, достигших и не достигших первичной вирусологической ремиссии, на момент начала интерферонотерапии rIFNα-2a и rIL-2.

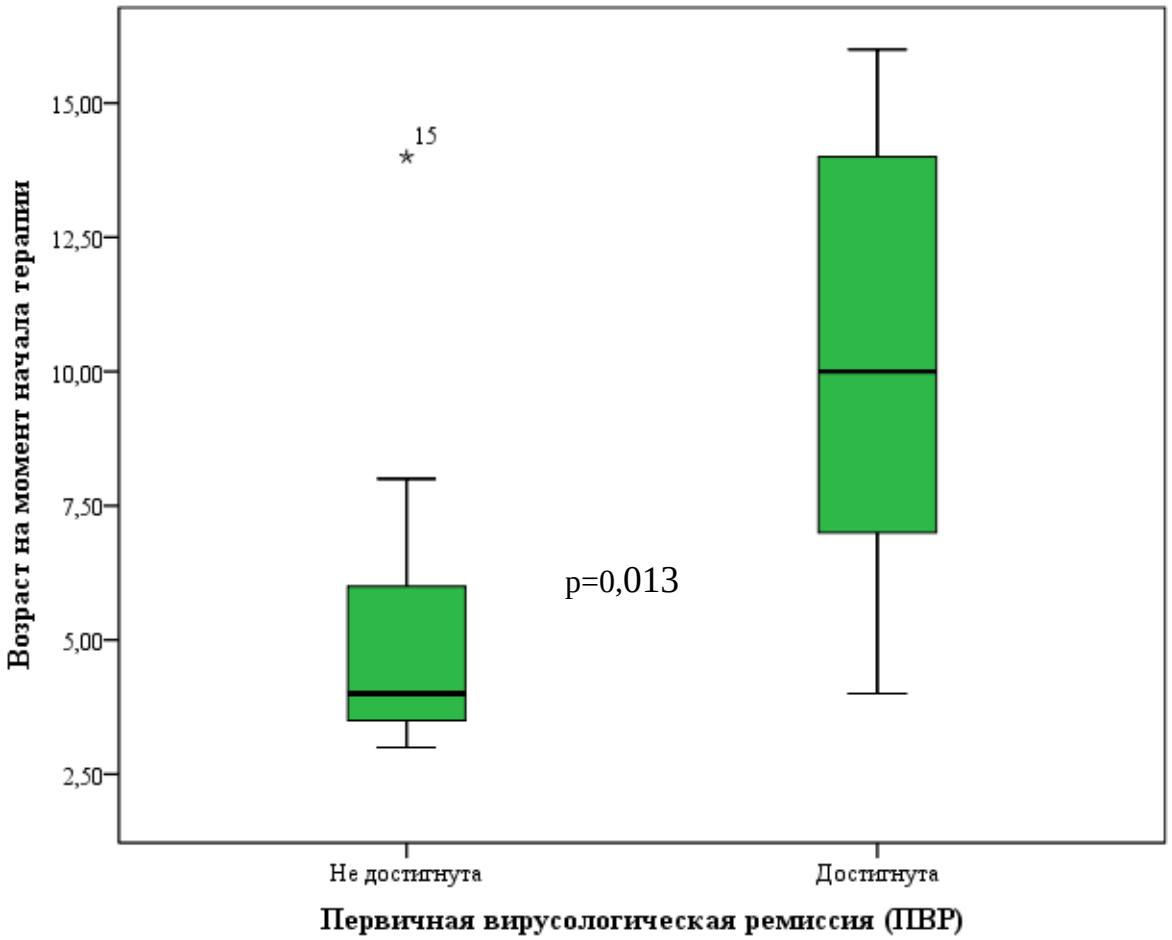


Рисунок 25 – Возраст детей, достигших и не достигших первичной вирусологической ремиссии, на момент начала комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином.

5.2.2. Эффективность интерферонотерапии в зависимости от антропометрических показателей ребенка

Сопоставление антропометрических данных детей с результатами вирусологического мониторинга ответа на интерферонотерапию показало, что имеется прямая зависимость между эффективностью лечения и массой тела и ростом ребенка на момент начала терапии (рисунок 26–31).

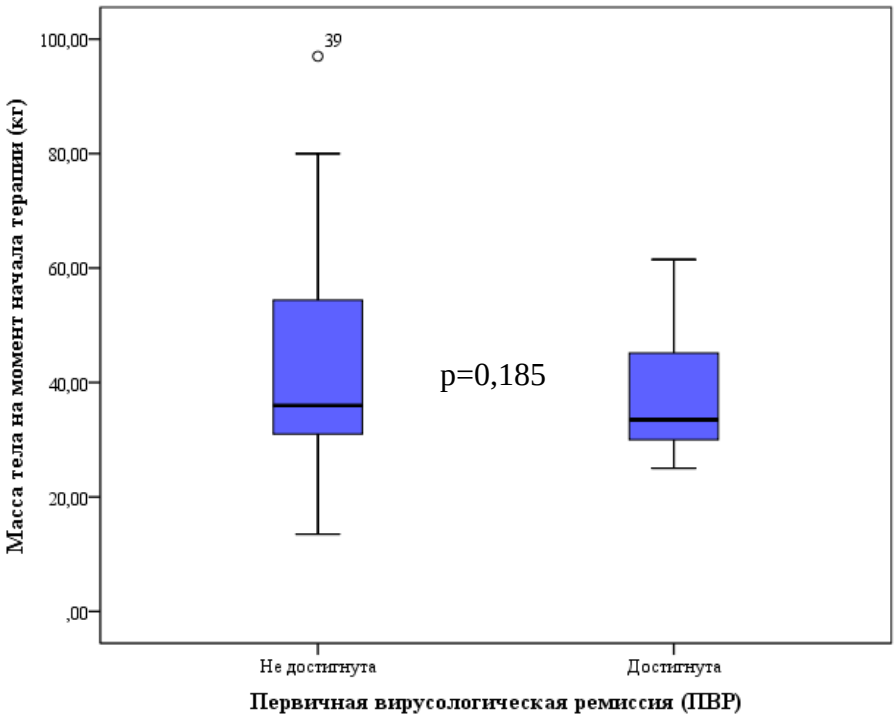


Рисунок 26 – Масса тела детей, достигших и не достигших первичной вирусологической ремиссии, на момент начала монотерапии rIFNα-2a

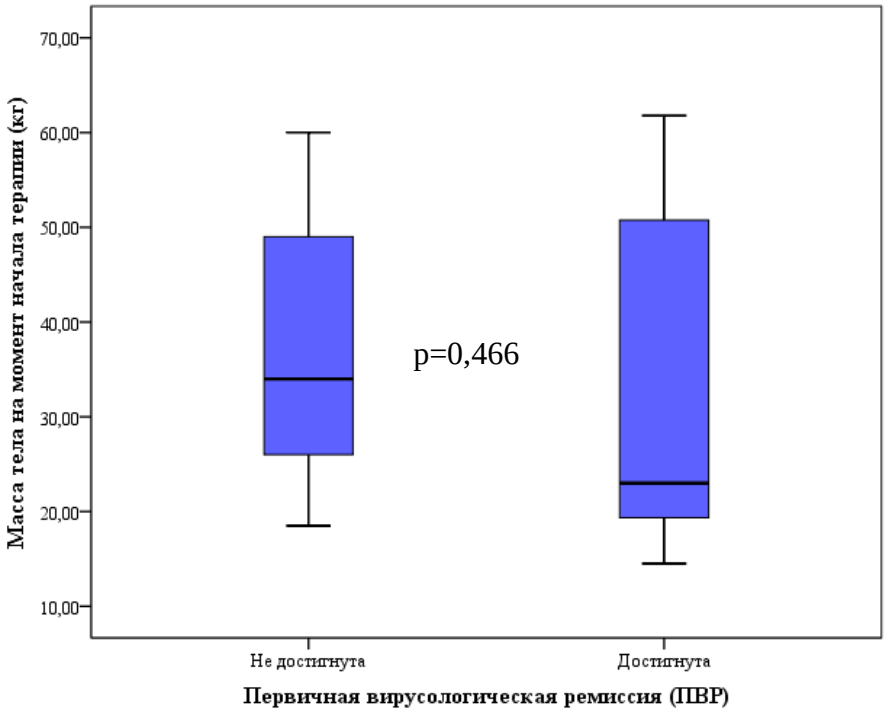


Рисунок 27 – Масса тела детей, достигших и не достигших первичной вирусологической ремиссии, на момент начала интерферонотерапии rIFNα-2a и rIL-2.

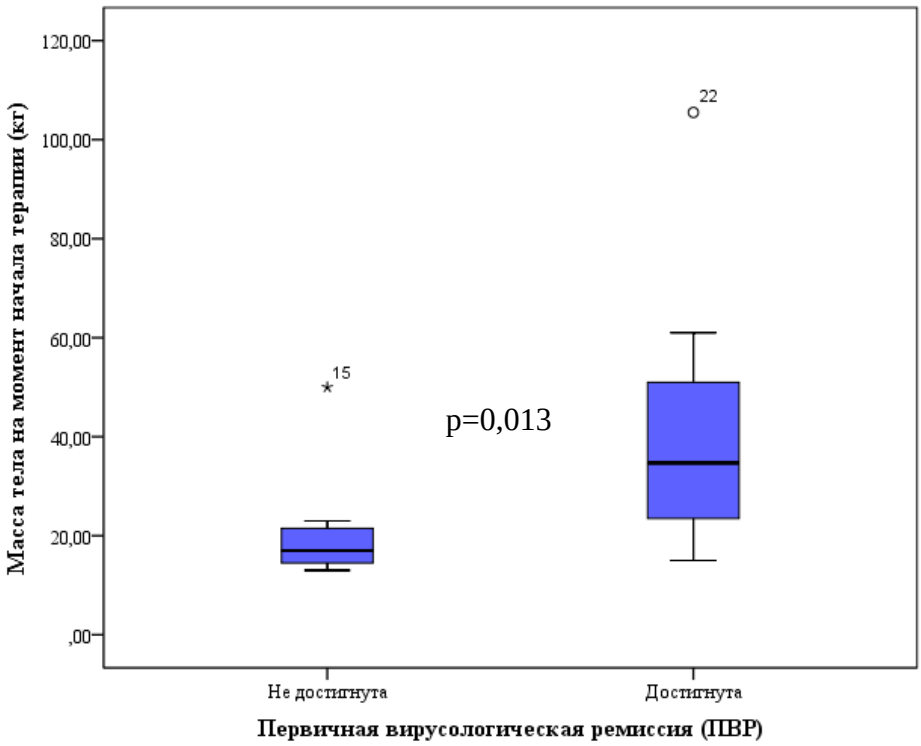


Рисунок 28 – Масса тела детей, достигших и не достигших первичной вирусологической ремиссии, на момент начала комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином.

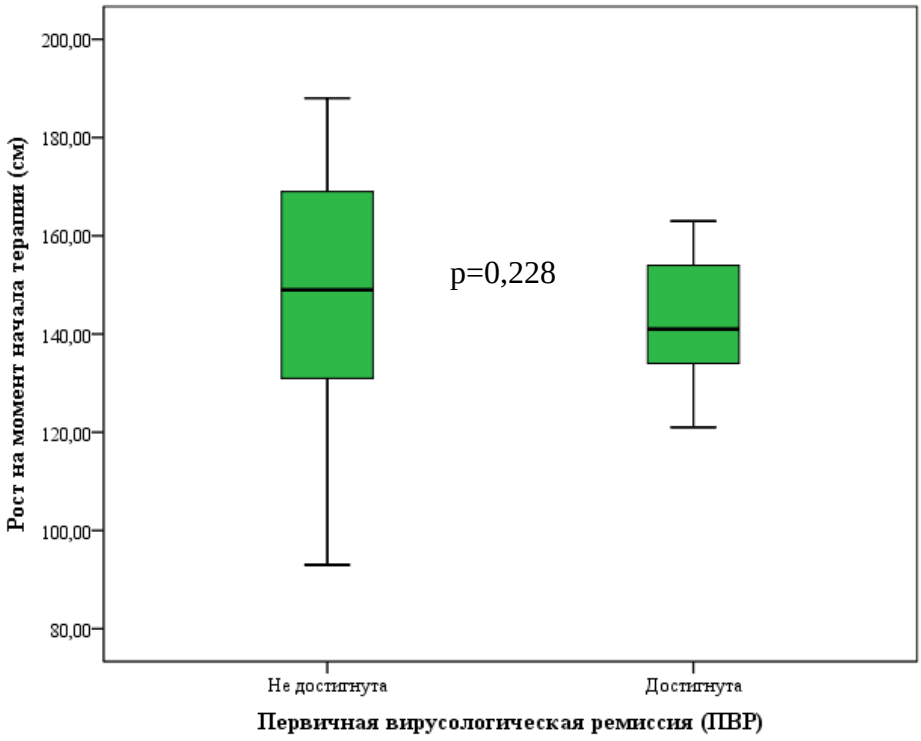


Рисунок 29 – Рост детей, достигших и не достигших первичной вирусологической ремиссии, на момент начала монотерапии rIFNα-2a.

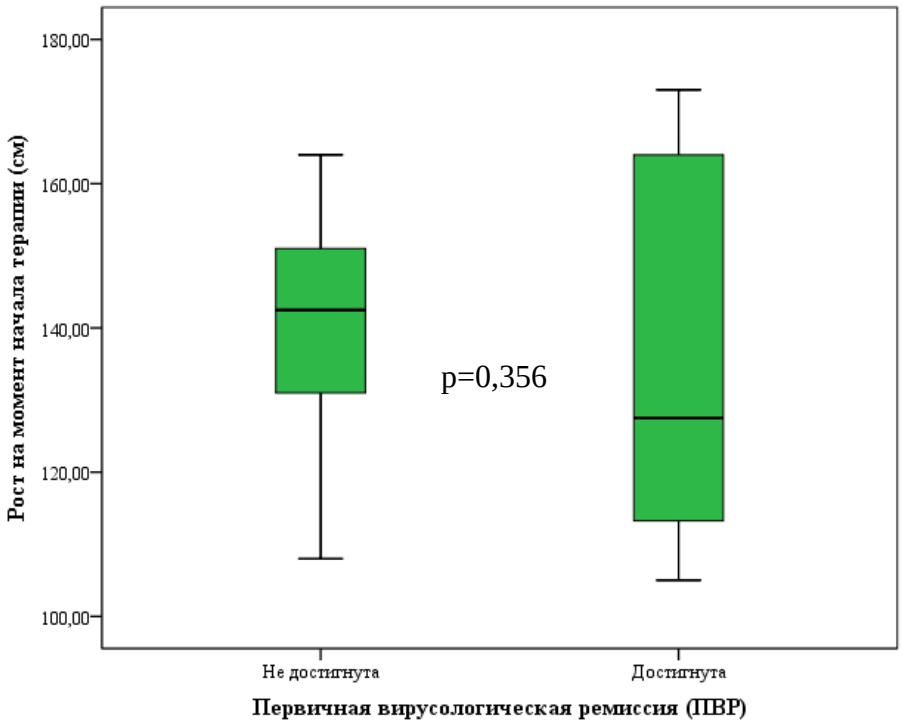


Рисунок 30 – Рост детей, достигших и не достигших первичной вирусологической ремиссии, на момент начала интерферонотерапии rIFNα-2a и rIL-2.

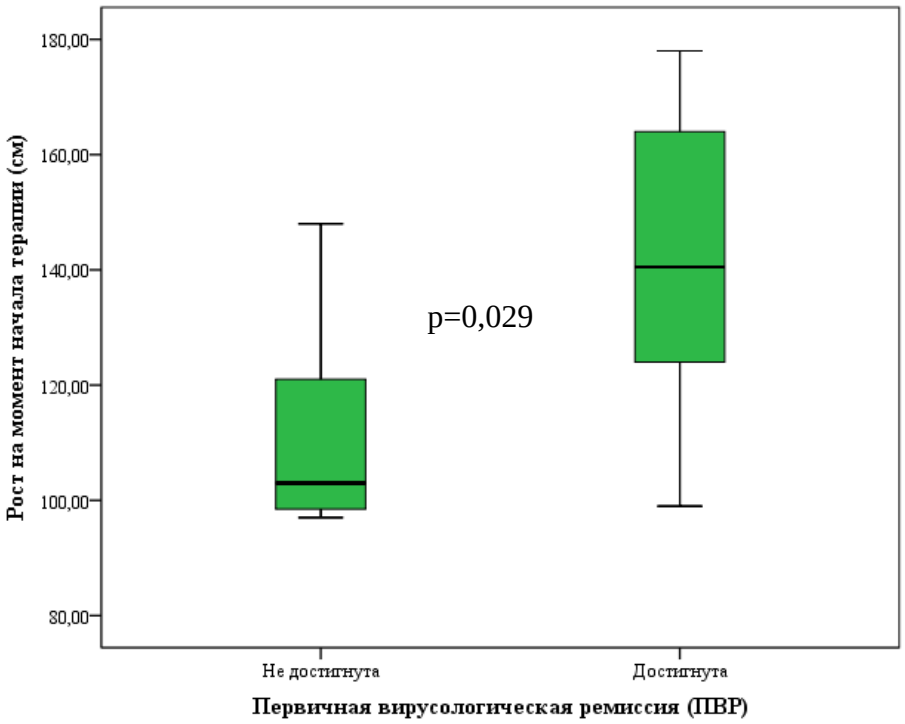


Рисунок 31 – Рост детей, достигших и не достигших первичной вирусологической ремиссии, на момент начала комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином.

Из представленных данных следует, что у детей, получавших комбинированное лечение pegIFNα-2b и рибавирином, имеющих рост 112,4±7,3 см и вес 21,7±4,8 кг, независимо от генотипа HCV достоверно реже была получена ПВР по сравнению с детьми, имеющими рост 140,5±5,0 см и вес 38,0±4,0 кг ($p<0,05$).

При лечении rIFNα-2a достоверных различий зависимости вирусологического ответа от роста ($p>0,05$) и веса ($p>0,05$) детей не получено.

Для определения диагностически значимых предикторов положительного вирусологического ответа проведен ROC-анализ (рисунок 32-34) и многофакторный корреляционный анализ показателей.

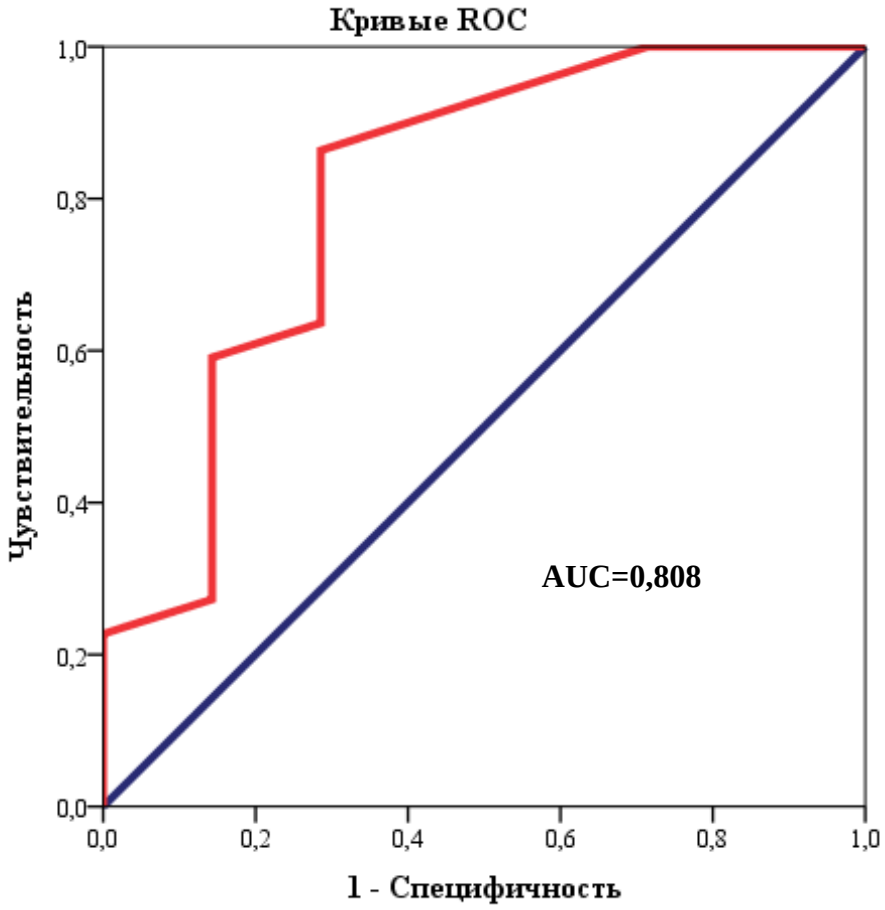


Рисунок 32 – Прогнозирование эффективности комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином в зависимости от возраста ребенка на момент начала терапии. Результаты ROC–анализа.

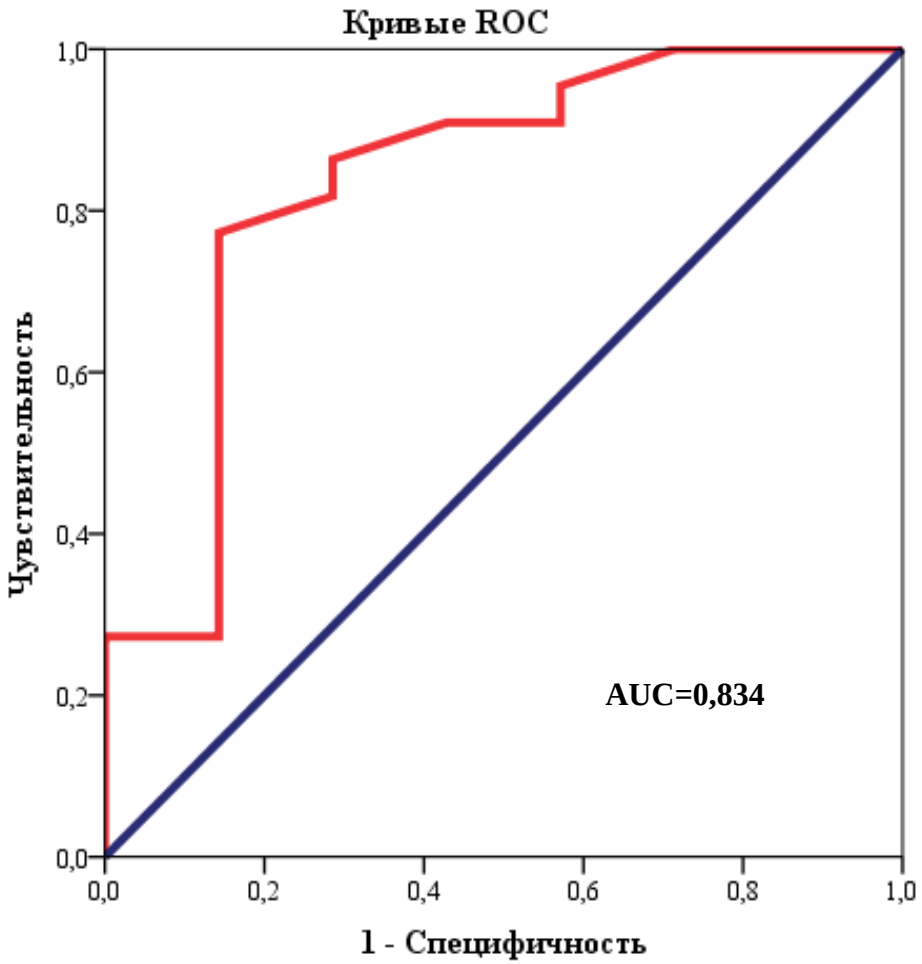


Рисунок 33 – Прогнозирование эффективности комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином в зависимости от массы тела ребенка на момент начала терапии. Результаты ROC-анализа.

При проведении ROC-анализа было выявлено, что хорошей диагностической точностью при прогнозировании эффективности комбинированной терапии детей с ХГС pegIFNα-2b и рибавирином обладает возраст (AUC=0,808), вес (AUC=0,834), рост (AUC=0,828). При этом, оптимальное соотношение чувствительности (86,3%) и специфичности (71,4%), было выявлено при возрасте от 6 лет (рисунок 32).

Оптимальное соотношение чувствительности (86,3%) и специфичности (71,4%), было выявлено при массе тела 23 кг (рисунок 33).

Оптимальное соотношение чувствительности (86,3%) и специфичности (71,4%), было выявлено при росте 115 см (рисунок 34).

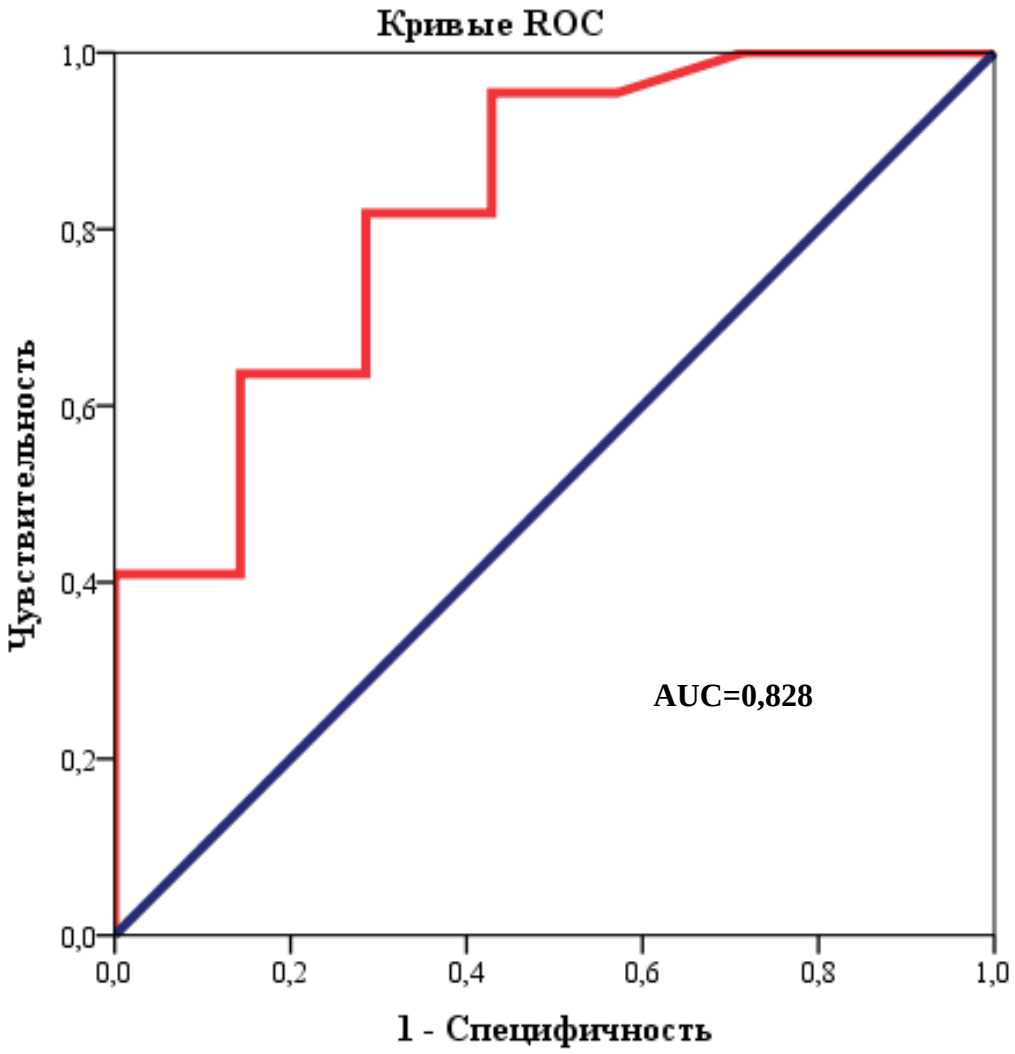


Рисунок 34 – Прогнозирование эффективности комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином в зависимости от роста ребенка на момент начала терапии. Результаты ROC-анализа.

Корреляционный анализ зависимости эффективности комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином от возраста и масса-ростовых показателей на момент начала терапии показал значимую взаимосвязь между этими показателями (таблица 14).

Таблица 14 – Взаимосвязь эффективности комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином с возрастом и антропометрическими показателями ребенка на момент начала терапии

Показатели	Эффективность терапии (достижение ПВР)
Возраст	R=0,429, p=0,020
Масса тела (кг)	R=0,850, p=0,000
Рост (см)	R=0,966, p=0,000

Примечание. ПВР - первичная вирусологическая ремиссия, R - коэффициент корреляции, p - уровень значимости.

Таким образом, при использовании комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином ПВР получена значительно чаще у детей с массой 34,0–42,0 кг и ростом 135,5–145,5 см на момент начала терапии. При этом из 23 пациентов, достигших ПВР, массу тела 34 кг и рост 135,5 см и менее имели 6 детей (26,0%), а из 6 детей, не достигших ПВР, массу тела 34 кг и рост 135,5 см и более не имел ни один ребенок, хотя у них не было отклонений антропометрических показателей от возрастных норм более чем на 1 перцентиль.

Из представленных данных можно заключить, что интерферонотерапия детей, достигших веса 34 кг и роста 135,5 см, не имеющих отставания в физическом развитии, более эффективна, чем у детей более меньшего веса и роста, а следовательно, учитывая отсутствие отставания в физическом развитии, меньшего возраста на момент начала интерферонотерапии, а антропометрические показатели детей, или их возраст могут служить предикторами положительного вирусологического ответа.

5.2.3. Эффективность интерферонотерапии в зависимости от показателей иммунофенотипа лимфоцитов

Анализ зависимости эффективности интерферонотерапии (группы 2–3) от абсолютного количества лимфоцитов крови показал, что ПВР независимо от генотипа HCV получена в 85,0% случаев при уровне абсолютного количества лимфоцитов на момент начала терапии 2500/мкл и более, в то время как при уровне абсолютного количества лимфоцитов на момент начала терапии 2000/мкл и менее ПВР была достигнута, лишь в 5,0% случаев ($p<0,001$).

При монотерапии rIFNα-2a (группа 1) зависимости эффективности лечения от уровня абсолютного числа лимфоцитов крови на момент начала терапии не получено.

Динамика изменения абсолютного числа лимфоцитов на фоне интерферонотерапии представлена на рисунке 35–37.

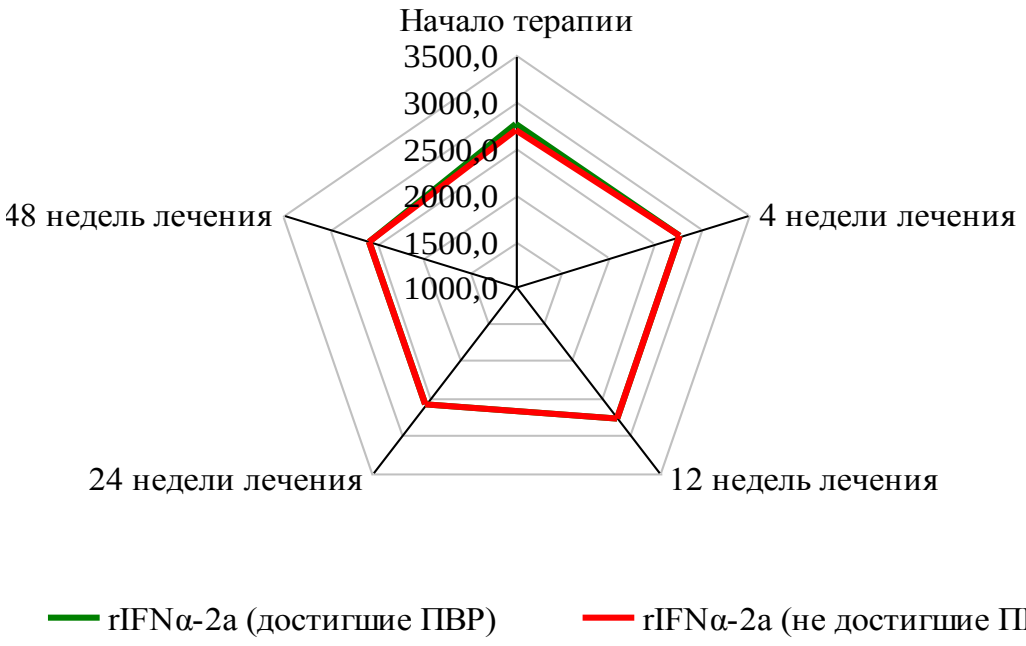


Рисунок 35 – Абсолютное число лимфоцитов крови на момент начала лечения и в динамике на фоне монотерапии rIFNα-2a у пациентов, достигших и не достигших первичной вирусологической ремиссии.

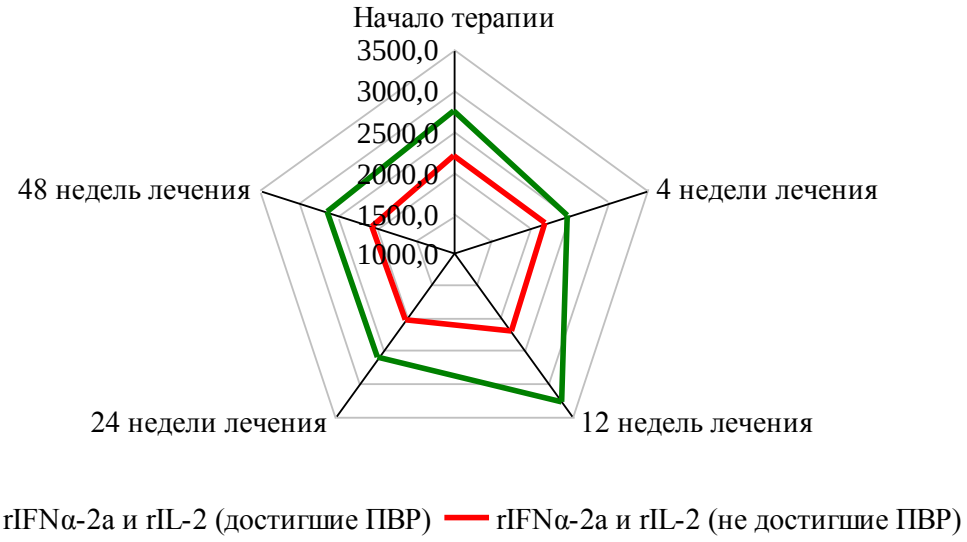
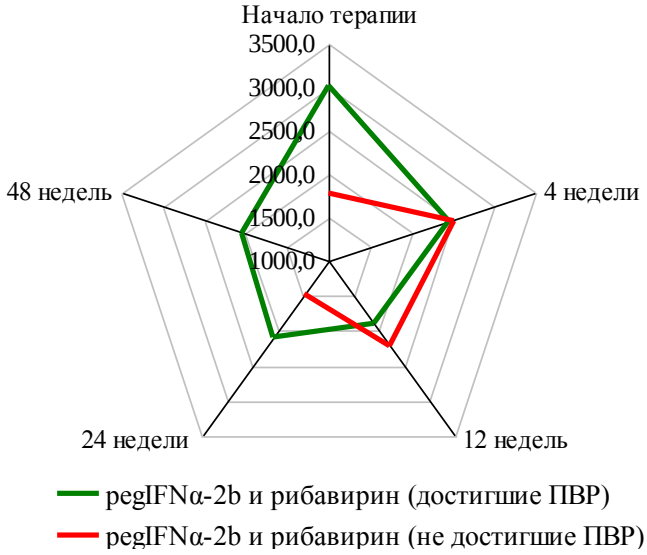


Рисунок 36 - Абсолютное число лимфоцитов крови на момент начала лечения и в динамике на фоне терапии rIFNα-2a и rIL-2 у пациентов, достигших и не достигших первичной вирусологической ремиссии.



Примечание. Лечение детей, не достигших ПВР, прекращено через 24 недели от его начала.

Рисунок 37 – Абсолютное число лимфоцитов крови на момент начала лечения и в динамике на фоне комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином у пациентов, достигших и не достигших первичной вирусологической ремиссии.

Корреляционный анализ зависимости эффективности терапии rIFNα-2a от абсолютного количества лимфоцитов (мкл) на момент начала терапии не показал взаимосвязь между этими показателями (R=0,029, p=0,879).

Корреляционный анализ зависимости эффективности терапии rIFNα-2a и rIL-2 от абсолютного количества лимфоцитов (мкл) на момент начала терапии показал значимую взаимосвязь между этими показателями (R=0,826, p=0,000). У детей, достигших ПВР, уровень абсолютного числа лимфоцитов находился в диапазоне 2994,3±302,6/мкл, у детей, не достигших ПВР, уровень абсолютного числа лимфоцитов составил 2070,6±348,2/мкл.

Корреляционный анализ зависимости эффективности комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином от абсолютного количества лимфоцитов (мкл) на момент начала терапии показал значимую взаимосвязь между этими показателями (R=0,506, p=0,005). У детей достигших ПВР уровень абсолютного числа лимфоцитов находился в диапазоне 3300,4±210,4/мкл, у детей не достигших ПВР уровень абсолютного числа лимфоцитов составил 2163,1±120,5/мкл.

Анализ клеточных субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+, D16+56+ в группе детей, получавших терапию rIFNα-2a и rIL-2, показал зависимость между их абсолютным количеством и эффективностью интерферонотерапии (рисунок 38–40).

У пациентов, достигших ПВР при использовании в лечении rIFNα-2a и rIL-2, в 85,0% случаев, независимо от генотипа HCV, уровень лимфоцитов CD16+56+ на момент начала терапии составлял 440/мкл и более. У тех детей, у которых уровень лимфоцитов CD16+56+ на момент начала лечения rIFNα-2a и rIL-2 находился в диапазоне 300/мкл и менее, и в динамике через 4, 12 и 24 недели терапии не превышал 350/мкл, ПВР была достигнута лишь в 5,0% случаев ($p<0,05$).

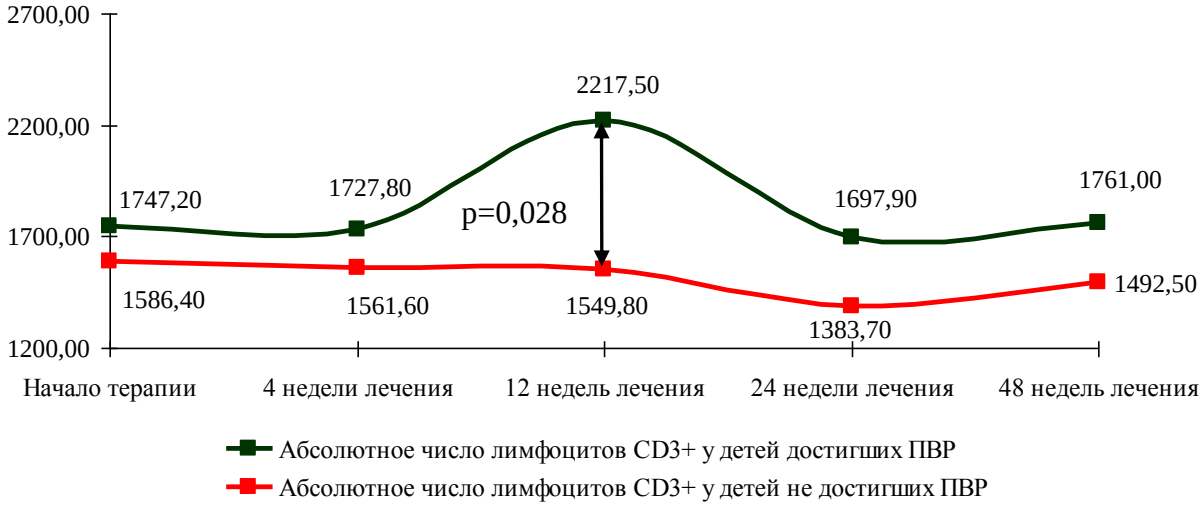


Рисунок 38 – Абсолютное число лимфоцитов CD3+ крови на момент начала лечения и в динамике на фоне терапии rIFNα-2a и rIL-2 у пациентов, достигших и не достигших первичной вирусологической ремиссии.

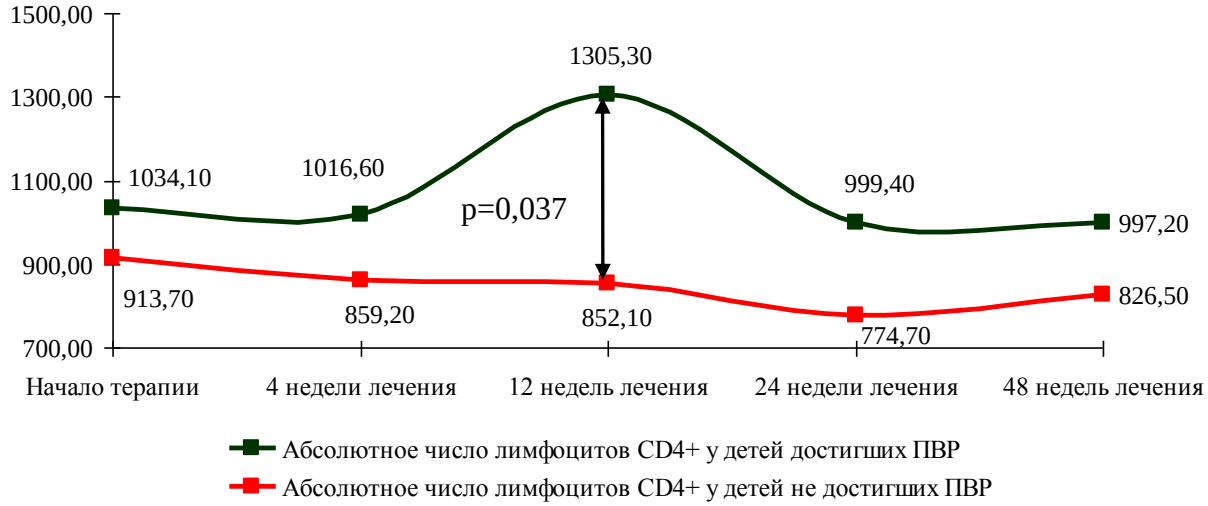


Рисунок 39 – Абсолютное число лимфоцитов CD4+ крови на момент начала лечения и в динамике на фоне терапии rIFNα-2a и rIL-2 у пациентов, достигших и не достигших первичной вирусологической ремиссии.

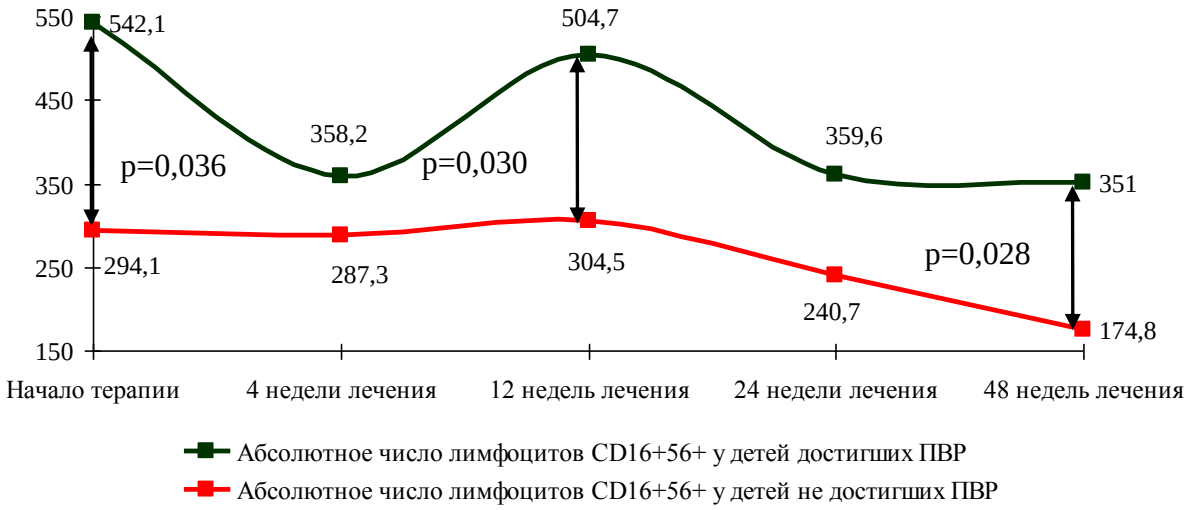


Рисунок 40 – Абсолютное число лимфоцитов CD16+56+ крови на момент начала лечения и в динамике на фоне терапии rIFNα-2a и rIL-2 у пациентов, достигших и не достигших первичной вирусологической ремиссии.

Из представленных данных можно заключить, что уровень абсолютного количества клеточных субпопуляций лимфоцитов крови является предиктором положительного вирусологического ответа при использовании rIFNα-2a и rIL-2.

5.2.4. Эффективность комбинированной интерферонотерапии пегилированным IFNα-2b и рибавирином в зависимости от абсолютного числа нейтрофилов

При проведении ROC-анализа было выявлено, что хорошей диагностической точностью при прогнозировании эффективности интерферонотерапии pegIFNα-2b и рибавирином ХГС у детей обладает уровень абсолютного числа нейтрофилов (AUC=0,786) на момент начала терапии. При этом, оптимальное соотношение чувствительности (77,2%) и специфичности (85,7%), было выявлено при уровне абсолютного числа нейтрофилов 2000/мкл (рисунок 41).

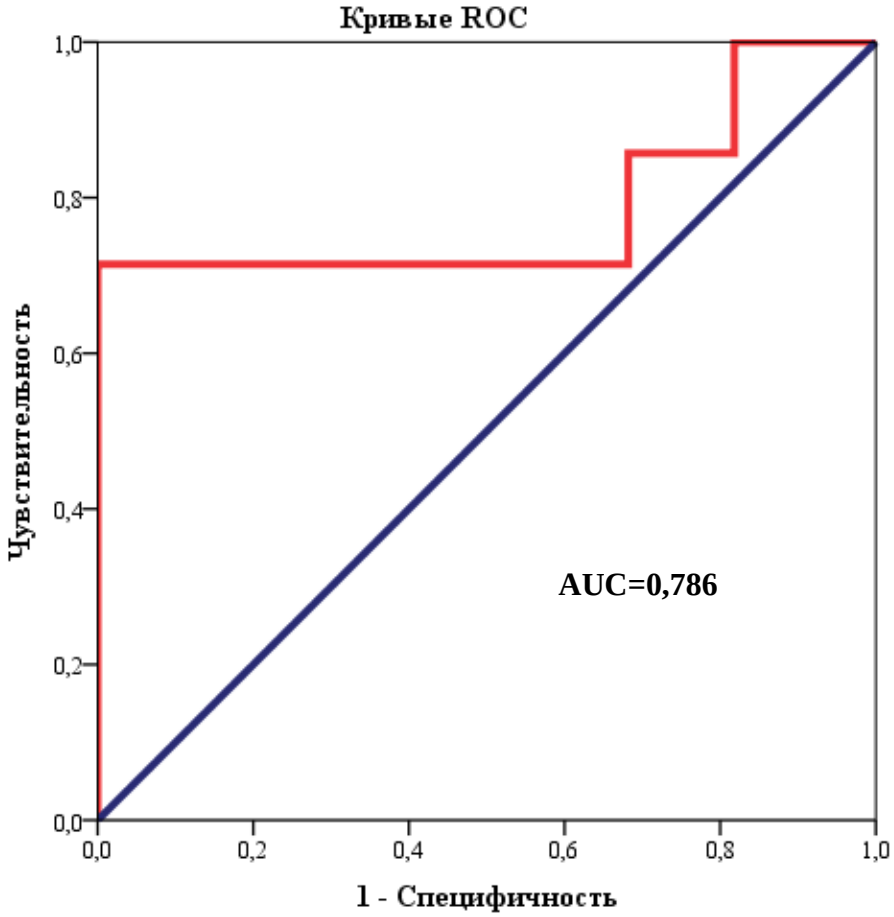


Рисунок 41 – Прогнозирование эффективности комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином в зависимости от уровня абсолютного числа нейтрофилов крови (в мкл) на момент начала терапии. Результаты ROC-анализа.

Корреляционный анализ зависимости эффективности комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином и абсолютного уровня нейтрофилов крови на момент начала терапии установил значимую взаимосвязь между этими показателями (R=0,561, p=0,002).

Анализ зависимости эффективности комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином от абсолютного числа нейтрофилов крови (рисунок 42) показал, что при диапазоне уровня исходного количества нейтрофилов 2000–3400/мкл частота достижения ПВР, независимо от генотипа HCV, составила 82,7%. При исходном уровне абсолютного

количества нейтрофилов 3500/мкл и более частота достижения ПВР составила 17,3% (p<0,05). При этом все дети имели генотип 2/3 HCV.

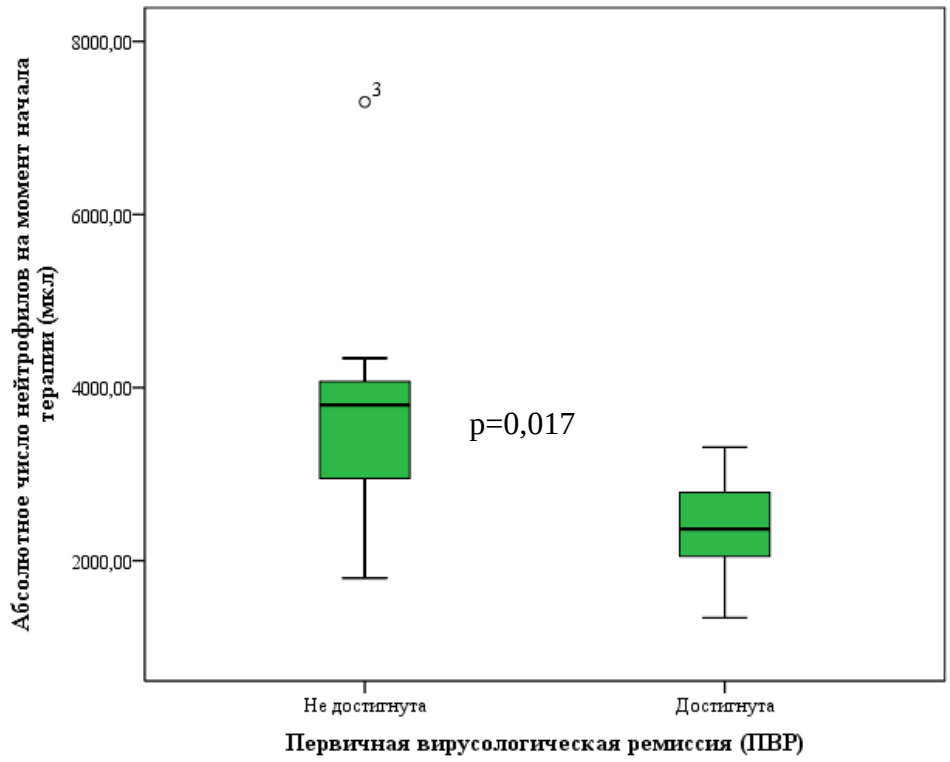


Рисунок 42 – Уровень абсолютного числа нейтрофилов у детей, достигших и не достигших первичной вирусологической ремиссии, на момент начала комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином.

Наблюдение в динамике через 12 и 24 недели от начала терапии за уровнем абсолютного количества нейтрофилов крови на фоне проводимой комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином показало, что имеет место их снижение (рисунок 43) как у пациентов, достигших ПВР, так и не достигших ПВР. Однако, снижение уровня нейтрофилов не достигало критических показателей, требующих коррекции дозы препаратов или их отмены. Отмечено также, что при уровне абсолютного числа нейтрофилов через 12 и 24 недели от начала лечения 2500/мкл и более эффективность комбинированной терапии составляет 0,0% (p<0,001).

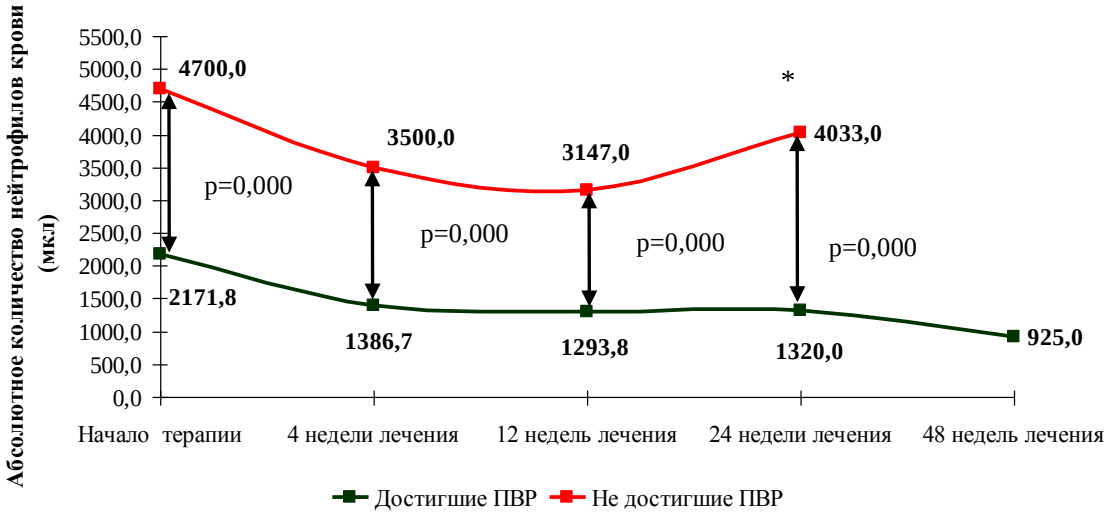


Рисунок 43 – Динамика изменений показателей уровня абсолютного количества нейтрофилов крови на фоне комбинированной терапии хронического гепатита С пегилированным IFNα-2b и рибавирином у детей, достигших и не достигших ПВР. ***** лечение детей, не достигших ПВР, прекращено в 24 недели.

5.2.5. Эффективность комбинированной интерферонотерапии пегилированным IFNα-2b и рибавирином в зависимости от уровня сывороточного интерферона

ROC-анализ (рисунок 43) прогнозирования эффективности комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином детей с ХГС показал, что уровень сывороточного интерферона при оптимальном соотношении чувствительности 86,3% и специфичности 85,7% составил 16 ед/мл (AUC=0,945).

Корреляционный анализ (таблица 15) зависимости эффективности комбинированной интерферонотерапии pegIFNα-2b и рибавирином и уровня сывороточного интерферона на момент начала терапии установил значимую взаимосвязь между этими показателями (R=0,669 p=0,000).

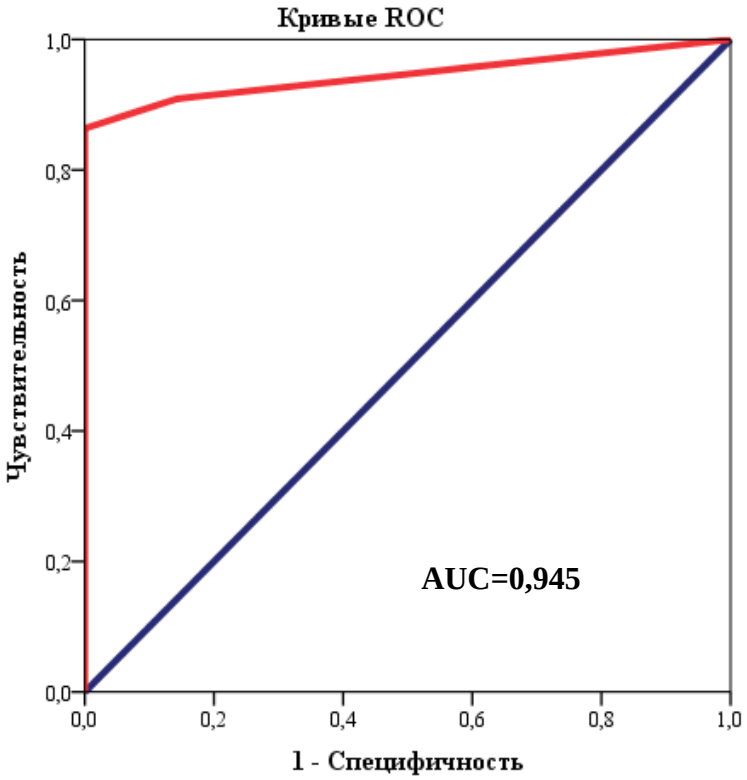


Рисунок 43 – Прогнозирование эффективности комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином в зависимости от уровня интерферона сыворотки на момент начала терапии. Результаты ROC-анализа.

Таблица 15 - Взаимосвязь эффективности комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином и уровнем интерферона сыворотки и индуцированным синтезом интерферона альфа и гамма лимфоцитами крови

Показатели	Эффективность терапии (достижение ПВР)
Интерферон сыворотки	R=0,429, p=0,020
Интерферон альфа	R=-0,259, p=0,175
Интерферон гамма	R=-0,164, p=0,396

Примечание. ПВР - первичная вирусологическая ремиссия, R - коэффициент корреляции, p - уровень значимости.

РЕЗЮМЕ

Монотерапия rIFNα-2a является наименее эффективной при лечении ХГС у детей, что позволяет сделать вывод о нецелесообразности применения данной схемы лечения.

Использование rIL-2 с rIFNα-2a значительно повышает эффективность терапии ($p<0,05$), приводя к более высоким показателям частоты достижения ПВР и СВО у детей с генотипом 2/3 HCV.

Применение рекомбинантного интерлейкина-2 способствует снижению частоты встречаемости и выраженности побочных эффектов интерферонотерапии.

Комбинированная терапия pegIFNα-2b и рибавирином является наиболее эффективной схемой лечения ХГС у детей с генотипом 1 HCV, при этом частота достижения ПВР и СВО достигает 82,3% и 76,4% соответственно, что достоверно выше в сравнении с монотерапией rIFNα-2a и лечением rIFNα-2a и rIL-2.

Установлены предикторы положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию, которыми являются антропометрические показатели пациентов (вес и рост), а, следовательно, возраст детей на момент начала терапии. Лечение более эффективно, если начало его приходится на возраст от 6 лет и старше (рост от 115 см и выше, вес от 23 кг и больше) при использовании комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином. Эффективность применения rIFNα-2a с rIL-2 зависимости от возраста (веса и роста) детей не имеет, что позволяет думать о том, что у детей до 6 летнего возраста при генотипе 2/3 HCV целесообразно использовать при лечении ХГС rIFNα-2a с rIL-2, а достигших возраста 6 лет и старше (рост от 115 см и выше, вес от 23 кг и больше) – комбинированную терапию pegIFNα-2b и рибавирином. Так же, при лечении ХГС у детей pegIFNα-2b и рибавирином на момент начала терапии предикторами положительного вирусологического

ответа являются уровень абсолютного числа нейтрофилов крови 3400/мкл и менее и уровень сывороточного интерферона 16-22 ед/мл.

При лечении хронического гепатита С у детей рекомбинантным интерфероном альфа-2а и рекомбинантным интерлейкином-2 предикторами положительного вирусологического ответа являются уровень абсолютного числа лимфоцитов 2500/мкл и более, и лимфоцитов CD16+56+ 540/мкл и более на момент начала терапии.

ГЛАВА VI. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Медико-статистический анализ, проведённый по данным государственной статистики за 2003-2013 гг., показал, что первичная заболеваемость ХГС детского населения Российской Федерации была нестабильной и разнонаправленной, а в целом по стране за последние 11 лет суммарное абсолютное количество случаев первичной заболеваемости ХГС детей составило 13555, что достигает лишь 0,049% инфицированности населения соответствующего возраста (с учетом общего количества детского населения РФ, составляющего на первое января 2014 года 27 374 тысячи человек) [9], что значительно меньше, чем в развитых странах [67, 143], и свидетельствует о необходимости совершенствования работы по раннему выявлению HCV-инфекции у детей и подростков, так как активное обследование на предмет обнаружения HCV инфекции у наблюдаемых пациентов установлено лишь в 51 из 148 (34,3%) случаев – это дети, которым проводилось обследование перед плановым хирургическим лечением и дети, в анамнезе у которых имело место переливание крови и/или её компонентов. Таким образом, на основании проведенного медико-статистического анализа можно заключить, что на территории РФ показатель инфицированности детей вирусом гепатита С ниже, чем в развитых странах. Первичная заболеваемость ХГС детского населения Российской Федерации на протяжении 2003-2013 гг. была нестабильной и разнонаправленной в различных регионах страны, в целом в период 2006-2013 гг. снизилась с 4,54 до 2,08 на 100000 населения соответствующего возраста.

Анализ клинических проявлений ХГС у детей и подростков показал, что заболевание клинически сопровождается синдромом хронической неспецифической интоксикации, диспепсии и в единичных случаях, при подтверждённом циррозе печени, геморрагическимми проявлениями.

При анализе показателей, характеризующих биохимическую активность, установлено, что повышение АЛТ и АСТ встречается в 25,6% случаев, а уровень их повышения максимально достигает 5 ВГН. Это совпадает с данными литературы, свидетельствующими о том, что ХГС у детей редко протекает с высокой цитолитической активностью [72].

Имеются работы, свидетельствующие о неблагоприятном действии вирусов семейства герпесвирусов на течение различных заболеваний [6, 25]. У 55,1% наблюдаемых детей были выявлены хронические активные герпесвирусные инфекции, которые сопровождались наличием специфических ДНК герпесвирусов в количестве не менее 1000 копий/экв/мл в клетках крови, что свидетельствовало об активной репликации этих вирусов. Анализ влияния различных герпесвирусов на течение ХГС у детей показал их неблагоприятное действие, характеризующееся усилением синдрома цитолиза при хронических активных EBV и HHV6 инфекциях и более высокими биохимическими показателями, характеризующими синдром холестаза при хронической активной HSV1-2 инфекции.

Диффузные изменения печени, визуализируемые при УЗИ органов брюшной полости, встречались у всех наблюдаемых пациентов, а в 26,3% случаев выявлялось увеличение лимфатических узлов в области ворот печени. Такие признаки, как гепатомегалия и спленомегалия, при УЗИ определялись соответственно у 6,7% и 2,7% пациентов, что соответствует данным литературы, свидетельствующим о том, что лишь у 10,0% детей с ХГС единственным клиническим признаком заболевания является увеличение печени [61]. Узлы регенерации в печени при УЗИ определялись в 2,0% случаев, что также не противоречит данным литературы, свидетельствующим о том, что тяжёлый фиброз и цирроз печени при ХГС у детей обнаруживается лишь у 2,0% пациентов [61,60,141,75,104,59].

У 60,8% детей при УЗИ органов брюшной полости обнаруживались признаки дисфункции билиарного тракта, а при проведении ФЭГДС - эндоскопически визуализируемые изменения слизистой оболочки верхнего

отдела пищеварительного тракта, свидетельствующие о воспалительном процессе, в 72,5% случаев. Это могло быть причиной таких клинических проявлений, как синдром диспепсии в 41,2% случаев, и обусловливает целесообразность проведения детям с ХГС не только УЗИ органов брюшной полости, но и ФЭГДС с целью выявления сопутствующих заболеваний и коррекции лечения.

Таким образом, можно заключить, что ХГС у детей клинически сопровождается синдромом хронической неспецифической интоксикации, реже – синдромом диспепсии и в единичных случаях, при подтверждённом циррозе печени, присутствием геморрагического синдрома. Биохимическая активность определяется у 25,6% больных и характеризуется повышением уровня АЛТ у 33 пациентов, которая в 86,8% случаев достигает 3 «норм» и расценивается как минимальная, в 13,2% случаев достигает 5 «норм» и расценивается как умеренная. При УЗИ у всех пациентов визуализируются диффузные изменения печени, признаки портальной гипертензии, сопровождающиеся визуализируемым расширением воротной и селезеночной вен, выявляются у 2,0% пациентов с циррозом печени в исходе ХГС. Признаки дисфункции билиарного тракта определяются у 60,8% пациентов. У 72,5% детей выявляются воспалительные изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта. В 69,0% случаях диагностируется хронический гастрит, в 31,0% случаев – хронический дуоденит, в 62,0% случаев – эзофагит. Варикозное расширение вен пищевода I степени обнаруживается пациентов с циррозом печени в исходе ХГС в 2,0% случаев (n=3).

Известно, что у детей ХГС не сопровождается значительными нарушениями структуры печени. Тяжелый фиброз и цирроз печени описаны лишь в 2,0% случаев ХГС у детей, и встречаются они у пациентов с генотипом 1a HCV при перинатальном инфицировании от матерей, употребляющих внутривенные наркотики [14, 15, 16]. Проведённые исследования не только подтвердили данную точку зрения, но и доказали это

с помощью разработанных балльных систем определения степени нарушения функции и структуры печени и выраженности портальной гипертензии, в которых биохимические показатели и данные инструментальных и морфологических методов исследования переведены в цифровую систему.

Статистический анализ данных лабораторных, морфологических и инструментальных методов исследования показал, что для установления степени выраженности фиброза печени, которое необходимо при определении показаний к проведению интерферонотерапии детей с ХГС, только при F2 по данным фиброэластометрии и УЗИ необходимо проведение морфологического исследования ткани печени. Это следует из тех данных, что при фиброзе F3-F4 данные фиброэластометрии соответствуют данным морфологического исследования, и прибегать к сложному инвазивному и поднаркозному методу исследования, который может сопровождаться рядом осложнений при его проведении, нецелесообразно, та как при F3-F4, согласно рекомендациям EASL, необходимо проводить интерферонотерапию при отсутствии противопоказаний к нему. F0-F1 по данным фиброэластометрии часто не соответствует данным морфологического исследования. Однако, при морфологическом исследовании ни в одном случае не был диагностирован фиброз F3-F4, если данные фиброэластометрии свидетельствовали о фиброзе F0-F1. А, согласно рекомендациям EASL, прямых показаний к проведению интерферонотерапии хронического гепатита С у детей при фиброзе F0-F2 нет. И только фиброз F2 по данным фиброэластометрии может соответствовать как фиброзу F1, так и фиброзу F3 по данным морфологического исследования, что и обусловливает необходимость проведения биопсии печени с последующим морфологическим исследованием с целью уточнения степени выраженности фиброза для определения тактики дальнейшего ведения ребёнка.

Однако, сравнительный анализ нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии при ХГС у детей, проведенный на основе разработанной балльной системы, и показателей, характеризующих

степень фиброза печени по данным фиброэластометрии и морфологического исследования ткани печени показал, что при фиброзе F0-F1, нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии были снижены на 5,7±0,8%, при фиброзе печени F2 по данным фиброэластометрии и морфологического исследования ткани печени структура печени и выраженность портальной гипертензии снижены на 5,8±0,3% (p=0,985). Фиброз печени F3-F4 по данным фиброэластометрии и морфологического исследования ткани печени соответствовал нарушению структуры печени и выраженности портальной гипертензии на 12,0±2,0% (p=0,000). Полученные данные позволяют заключить, что разработанная балльная система определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии может использоваться в качестве вспомогательного инструмента при решении вопроса о необходимости проведения биопсии печени с целью определения выраженности фиброза с последующем решением вопроса о целесообразности и сроках проведении лечения.

Определено, что у детей с ХГС с минимальным фиброзом печени преобладали незначительные нарушения функции печени, статистически значимо реже ($p<0,05$) встречались умеренные нарушения функции печени. Тяжелые нарушения функции печени для детей с ХГС не характерны.

Таким образом, ХГС у детей в большинстве случаев не сопровождается значительными нарушениями структуры печени. Фиброз определяется у всех пациентов: минимальный в 85,0% случаев, умеренный – 12,0%, выраженный – 3,0% случаев.

Установлено, что ХГС у детей сопровождается выраженным дисбалансом системы интерферонов, который характеризуется повышением сывороточного IFN (более чем в 2 раза выше нормы) и низким уровнем индуцированного синтеза IFNα и IFNγ лимфоцитами крови. Так же определено, что проведение интерферонотерапии благоприятно влияет на показатели системы интерферонов, снижая уровень сывороточного интерферона до референсных значений ($p<0,01$), и увеличивая сниженный

уровень индуцированного синтеза ИФНγ, при этом уровень индуцированного синтеза IFNα не изменяется.

В настоящее время единого консенсуса в отношении лечения детей с ХГС в настоящее время нет. Но проводимое лечение может предотвратить прогрессирование заболевания, избежать серьезных осложнений, а также уменьшить риск распространения инфекции, в том числе, учитывая вертикальную передачу, заражение следующего поколения [132].

Тем не менее, отсутствие клинических и лабораторных симптомов у большинства пациентов, дорогие лекарственные средства, потенциальные побочные эффекты интерферонотерапии, медленное прогрессирование, и неэффективное лечение особенно у пациентов с генотипом 1 HCV, обусловливают необходимость совершенствования подходов к противовирусной терапии и разработке новых лекарственных препаратов [49].

Анализ эффективности интерферонотерапии в 3 анализируемых группах пациентов показал невысокую частоту достижения ПВР и СВО в группе детей, получающих терапию rIFNα-2a (27,7% и 23,4 % соответственно). Кроме того, применение rIFNα-2a показало высокую частоту встречаемости побочных эффектов на фоне лечения.

Одной из причин невысокой эффективности лечения в данной группе, могло послужить то, что rIFNα-2a усугубляет имеющийся дисбаланс цитокиновой системы. Так же было установлено, что у 84,1% наблюдаемых нами детей с ХГС имеют место хронические герпесвирусные инфекции, из них активные герпесвирусные инфекции выявлены у 55,1% детей. Проведенные ранее исследования в данной области показали [3, 4, 5, 6], что герпесвирусы обладают прямым цитопатогенным действием на иммунокомпетентные клетки, индуцируют поликлональную активацию лимфоцитов и усиливают их апоптоз. Зараженные вирусами лимфоциты становятся мишенями для цитотоксических лимфоцитов. Снижается эндогенная продукция IL2, функция NK-клеток. Известно, что у больных

такими вирусными инфекциями, как хронические вирусные гепатиты, в том числе хронический вирусный гепатит С, герпесвирусные инфекции, - в большинстве случаев отмечается положительный клинический эффект, если на начальном этапе терапии проводимое лечение вызывает стимуляцию активности Th1-лимфоцитов, В-лимфоцитов и естественных киллеров и супрессию Th2-лимфоцитов. Показано, что к ликвидации эндогенного дефицита IL2, лучшей выживаемости CD4+ лимфоцитов вследствие снижения апоптоза, увеличению количества CD4+ за счет улучшения их пролиферации и дифференцировки, нормализации баланса Th1/Th2, усилению функции NK-клеток, - приводит применение рекомбинантного IL2.

В виду этого, с целью устранения дисбаланса цитокиновой регуляции и повышения эффективности лечения в терапию rIFNα-2a, включен иммуномодулятор, обладающий способностью к индукции эндогенных интерферонов, индуцирующий пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов и NK-клеток, активизирующий функциональную активность Т-хелперов, продуцирующих IFNγ – rIL-2.

На фоне включения rIL-2 в схему терапии rIFNα-2a, эффективность лечения увеличилась более чем в 2 раза у детей с генотипом 2/3 HCV.

Таким образом, на основании анализа полученных данных можно заключить, что включение rIL-2 в схему противовирусной терапии ХГС у детей препаратом rIFNα-2a значительно повышает ее эффективность, приводя к более высоким показателям частоты достижения ПВР и СВО ($p<0,05$) у детей с генотипом 2/3 HCV (90,9%).

Кроме того, применение rIL-2 в комбинации с rIFNα-2a, так же способствует снижению частоты встречаемости и выраженности побочных эффектов, что объясняется нивелированием IL-2 антипролиферативного эффекта IFN.

Это может быть основанием для использования и позволяет рекомендовать включение в схемы противовирусной терапии при лечении ХГС у детей иммунокорректора рекомбинантного rIL-2.

Сравнение полученных результатов с результатами систематизированного обзора проведённых в мире исследований по эффективности интерферонотерапии ХГС у детей показывает, что частота достижения СВО при лечении rIFNα-2a сравнима с мировыми данными результатов использования IFNα, а частота получения СВО при использовании комбинации rIFNα-2a и rIL-2 превышает таковую при использовании пегилированных IFN и комбинации IFNα с рибавирином, но несколько меньше, чем при использовании комбинации пегилированных IFN с рибавирином.

Анализ эффективности интерферонотерапии pegIFNα-2b и рибавирином, показал достоверно высокую частоту достижения ПВР и СВО при генотипе 1 HCV в сравнении с другими группами. При генотипе 2/3 HCV частота достижения ПВР И СВО достоверно не имела различий с группой детей, которые получали лечение rIFNα-2a в комбинации rIL-2. В обеих группах частота достижения ПВР и СВО была высокой. Следует отметить, что на фоне терапии pegIFNα-2b и рибавирином имела место высокая частота встречаемости и выраженности побочных эффектов.

Полученные данные по эффективности комбинированного лечения pegIFNα-2b и рибавирином, не противоречат результатам зарубежных исследований. Однако, не смотря на то, что комбинированное лечение pegIFNα-2b и рибавирином имеет значительно лучший результат по сравнению с терапией rIFNα-2a, всё-таки данный вид интерферонотерапии не является идеальным для детей, учитывая, что длительное применение пегилированного IFN влияет на скорость роста ребёнка, а также на фоне лечения возникают значительные побочные эффекты.

Лечение детей должно быть максимально безопасным, включать стандартные рекомендуемые лабораторные исследования, не влиять на физическое и психомоторное развитие ребёнка, а также на качество жизни при длительном лечении.

На основании этого проведена комплексная оценка результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, выделены предикторы положительного вирусологического ответа, согласно которым сформированы критерии выбора противовирусной терапии ХГС у детей.

Предикторами положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию являются антропометрические показатели пациентов (вес и рост), а, следовательно, возраст детей на момент начала терапии. Лечение более эффективно, если начало его приходится на возраст от 6 лет и старше (рост от 115 см и выше, вес от 23 кг и больше) при использовании комбинированной терапии pegIFNα-2b и рибавирином. Эффективность применения rIFNα-2a с rIL-2 зависимости от возраста (веса и роста) детей не имеет. Это позволяет сделать заключение о том, что у детей до 6 летнего возраста при генотипе 2/3 HCV целесообразно использовать при лечении ХГС rIFNα-2a с rIL-2, а достигших возраста 6 лет и старше (рост от 115 см и выше, вес от 23 кг и больше) – комбинированную терапию pegIFNα-2b и рибавирином. Так же, при лечении ХГС у детей pegIFNα-2b и рибавирином на момент начала терапии предикторами положительного вирусологического ответа являются уровень абсолютного числа лимфоцитов 2500/мкл и более, нейтрофилов крови 3400/мкл и менее и уровень сывороточного интерферона 16-22 ед/мл.

При лечении хронического гепатита С у детей rIFNα-2a и rIL-2 предикторами положительного вирусологического ответа являются уровень абсолютного числа лимфоцитов 2500/мкл и более, и лимфоцитов CD16+56+ 540/мкл и более на момент начала терапии.

С учётом выявленных предикторов положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию хронического гепатита С у детей разработан алгоритм подбора индивидуализированной терапии, согласно которому вначале принимается решение о целесообразности проведения интерферонотерапии в зависимости от возраста ребёнка (его веса и роста) и

данных лучевых методов визуализации (определение степени выраженности фиброза). При необходимости уточнения степени выраженности фиброза проводится биопсия печени, а при наличии противопоказаний к ее проведению – проводится оценка степени нарушения функции печени по балльной системе. При принятии положительного решения о проведении интерферонотерапии оцениваются предикторы положительного вирусологического ответа с последующим выбором схемы лечения (рисунок 44).

Индивидуализированный подход к выбору интерферонотерапии позволит повысить частоту достижения ПВР и СВО, уменьшить длительность терапии (несколько курсов интерферонотерапии), что позволит снизить токсическое воздействие препаратов на организм ребенка, минимизировать развитие серьезных осложнений интерферонотерапии, снизить материальные затраты на лечение ребенка, значимые как для семьи пациентов, так и для здравоохранения в целом.

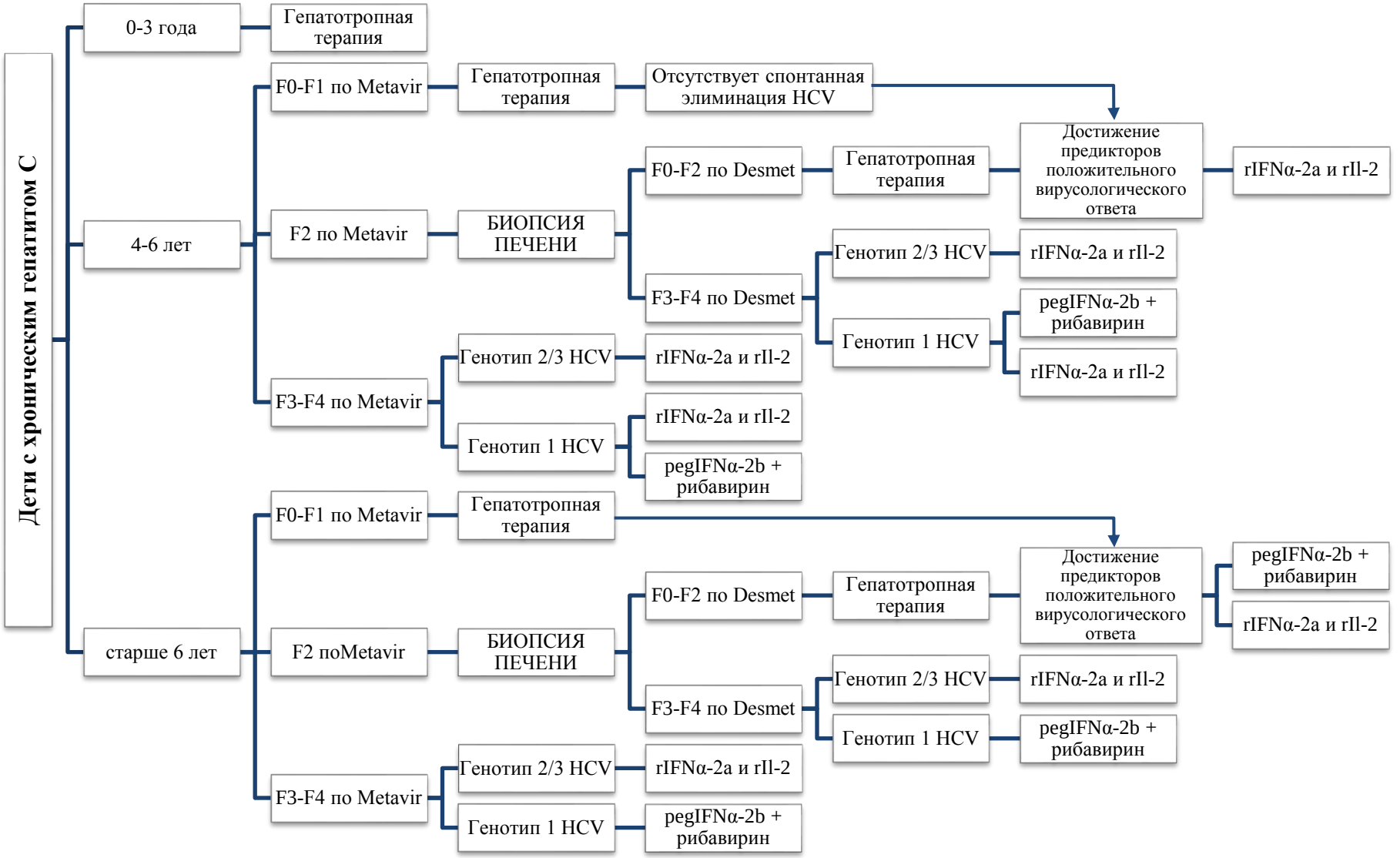


Рисунок 44 - Алгоритм подбора индивидуализированной терапии хронического гепатита С у детей.

ВЫВОДЫ

1. Первичная заболеваемость хроническим гепатитом С детского населения Российской Федерации за период 2006-2013 гг. снизилась с 4,54 до 2,08 на 100000 населения соответствующего возраста, в течение 2003-2013 гг. была разнонаправленной и нестабильной во всех регионах страны, инфицированность детей вирусом гепатита С составляет 0,049%.
2. Хронический гепатит С у детей клинически сопровождается синдромом хронической неспецифической интоксикации, 41,2% случаев – синдромом диспепсии и в 10,1% - геморрагическим синдромом. В 72,5% случаев встречаются эндоскопически визуализируемые изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта воспалительного характера, у 60,8% больных диагностируется дисфункция билиарного тракта. Увеличение размеров печени определяется в 6,7% случаев, селезёнки – в 2,7%. У 25,6% пациентов имеется биохимическая активность, которая характеризуется незначительным повышением цитолитической активности в 22,2% случаев и умеренным повышением - в 3,4% случаев.
3. Степень нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии при хроническом гепатите С у детей соответствует их отсутствию в 5,7% случаев, незначительной - в 83,0%, умеренной – в 11,3%. Степень нарушения функции печени при хроническом гепатите С у детей соответствует ее отсутствию в 9,4%, незначительной - в 83,0%, умеренной – в 7,6% случаев.
4. При лечении хронического гепатита С у детей с генотипом 1 вируса гепатита С наиболее эффективной является комбинированная терапия пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином с

достижением первичной вирусологической ремиссии в 82,3% и стойкого вирусологического ответа в 76,4%, у детей с генотипом 2/3 вируса гепатита С целесообразно применять рекомбинантный интерферон альфа-2а и рекомбинантный интерлейкин-2 с достижением первичной вирусологической ремиссии и стойкого вирусологического ответа в 90,9%. При проведении монотерапии рекомбинантным интерфероном альфа-2а первичная вирусологическая ремиссия достигается в 27,7%, стойкий вирусологический ответ - в 23,4%

5. Предикторами положительного вирусологического ответа при комбинированном лечении пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином являются возраст от 6 лет и старше, рост от 115 см, вес от 23 кг, исходный уровень абсолютного количества лимфоцитов крови 2500/мкл и более, уровень абсолютного количества нейтрофилов крови в диапазоне 2000-3400/мкл, исходный уровень сывороточного интерферона в диапазоне 16-22 ед/мл. Предикторами положительного вирусологического ответа при лечении рекомбинантным интерфероном альфа-2а и рекомбинантным интерлейкином-2 являются исходный уровень абсолютного количества лимфоцитов крови 2500/мкл и более, лимфоцитов CD16+56+ 540/мкл и более.
6. Выбор индивидуализированной терапии должен проводиться с учетом предикторов положительного вирусологического ответа: детям в возрасте от 3 до 6 лет лечение проводится рекомбинантным интерфероном альфа-2а и рекомбинантным интерлейкином-2, после 6 лет – применяется комбинированная терапия пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином при инфицировании вирусом гепатита С 1 генотипа. Детям, не имеющим положительные предикторы вирусологического ответа, показано проведение гепатотропной и посиндромной терапии до их достижения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Обследовать с целью исключения инфицированности вирусом гепатита С необходимо:
   - Детей, родившихся от матерей, инфицированных вирусом гепатита С.
   - Детей из социально неблагополучных семей.
   - Детей, у которых в анамнезе имели место переливания крови и/или ее компонентов.
   - Дети, у которых в анамнезе имели место инвазивные медицинские манипуляции.
   - Детей, имеющих симптомокомплекс, характеризующий хроническую неспецифическую интоксикацию, диспепсию, геморрагический синдром, имеющих увеличение печени и селезенки.
2. Детям с хроническим гепатитом С необходимо проводить фиброэзофагогастродуоденоскопию с целью выявления воспалительных заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта, а также ультразвуковое исследование органов брюшной полости для оценки состояния гепатобилиарной системы.
3. С целью исключения хронических активных герпесвирусных инфекций у детей с хроническим гепатитом С необходимо исследование крови на специфические антитела класса IgM и IgG к вирусам семейства герпесвирусов методом иммуноферментного анализа и специфические ДНК герпесвирусов в клетках крови и/или ткани печени методом полимеразной цепной реакции.

4. При решении вопроса о необходимости проведения интерферонотерапии оценка степени фиброза печени проводится по данным фиброэластометрии:
    a. При фиброзе F0-F1 прямых показаний для проведения интерферонотерапии нет.
    b. При фиброзе F3-F4 проводится интерферонотерапия.
    c. При фиброзе F2 по данным фиброэластометрии проводится биопсия печени и морфологическое исследование с уточнением стадии фиброза для последующего решения вопроса о проведении интерферонотерапии.
    d. При наличии противопоказаний для проведения биопсии печени положительное решение о проведении интерферонотерапии может приниматься при нарушении структуры печени и выраженности портальной гипертензии на 10,0% и более, определяемой по балльной системе.
5. При принятии решения о начале лечения и выборе интерферонотерапии необходимо учитывать возраст, вес и рост ребенка. Лечение с использованием комбинированной терапии пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином проводится при достижении ребёнком возраста 6 лет, веса 23 кг и роста 115 см. Лечение детей, не достигших 6-ти летнего возраста, 23 кг веса и 115 см роста, лечение проводится рекомбинантным интерфероном альфа-2а и рекомбинантным интерлейкином-2 в режиме дозирования 0,02 мг/кг в сутки подкожно (но не более 1 мг) 2 раза в неделю в течение 2-х недель с последующим переходом на пероральный прием в течение 8 недель, после чего делается перерыв в приёме препарата на 4 недели. Терапия продолжается на протяжение всего срока применения рекомбинантного интерферона альфа-2а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Волынец Г.В., Потапов А.С., Ильин А.Г., Конова С.Р., Скворцова Т.А., Пахомовская Н.Л., Четкина Т.С. Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами детского населения в Российской Федерации за период 2003-2011 гг.
2. Волынец Г.В., Евлюхина Н.Н., Филин А.В., Потапов А.С., Шавров А.А., Дворяковский И.В., Сурков А.Н., Аникин А.В., Зеликович Е.И. Нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии у детей на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2014(3). – С.49–60.
3. Волынец Г.В., Потапов А.С., Беляев Д.Л.,Филатов Ф.П. Индуцированный синтез интерферонов и герпес-вирусные инфекции у детей с хроническими заболеваниями печени // Российский педиатрический журнал. – 2010(3). – С.17–22.
4. Волынец Г.В., Потапов А.С., Пахомовская Н.Л. Повышение эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С у детей с помощью рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) // Российский педиатрический журнал. – 2011. – №6. – С.9–14.
5. Волынец Г.В., Потапов А.С., Пахомовская Н.Л. Хронический герпесвирусный гепатит у детей: клиника, диагностика, особенности лечения // Российский педиатрический журнал. – 2011(4). – С.24–29.
6. Волынец Г.В., Потапов А.С., Пахомовская Н.Л., Леонова Д.В. Влияние герпесвирусных инфекций на течение хронических болезней печени у детей // Российский педиатрический журнал. – 2010. - №4. – С.11-16
7. Волынец Г.В., Потапов А.С., Полякова С.И., Александров А.Е.,

Сенякович В.М., Сурков А.Н., Четкина Т.С., Евлюхина Н.Н., Скворцова Т.А. Определение степени нарушения функции печени у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – №4. – С.47–51.

8. Волынец Г.В., Скворцова Т.А., Потапов А.С., Ильин А.Г., Конова С.Р. Динамика первичной заболеваемости хроническими вирусными гепатитами детского населения в Российской Федерации // Медико-социальная экспертиза и реабилитация детей с ограниченными возможностями. – 2011. – №3–4. – С.30–48.
9. Государственный доклад о положении детей и семей, имеющих детей, в Российской Федерации // Министерство труда и социальной защиты Российской Федерации. – 2013.
10. Дворяковский И.В. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка. – Москва : Фирма СТРОМ. – 2009. – С.384.
11. Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации за 2003-2004 гг.: Информационный сборник статистических и аналитических материалов. – М.: ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2005. – С.94. – Ч. 2.
12. Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации за 2005-2006 гг.: Информационный сборник статистических и аналитических материалов. – М.: ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2007. – С.94. – Ч. 2.
13. Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации за 2006-2007 гг.: Информационный сборник статистических и аналитических материалов. – М.: ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2008. – С.94. – Ч.2
14. Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации за 2007-2008 гг.: Информационный сборник статистических и аналитических материалов. – М.: ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2009. – С.92. – Ч.2

15. Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации за 2009-2010 гг.: Информационный сборник статистических и аналитических материалов. – М.: ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2011. – С.94. – Ч. 2.
16. Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации за 2010-2011 гг.: Информационный сборник статистических и аналитических материалов. – М.: ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2012. – С.94. – Ч. 2.
17. Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации за 2011-2012 гг.: Информационный сборник статистических и аналитических материалов. – М.: ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2013. – С.100. – Ч. 2.
18. Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации за 2012-2013 гг.: Информационный сборник статистических и аналитических материалов. – М.: ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2013. – С.99. – Ч. 2.
19. Лопаткина Т.Н. Индивидуализированная противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С сегодня. Гепатологический форум // Приложение к журналу клиническая фармакология и терапия. – 2011. – №.4. – С.15–20.
20. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Перевод Шостка Г.Д., Ряснянский В.Ю., Квашин А.В. – ВОЗ, Женева. – 2001. – С.342.
21. Попович А. М. Материалы VII Всероссийского форума с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» им. акад. В. И. Иоффе. – СПб. – 2003.
22. Потапов А.С., Пахомовская Н.Л., Волынец Г.В. Эффективность противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т.8. – № 6. – С.101–105.

23. Потапов А.С., Пахомовская Н.Л., Волынец Г.В., Четкина Т.С. Интерферонотерапия хронического вирусного гепатита С у детей // Фарматека. – 2009. – №13. – С. 67–71.

24. Сенягина Н.Е., Лаврова А.Е., Зорин В.В., Галова Е.А. Факторы риска перинатальной передачи вирусного гепатита С. – Медицинский альманах. – 2011. – №4(17). – С.34–36.

25. Тотолян Г.Г., Ильченко Л.Ю., ФёдоровИ.Г., Кожанова Т.Ж., Морозов И.А., Кюрегян К.К., Сторожаков Г.И., Михайлов М.И. Влияние верусов герпеса на течение хронических заболеваний печени // Архив внутренней медицины. – 2013. – №6(14). – С.18–24.

26. Шавров А.А. Изменения верхнего отдела пищеварительного тракта при хронических болезнях печени и портальной гипертензии у детей: диссертация доктора мед. наук: шифр спец. М. – 1998. – С.293.

27. Шавров А.А., Пелих С.Т., Клочков С.А. Изменения верхних отделов пищеварительного тракта при хронических заболеваниях печени и портальной гипертензии // Педиатрия. – 1999. – №2. – С.26.

28. Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E., Marcellin P., Vierling J.M., Zeuzem S., Poordad F., Goodman Z.D., Sings H.L., Boparai N., Burroughs M., Brass C.A., Albrecht J.K., Esteban R. HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. – 2011. – 364(13). – P.1207–1217.

29. Barshes N.R., Udell I.W., Lee T.C., O'Mahony C.A., Karpen S.J., Carter B.A., Goss J.A. The natural history of hepatitis C virus in pediatric liver transplant recipients // Liver Transpl. – 2006. – Vol.12. – P.1119–1123.

30. Bevilacqua E., Fabris A., Floreano P., Pembrey L., Newell ML., Tovo PA., Amoroso A. Genetic factors in mother-to-child transmission of HCV infection // Virology. – 2009. – 390(1). – P.64–70.

31. Bortolotti F., Iorio R., Resti M., Cammà C., Marcellini M., Giacchino R., Marazzi MG., Verucchi G., Zancan L., Barbera C., Maggiore G., Vajro P.,

Giannattasio A., Bartolacci S. Epidemiological profile of 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15-year period // J. of Hepatology. – 2007. – 46(5). – P.783–790.

32. Bortolotti F., Verucchi G., Cammà C., Cabibbo G., Zancan L., Indolfi G., Giacchino R., Marcellini M., Marazzi M.G., Barbera C., Maggiore G., Vajro P., Bartolacci S., Balli F., Maccabruni A., Guido M. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease // Gastroenterology. – 2008. – 134(7). – P.1900–1907.
33. Bosi I., Ancora G., Mantovani W., Miniero R., Verucchi G., Attard L., Venturi V., Papa I., Sandri F., Dallacasa P., Salvioli GP. HLA DR13 and HCV vertical infection // Pediatr. Res. – 2002. – 51(6). – P.746–749.
34. Boxall E., Baumann K., Price N., Sira J., Brown M., Kelly D. Discordant outcome of perinatal transmission of hepatitis C in twin pregnancies // J. Clin. Virol. – 2007. – 38 (2). – P.91–95.
35. Brook G., Soriano V., Bergin C. European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections // International Journal of STD & AIDS. – 2010. – 21(10). – P.669–678.
36. Ceci O., Margiotta M., Marello F., Francavilla R., Loizzi P., Francavilla A., Mautone A., Impedovo L., Ierardi E., Mastroianni M., Bettocchi S., Selvaggi L. Vertical transmission of hepatitis C virus in a cohort of 2,447 HIV-seronegative pregnant women: A 24 month prospective study // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2001. – 33(5). – P.570–575.
37. Conte D., Fraquelli M., Prati D., Colucci A., Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection: rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15250 pregnant women // J. of Hepatology. – 2000. – 31(3). – P.751–755.
38. Cornberg M., Razavi HA., Alberti A., Bernasconi E., Buti M., Cooper C., Dalgard O., Dillion JF., Flisiak R., Forns X., Frankova S., Goldis A., Goulis I., Halota W., Hunyady B., Lagging M., Largen A., Makara M.,

Manolakopoulos S., Marcellin P., Marinho RT., Pol S., Poynard T., Puoti M., Sagalova O., Sibbel S., Simon K., Wallace C., Young K., Yurdaydin C., Zuckerman E., Negro F., Zeuzem S. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel // Liver International. – 2011. – 31(2). – P.30–60.

39. Craxi A. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. // J. of Hepatology. – 2011. – Vol.55. – P.245–264.
40. Craxi A., Koutsounas S., Ogurtsov P., Chemello L., Maticic M., Torras J., Diago M., Tartaglione MT., Witthoeft T., Yu X., Faruqi R., Chaudhri E., Pedicone LD., Zuckerman E. Peginterferon alfa-2b plus weightbased ribavirin for 24 weeks in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 with low viral load who achieve rapid viral response // J. Viral Hepat. – 2012. – 19(2). – P. e120–e125.
41. Dal Molin G., D'Agaro P., Ansaldi F., Ciana G., Fertz C., Alberico S., Campello C. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: rate of infection and assessment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors // J. Med. Virol. – 2002. – 67(2). – P.137–142.
42. Davison SM., Mieli-Vergani G., Kelly DA. Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management // Arch. Dis. Child. – 2006. – 91(9). – P.781–785.
43. Delgado-Borrego A. Treating hepatitis C: are children the same as adults? // Gastroenterology. – 2011. – 140(2). – P.389–392.
44. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H., Manns M., Scheuer P.J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging // Hepatology. – 1994. – Vol.19. – P.1513–1520.
45. Druyts E., Thorlund K., Wu P., Kanters S., Yaya S., Cooper CL., Mills EJ. 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(7). – P.961–967.

46. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex but not elective cessarean section effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection // J. Infect. Dis. – 2005. – 192(11). – P.1872–1879.
47. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus // Br. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – 108(4). – P.371–377.
48. European Pediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection // Clin. Infect. Dis. – 2005. – 41(1). – P.45–51.
49. Figlerowicz M., Sluzewski W., Kowala-Piaskowska A. // Interferon alpha and ribavirin in the treatment of children with chronic hepatitis C. – Eur. J. Pediatr. – 2004. – P.163, 265-267.
50. Foster G.R. Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C // J. of Hepatology. – 2009(16). – P.605–611.
51. Galoppo M., Galoppo C. Management of hepatitis C virus infection in childhood // Ann Hepatol. – 2010. – 9(1). – P.98–102.
52. Gane E.J., Stedman C.A., Hyland R.H., Ding X., Svarovskaia E., Symonds W.T., Hindes R.G., Berrey M.M. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C // N. Engl. J. Med. – 2013. – 368(1). – P.34–44.
53. Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J., Heinzen E.L., Qiu P., Bertelsen A.H., Muir A.J., Sulkowski M., McHutchison J.G., Goldstein D.B. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // Nature. – 2009. – 461(7262). – P. 399–401.
54. Gerner P., Wirth S., Wintermeyer P., Walz A., Janke A. Prevalence of hepatitis C virus infection in children admitted to an urban hospital // J. Infect Dis. –2006. – 52(4). – P.305–308.
55. Ghamar Chehreh M.E., Tabatabaei S.V., Khazanehdari S., Alavian SM.

Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA+/HIV- mothers: a meta-analysis // Arch Gynecol Obstet . – 2011. – 283(2). – P.255–260.

56. Gibb DM., Goodall RL., Dunn DT., Healy M., Neave P., Cafferkey M., Butler K. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission // Lancet. – 2000. – 356(9233). – P.904–907.
57. Gonzalez-Peralta R.P., Kelly D.A., Haber B. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics // Hepatology. – 2005(42). – P.1010-1018.
58. González-Peralta R.P., Langham M.R., Andres J.M., Mohan P., Colombani P.M., Alford M.K., Schwarz K.B. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C // J Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2009. – 48(5). – P.630–635.
59. González-Peralta R.P., Langham M.R., Andres J.M., Mohan P., Colombani P.M., Alford M.K., Schwarz K.B. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C // J Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2009. – 48(5). – P.630–635.
60. Goodman Z.D., Makhlouf H.R., Liu L., Balistreri W., Gonzalez- Peralta RP., Haber B., Jonas M.M., Mohan P., Molleston J.P., Murray K.F., Narkewicz M.R., Rosenthal P., Smith L.J., Robuck P.R., Schwarz K.B. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial // J. of Hepatology. – 2008. – 47(3). – P.836–843.
61. Guido M., Bortolotti F., Leandro G., Jara P., Hierro L., Larrauri J., Barbera C., Giacchino R., Zancan L., Balli F., Crivellaro C., Cristina E., Pucci A., Rugge M. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? // Am J Gastroenterol. – 2003. – 98(3). – P.660–663.
62. Hézode C., Forestier N., Dusheiko G., Ferenci P., Pol S., Goeser

T., Bronowicki J.P., Bourlière M., Gharakhanian S., Bengtsson L., McNair L., George S., Kieffer T., Kwong A., Kauffman R.S. Alam J., Pawlotsky J.M., Zeuzem S. PROVE2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection // N. Engl. J. Med. – 2009. – 360(18). – P.1839–1850.

63. Hu J., Doucette K., Hartling L., Tjosvold L., Robinson J. Treatment of hepatitis C in children: a systematic review // PLoS One. – 2010. – 5(7). – P. e11542.
64. Indolfi G., Azzari C., Moriondo M., Lippi F., de Martino M., Resti M. Alanine transaminase levels in the year before pregnancy predict the risk of hepatitis C virus vertical transmission // J. Med. Virol. – 2006. – 78(7). – P.911–914.
65. Indolfi G., Azzari C., Resti M. Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus // J. Pediatr. – 2013. –163(6). – P.1549–1552.
66. Indolfi G., Bartolini E., Azzari C., Becciolini L., Moriondo M., de Martino M., Resti M. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: infection of the father predicts the risk of perinatal transmission // Journal of Medical Virology. – 2008. – 80(11). – P.1907–1911.
67. Indolfi G., Bartolini E., Casavola D., Resti M. Chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents: Epidemiology, natural history, and assessment of the safety and efficacy of combination therapy // Adolescent Health, Medicine and Therapeutics. – 2010 (1). – P.115–128.
68. Indolfi G., Bartolini E., Resti M. Spontaneous clearance of hepatitis C virus in vertically infected children: any clue for treatment? // European Journal of Pediatrics. – 2011. – 170(12). – P.1621.
69. Indolfi G., Mangone G., Calvo P.L., Bartolini E., Nebbia G., Calvo P.L., Moriondo M., Tovo P-A., de Martino M., Azzari C., Resti M. Comparative Analysis of rs12979860 SNP of the IFNL3 Gene in Children with Hepatitis C and Ethnic Matched Controls Using 1000 Genomes Project Data // PLoS

ONE. – 2014. – 9(1). – e85899.

70. Indolfi G., Mangone G., Calvo P.L., Bartolini E., Regoli M., Serranti D., Calitri C., Tovo P-A., de Martino M., Azzari C., Resti M. Interleukin 28B rs12979860 Single-Nucleotide Polymorphism Predicts Spontaneous Clearance of Hepatitis C Virus in Children // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2014. – 58(5). – P.666–668.
71. Indolfi G., Nesi A., Resti M. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus // Journal of Medical Virology. – 2013. – 85(4). – P.608–614.
72. Indolfi G., Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection // Journal of Medical Virology. – 2009. – 81(5). – P.836–43.
73. Indolfi G., Sambrotta M., Moriondo M., Azzari C., Resti M. Genetic variation in interleukin-28B locus is associated with spontaneous clearance of HCV in children with non-1 viral genotype infection // J. of Hepatology. – 2011. – 54(4). –P.1490–1491.
74. Inui A., Fujisawa T., Sogo T., Komatsu H., Isozaki A., Sekine I. Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – 17 (5). – P.617–619.
75. Iorio R., Giannattasio A., Sepe A., Terracciano LM., Vecchione R., Vegnente A. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience // Clin Infect Dis. –2005. – 41(10). – P.1431–1437.
76. Iorio R., Giannattasio A., Sepe A., Terracciano LM., Vecchione R., Vegnente A. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience // Clin. Infect. Dis. – 2005. – 41(10). – P.1431–1437.
77. Jacobson I.M., Gordon S.C., Kowdley K.V., Yoshida E.M., Rodriguez-Torres M., Sulkowski M.S., Shiffman M.L., Lawitz E., Everson G., Bennett M., Schiff E., Al-Assi M.T., Subramanian G.M., An D., Lin M., McNally J., Brainard D., Symonds W.T., McHutchison J.G., Patel K., Feld J., Pianko S., Nelson DR. POSITRON Study. FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options // N. Engl. J. Med. –

2013. – 368(20). – P.1867–1877.

78. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., Di Bisceglie A.M., Reddy K.R., Bzowej N.H., Marcellin P., Muir A.J., Ferenci P., Flisiak R., George J., Rizzetto M., Shouval D., Sola R., Terg R.A., Yoshida E.M., Adda N., Bengtsson L., Sankoh A.J., Kieffer T.L., George S., Kauffman R.S., Zeuzem S. ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. – 2011. – 364(25). – P.2405–2416.

79. Jafri W., Jafri N., Yakoob J., Islam M., Tirmizi SF., Jafar T., Akhtar S., Hamid S., Shah H.A., Nizami S.Q. Hepatitis B and C: prevalence and risk factors associated with seropositivity among children in Karachi, Pakistan // BMC Infect. Dis. – 2006. – P.101–109.

80. Jara P., Hierro L., de la Vega A., Díaz C., Camarena C., Frauca E., Miños-Bartolo G., Díez-Dorado R., de Guevara C.L., Larrauri J., Rueda M. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection // Pediatr. Infect. Dis. – 2008(27). – P.142-148.

81. Jara P., Resti M., Hierro L., Giacchino R., Barbera C., Zancan L., Crivellaro C., Sokal E., Azzari C., Guido M., Bortolotti F. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children // Clin. Infect. Dis. – 2003. – 36(3). – P.275–280.

82. Jhaveri R., Grant W., Kauf TL., McHutchison J. The burden of hepatitis C virus infection in children: estimated direct medical costs over a 10-year period // J. Pediatr. – 2006. – 148(3). – P.353–358.

83. Jonas M.M., Badizadegan K., Ott M.J., Nelson S.P.? Perez-Atayde A.R. Histopatology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection // Hepatology. – 1998. – Vol.28(5). – P.1416–1423.

84. Jonas M.M. Children with hepatitis C // Hepatology. – 2002. – Vol.36 (1). – P.173–138.

85. Ketzinel-Gilad M., Colonder S.L., Hadary R. et al. Transient transmission of hepatitis C virus from mothers to newborns // Eur. J. Microbiol. Infect. Dis. – 2000. – 19(4). – P.267–274.

86. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., Chen T.S., Craig R., Kaplowitz N. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active // Hepatology. – 1981. – Vol. 1(5). – P.431–435

87. Krastev S., Stoynov R., Balabanska E,. Lawitz Z., Younossi R., Ghalib E., Zuckerman R., Safadi R., Tur-Kaspa N., Assy Y., Lurie L. Q2 week controlled-release-interferon-alpha2B +ribavirin reduces flu-like symptoms >50% and provides equivalent efficacy in comparison to weekly pegylated-interferonalpha2B + ribavirin in treatment-naive-Genotype-1-chronichepatitis- C: results from empower, a randomized-open-label-12-weekcomparison in 133 patients // J. of Hepatology. – 2010. – Vol.52. – P.467.

88. Kumar R.M., Shabul S. Role of breast feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers // J. Hepatol. – 1998. – 29(2). – P.191–197.

89. Kwo P.Y., Lawitz E.J., McCone J., Schiff E.R., Vierling J.M., Pound D., Davis M.N., Galati J.S., Gordon S.C., Ravendhran N., Rossaro L., Anderson F.H., Jacobson I.M., Rubin R., Koury K., Pedicone L.D., Brass C.A., Chaudhri E., Albrecht J.K. SPRINT-1 investigators. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatmentnaive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial // Lancet. – 2010. – 376(9742). – P.705–716.

90. Kwong A.D., Kauffman R.S., Hurter P., Mueller P. Discovery and development of telaprevir: an NS3-4A protease inhibitor for treating genotype 1 chronic hepatitis C virus // Nat. Biotechnol. – 2011. – 29(11). –

P.993–1003.

91. Lapierre P., Troesc M., Alvarez F., Soudeyns H. Structural basis for broad neutralization of hepatitis C virus quasispecies // PloS One. – 2011. – 6(10). – e26981.
92. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus // Clin. Microbial. infect. – 2011. – 17(2). – P.107–15.
93. Lawitz E., Younossi Z., Mehra R., Rigney A., Krastev Z., Tchernev K., Takov D., Long W.A. 444 SVR for controlled-release interferon alpha-2B (CR2B) +ribavirin compared to pegylated interferon alpha-2B (PEG2B) +ribavirin in treatment-naive Genotype-1 (G1) Hepatitis C: final results from select-2 // J. of Hepatology. – 2011. – Vol.54. – P.180–181.
94. Lawitz E., Mangia A., Wyles D., Rodriguez-Torres M., Hassanein T., Gordon S.C., Schultz M., Davis M.N., Kayali Z., Reddy K.R., Jacobson I.M., Kowdley K.V., Nyberg L., Subramanian G.M., Hyland R.H., Arterburn S., Jiang D., McNally J., Brainard D., Symonds W.T., McHutchison J.G., Sheikh A.M., Younossi Z., Gane E.J. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection // N. Engl. J. Med. – 2013. – 368(20). – P.1878–1887.
95. Lee L.Y., Tong C.Y., Wong T., Wilkinson M. New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials // Int. J. Clin. Pract. – 2012. – 66(4). – P.342–355.
96. Lin H.H., Kao J.H., Hsu H.Y., Ni Y.H., Chang M.H., Huang S.C., Hwang L.H., Chen P.J., Chen D.S. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers // J. of Hepatology. – 1995. – 126(4). – P.589–591.
97. Mack C.L., Gonzalez-Peralta R.P., Gupta N., Leung D., Narkewicz MR., Roberts E.A., Rosenthal P., Schwarz K.B. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2012. – 54(6).– P.838–855.

98. Marcellin P., Forns X., Goeser T., Ferenci P., Nevens F., Carosi G., Drenth JP., Serfaty L., De Backer K., Van Heeswijk R., Luo D., Picchio G., Beumont M. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C // Gastroenterology. – 2011. – 140(2). – P.459–468.
99. Martinetti M., Pacati I., Cuccia M., Badulli C., Pasi A., Salvaneschi L., Minola E., De Silvestri A., Iannone AM., Maccabruni A. Hierarchy of baby-linked immunogenetic risk factors in the vertical transmission of hepatitis C virus // Int. J. Immunopathol Pharmacol. – 2006. – 19(2). – P.369–378.
100. Mast E.E., Hwang L.Y., Seto D.S., Nolte F.S., Nainan O.V., Wurtzel H., Alter M.J. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus and the natural history of HCV infection acquired in infancy // J. Infect. Dis. – 2005. – 192(11). – P.1880–1889.
101. McHutchison J.G., Manns M.P., Muir A.J., Terrault N.A., Jacobson I.M., Afdhal N.H., Heathcote E.J., Zeuzem S., Reesink H.W., Garg J., Bsharat M., George S., Kauffman R.S., Adda N., Di Bisceglie A.M. PROVE3 Study Team. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection // N. Engl. J. Med. – 2010. – 362(4). – P.1292–1303.
102. Mohamed M.K., Magder L.S., Abdel-Hamid M., El-Daly M., Mikhail NN., Abdel-Aziz F., Medhat A., Thiers V., Strickland G.T. Transmission of hepatitis C virus between parents and children // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2006. – 75(1). – P.16–20.
103. Mohan N., González-Peralta R.P., Fujisawa T., Chang M.H., Heller S., Jara P., Kelly D., Mieli-Vergani G., Shah U., Murray K.F. Chronic hepatitis C virus infection in children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2010. – 50(2). – P.123–131.
104. Munir S., Saleem S., Idrees M., Tariq A., Butt S., Rauff B., Hussain A., Badar S., Naudhani M., Fatima Z., Ali M., Ali L., Akram M., Aftab M.,

Khubaib B., Awan Z. Hepatitis C treatment: current and future perspectives // Virol. J. –2010. – 7(296).

105. Murakami J., Nagata I., Iitsuka T., Okamoto M., Kaji S., Hoshika T., Matsuda R., Kanzaki S., Shiraki K., Suyama A., Hino S. Risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Maternal high viral load and fetal exposure in the birth canal // Hepatol. Res. – 2012. – 42(7). – P.648–657.
106. Nelson D.R., Rustgi V., Balan V., Sulkowski M.S., Davis G.L., Muir A.J., Lambiase L.R., Dickson R.C., Weisner R.H., Fiscella M., Cronin PW., Pulkstenis E., McHutchison JG., Subramanian GM. Safety and antiviral activity of albinterferon alfa-2b in prior interferon nonresponders with chronic hepatitis C // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. –7(2). – P.212–218.
107. Nydegger A., Srivastava A., Wake M., Smith A.L., Hardikar W. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – 23(2). – P.226–230.
108. Pembrey L., Newel M.L., Tovo P.A., the EPHN Collaborators. The management of HCV infected pregnant women and their children. European Paediatric HCV Network // J. of Hepatology. – 2005. – 43(3). – P. 515–525.
109. Poiraud S., Cohen J., Amiot X., Berkane N., Flahault A., Dussaix E. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: a case-control study of risk factors. [Abstract] The American Gastroenterological Association and Digestive Disease Week 2001;May 20-23, 2001. Atlanta, Georgia:(Abstract no. 1879). – A366.
110. Polywka S., Pembrey L., Tovo P., Newel M. Accuracy of HCV RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired infection // J. Med. Virol. – 2006. – 78(2). – P.305–310.
111. Polywka S., Schröter M., Feucht H.H., Zöllner B., Laufs R. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk // Clin. Infect. Dis. –

1999. – 29(5). – P.1327–1329.

112. Poordad F., Mccone J., Bacon B., Bruno S., Manns M.P., Sulkowski M.S., Jacobson I.M., Reddy K.R., Goodman Z.D., Boparai N., DiNubile M.J., Sniukiene V., Brass C.A., Albrecht J.K., Bronowicki J.P. SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. – 2011. – 364(13). – P.1195–1206.
113. Posthouwer D., Fischer K., van Erpecum K.J., Mauser-Bunschoten E.P. The natural history of childhood-acquired hepatitis C infection in patients with inherited bleeding disorders // Transfusion. – 2006. – 46(8). – P.1360–1366.
114. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P., Cai T., Di Iulio J., Mueller T., Bochud M., Battegay M., Bernasconi E., Borovicka J., Colombo S., Cerny A., Dufour JF., Furrer H., Günthard HF, Heim M., Hirschel B., Malinverni R., Moradpour D., Müllhaupt B., Witteck A., Beckmann J.S., Berg T., Bergmann S., Negro F., Telenti A., Bochud P.Y. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study // Gastroenterology. – 2010. – 138(4). – P.1338–1345.
115. Resti M., Azzari C., Galli L., Zuin G., Giacchino R., Bortolotti F., Marcellini M., Moriondo M., de Martino M., Vierucci A. Italian Study Group on Mother-to-Infant Hepatitis C Virus Transmission. Maternal drug use is pre-eminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs // J. Infect. Dis. – 2002. – 185(5). – P.567–572.
116. Resti M., Azzari C., Mannelli F., Moriondo M., Novembre E., de Martino M., Vierucci A. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on hepatitis C virus infection // BMJ. – 1998. – 317(7156). – P.437–441.
117. Resti M., Bortolotti F., Vajro P., Maggiore G. Committee of Hepatology of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology. Guidelines

for the screening and follow-up of infants born to anti-HCV positive mothers // Dig Liver Dis. – 2003. – 35(7). – P.453–457.

118. Resti M., Jara P., Hierro L., Azzari C., Giacchino R., Zuin G., Zancan L., Pedditzi S., Bortolotti F. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection // J Med Virol. – 2003. – 70(3). – P.373–377.
119. Resti M., Bortolotti F., Azzari C., Giacchino R., Zancan L., Gussetti N., Vierucci A. Transmission of hepatitis C virus from infected mother to offspring during subsequent pregnancies // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2000. – 30(5). – P.491–493.
120. Ridruejo E., Solano A., Marciano S. Genetic variation in interleukin-28B predicts SVR in hepatitis C genotype 1 Argentine patients treated with PEG IFN and ribavirin // Ann Hepatol. – 2011. – Vol.10. – P.452–457
121. Roberts E.A., Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection // J. of Hepatology. – 2002. – 36(5). – P.106–113.
122. Rodrigue J.R., Balistreri W., Haber B., Jonas M.M., Mohan P., Molleston J.P., Murray K.F., Narkewicz M.R., Rosenthal P., Smith L.J., Schwarz K.B., Robuck P., Barton B., González-Peralta R.P. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2009. – 48(3). – P.341–347.
123. Ruiz-Extremera Á., Muñoz-Gámez JA., Salmerón-Ruiz MA., Muñoz de Rueda P., Quiles-Pérez R., Gila-Medina A., Casado J., Martín AB., Sanjuan-Nuñez L., Carazo Á., Pavón EJ., Ocete-Hita E., León J., Salmerón J. Genetic Variation in IL28B with respect to Vertical Transmission of Hepatitis C Virus and Spontaneous Clearance in HCV Infected Children // J. of Hepatology. – 2011. – 53(6). – P.1830–1838.
124. Ruiz-Extremera A., Salmeron J., Torres C., De Rueda P.M., Gimenez F., Robles C., Miranda M.T. Follow-up of transmission of hepatitis C to babies

of human immunodeficiency virus-negative women: the role of breast-feeding in transmission // Pediatr Infect Dis J. – 2000. –19(6). – P.511–516.

125. Saito T., Mizuno K., Katsumi T., Tomita K., Sato C., Okumoto K., Nishise Y., Watanabe H., Shao L., Ueno Y. Transmission of Hepatitis C Virus From a Mother to a Child Carrying IL28B Heterozygote rs8099917 Among Three Brothers: A Long-Term Follow-Up // J. of Medical Cases, Apr 2014. - Vol. 5, №. 4. – P. 227-231.
126. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., Yon S., Fournier C., Mal F. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis // Ultrasound Med. Biol. – 2003. – Vol.29. – P.1705–1713.
127. Sarrazin C., Kieffer T.L., Bartels D., Hanzelka B., Müh U., Welker M., Wincheringer D., Zhou Y., Chu H.M., Lin C., Weegink C., Reesink H., Zeuzem S., Kwong A.D. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir // Gastroenterology. – 2007. – 132(5). – P.1767–1777.
128. Schwarz K.B., Mohan P., Narkewicz M.R., Molleston J.P., Nash S.R., Hu S., Wang K., Gries J.M. Safety, efficacy and pharmacokinetics of peginterferon alpha2a (40 kd) in children with chronic hepatitis C // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2006(43). – P.499-505.
129. Shaker O.G., Nassar Y.H., Nour Z.A., El-Razki M. Single Nucleotide Polymorphisms of IL-10 and IL- 28B as predictors to the response of interferon therapy in HCV genotype 4 infected children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2013. – 57(2). – P.155–60.
130. Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H., Nelson D.R., Sulkowski M.S., Everson G.T., Fried M.W., Adler M., Reesink H.W., Martin M., Sankoh A.J., Adda N., Kauffman R.S., George S., Wright C.I., Poordad F. ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. – 2011. – 365(11). – P.1014–1024.

131. Sokal E.M., Bourgois A., Stéphenne X., Silveira T., Porta G., Gardovska D., Fischler B., Kelly D. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents // J. of Hepatology – 2010. –52(6). – P.827–831.

132. Suoglu D.O., Elkabes B., Sokucu S., Saner G. Does interferon and ribavirin combination therapy increase the rate of treatment response in children with hepatitis C? // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2002(34). – P.199-206.

133. Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G., Berg T., Weltman M., Abate M.L., Bassendine M., Spengler U., Dore G.J., Powell E., Riordan S., Sheridan D., Smedile A., Fragomeli V., Müller T., Bahlo M., Stewart G.J., Booth D.R., George J. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy // Nat. Genet. – 2009. – 41(10). – P.1100–1104.

134. Swain M.G., Lai M.Y., Shiffman M.L., Cooksley W.G., Zeuzem S., Dieterich D.T., Abergel A., Pessôa M.G., Lin A., Tietz A., Connell E.V., Diago M. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin // Gastroenterology. – 2010. –139(5). – P.1593–1601.

135. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., Kurosaki M., Matsuura K., Sakamoto N., Nakagawa M., Korenaga M., Hino K., Hige S., Ito Y., Mita E., Tanaka E., Mochida S., Murawaki Y., Honda M., Sakai A., Hiasa Y., Nishiguchi S., Koike A., Sakaida I., Imamura M., Ito K., Yano K., Masaki N., Sugauchi F., Izumi N., Tokunaga K., Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C // Nat. Genet. – 2009. – 41(10) . – P.1105–1109.

136. Thomas S.L., Newell M.L., Peckham C.S., Ades A.E., Hall A.J. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risk of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection // Int. J. Epidemiol. – 1998. – 27(1). –

P.108–117.

137. Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S., Ge D., Fellay J., Shianna K.V., Urban T., Afdhal N.H., Jacobson I.M., Esteban R., Poordad F., Lawitz E.J., McCone J., Shiffman M.L., Galler G.W., Lee W.M., Reindollar R., King J.W., Kwo P.Y., Ghalib R.H., Freilich B., Nyberg L.M., Zeuzem S., Poynard T., Vock D.M., Pieper K.S., Patel K., Tillmann H.L., Noviello S., Koury K., Pedicone L.D., Brass C.A., Albrecht J.K., Goldstein D.B., McHutchison J.G. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus // Gastroenterology. – 2010. – 139(1). – P.120–129.
138. Torresi J., Johnson D., Wedemeyer H. Progress in the development of preventive and therapeutic vaccines for hepatitis C virus // J. of Hepatology. – 2011. –54(6). – P.273–1285.
139. Tsubota A., Fujise K., Namiki Y., Tada N. Peginterferon and ribavirin treatment for hepatitis C virus infection // World J Gastroenterol. - 2011. – Vol.17. – P.419–432.
140. Vajro P., Veropalumbo C., Maddaluno S., Salerno M., Parenti G., Pignata C. Treatment of children with chronic viral hepatitis: what is available and what is in store // World J. Pediatr. – 2013. – 9(3). – P. 212–220.
141. Veldt B.J., Heathcote E.J., Wedemeyer H., Reichen J., Hofmann W.P., Zeuzem S., Manns M.P., Hansen B.E., Schalm S.W., Janssen H.L. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis // Ann. Intern. Med. – 2007. – 147(10). – P.677–684.
142. Ward J.W., Lok A.S., Thomas D.L., El-Serag H.B., Kim W.R. Report on a single topic conference on "chronic viral hepatitis-strategies to improve effectiveness of screening and treatment" // J. of Hepatology. – 2012. – 55(1). – P.307–315.

143. WHO. Hepatitis C [Электронный ресурс] // last checked 15 November 2010. – Доступ: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/ index1.html.
144. Wirth S., Lang T., Gehring S., Gerner P. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C // Hepatology. – 2002(36). – P.1280-1284.
145. Wirth S., Ribes-Kininckx C., Calzado M.A. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin // J. of Hepatology. – 2010(52). – P.501-507.
146. Wirth S., Kelly D., Sokal E., Socha P., Mieli-Vergani G., Dhawan A., Lacaille F., Saint Raymond A., Olivier S., Taminiau J. Guidance for clinical trials for children and adolescents with chronic hepatitis C // J Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2011. – 52(2). – P.233–237.
147. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health: Child and youth version. Geneva: World Health Organization. – 2007.
148. Yeung L., King S., Roberts E. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus // J. of Hepatology. – 2001. – 34(2). – P.223–229.
149. Zanetti A., Tanci E., Newell M. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus // J. of Hepatology. – 1999. – 31(1). – P.96–100.
150. Zanetti A.R., Tanzi E., Semprini A.E. Hepatitis C in pregnancy and mother – to – infant transmission of HCV. Congenital and other related infectious disease of the newborn // Ed. Isa K. Mushahwar. – 2007. – P.153–171.
151. Zanetti A.R., Tanzi V., Romanòa V., Zuinb V., Minolac V., Vecchi V., Principi N. A prospective study on mother-toinfant transmission of hepatitis C virus // Intervirology. – 1998. – Vol.41. – P.208–212.
152. Zeuzem S., Andreone P., Pol S., Lawitz E., Diago M., Roberts S., Focaccia R., Younossi Z., Foster GR., Horban A., Ferenci P., Nevens F., Müllhaupt B., Pockros P., Terg R., Shouval D., van Hoek B., Weiland O., Van Heeswijk

R., De Meyer S., Luo D., Boogaerts G., Polo R., Picchio G., Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection // N. Engl. J. Med. – 2011. – 364(25). – P.2417–2428.

153. Zhang H.F., Yang X.J., Shu S.S., Dong Y., Chen D.W., Jia W.Z., Xu Z.Q., Mao Y.L., Tang H.M. An open-label pilot study evaluating the efficacy and safety of peginterferon alfa-2a combined with ribavirin in children with chronic hepatitis C // Zhonghua Shi Yan He Lin. Chuang Bing Du Xue Za Zhi. – 2005(19). – P.185-187.