

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.36-002-022-053.3-08

Горячева Л.Г.<sup>1,2</sup>, Розозина Н.В.<sup>1,2</sup>, Грешнякова В.А.<sup>1</sup>, Иванова В.В.<sup>1,2</sup>

## ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

<sup>1</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» ФМБА России, 197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 9;<sup>2</sup> ГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Цель исследования — установить частоту вертикальной передачи HCV-инфекции и обосновать целесообразность использования препарата  $\alpha$ -IFN2b (виферон®) у детей с перинатальным инфицированием вирусным гепатитом С (ВГС) на ранних этапах заболевания. Обследовано 465 детей в возрасте от 2,5 мес до 3 лет (на момент набора в исследование), рожденных от матерей с ВГС, и установлено, что частота передачи вируса от матери к ребенку составляет 7,1% (33 человека). В 54,5% регистрировался генотип 1b, в 3% — 1a и в 6% — 2-й генотип. Препарат виферон® 3 000 000 МЕ/м<sup>2</sup> получили 17 детей в возрасте от 3 до 12 мес (длительность курса 6 мес при 3, 2-м генотипах и 12 мес — при 1-м генотипе HCV). Эффективность терапии составила 58,8% (РНК HCV (-) 10 человек). При назначении препарата детям в возрасте до 6 мес эффективность составила 62,5%, 6—12 мес — 4,4%. В группе контроля (16 человек) спонтанный клиренс вируса установлен в 18,7% случаев. Препарат не вызывал нежелательных явлений и хорошо переносился детьми. Ни у одного из 17 детей, получавших виферон®, не было зарегистрировано побочных нежелательных явлений (клинических симптомов, отклонений в гемограмме и биохимических показателях). Полученные данные подтверждают целесообразность раннего использования противовирусного препарата виферон® в терапии детей с перинатальным ВГС. Достоверной разницы в эффективности терапии при различных генотипах вируса выявлено не было. Практически у всех детей, получавших терапию вифероном®, отмечался устойчивый вирусологический ответ (у 9 из 10 детей).

Ключевые слова: вирусный гепатит С; дети; перинатальное инфицирование; терапия; суппозитории  $\alpha$ -IFN2b (виферон®).

Goryacheva L.G.<sup>1,2</sup>, Rogozina N.V.<sup>1,2</sup>, Greshnyakova V.A.<sup>1</sup>, Ivanova V.V.<sup>1,2</sup>

## PERINATAL VIRAL HEPATITIS C AND PERFORMANCE CAPABILITIES FOR ITS THERAPY

<sup>1</sup>Scientific Research Institute Of Children's Infections, 9, Professora Popova Str., Saint Petersburg, 197022<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya Str., Saint Petersburg, Petersburg, Russian Federation, 194100

The aim of the study: to establish the rate of the vertical transmission of HCV infection and justify the usefulness of the drug  $\alpha$ -IFN2b (Viferon®) in children with perinatal infection with hepatitis C virus (HCV) at the early stages of the disease. There were examined 465 children aged 2.5 months to 3 years old (at the time of the enrollment in the study), born to mothers with HCV infection and the frequency of transmission from mother to child was established to be is 7.1% (33 cases). In 54.5% the genotype 1b was recorded, in 3% — 1a, and in 6.0% — 2 genotype. Viferon® drug in doses of  $3 \times 10^6$  IU/m<sup>2</sup> was introduced to 17 infants aged from 3 to 12 months (duration of the course: 6 months in cases with 3, 2 genotype and 12 months — in patients with genotype 1). The efficacy of therapy was 58.8% (RNA HCV (-) 10 cases). In prescription the drug to children under 6 months the efficacy was 62.5%, under 6—12 months — 4.4%. In the control group (16 patients) spontaneous viral clearance was established to be in 18.7% of cases. The medication did not cause adverse effects and was well tolerated by children. In none out of the 17 children treated with the drug Viferon®, we have not reported adverse events (clinical symptoms, abnormalities in the hemogram and biochemical indices). The obtained data confirm the expediency of the early use of antiviral drug Viferon® in the treatment of children with perinatal HCV.

No significant difference in the efficacy of therapy in different genotypes of the virus was identified. Virtually in all children (9 out of 10 children) responded to Viferon® therapy; there was noted Sustained Viral Response

Key words: viral hepatitis C, children, perinatal infection, therapy, suppositories  $\alpha$ -IFN2b (Viferon®).

Вирусный гепатит С (ВГС) — одна из серьезных проблем здравоохранения во всем мире. Около 3% населения планеты имеет серологические маркеры ВГС [1, 6, 8]. Сегодня в мире насчитывается более 170 млн больных хроническим гепатитом С (ХГС). Полученные клинические данные показывают, что

прогрессирование хронического процесса в течение 20—30 лет приводит к развитию цирроза печени и гепатокарциномы у 10—40% пациентов с ХГС. Распространенность HCV-инфекции среди детей развитых стран составляет 0,1—0,4% [9]. В странах с низким социально-экономическим уровнем эта частота достигает 1,8—5% [12, 13]. В группах риска по инфицированию гепатотропными вирусами (у детей с онкогематологическими заболеваниями, имеющих множественные хирургические вмешательства или находящихся на гемодиализе) частота HCV-инфекции может достигать 10—20% [18, 21,

Для корреспонденции: Горячева Лариса Георгиевна, доктор мед. наук, проф., руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГБУ НИИДИ ФМБА России, проф. каф. инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, e-mail: goriacheva@list.ru

22]. Несмотря на относительно невысокие показатели заболеваемости острым гепатитом С (ОГС) в РФ, которые за последние 10 лет (с 2002 по 2012 г.) существенно снизились (с 5,3 до 1,5 на 100 тыс. населения), заболеваемость ХГС остается высокой (37,7—39,1 на 100 тыс. населения). У детей эпидемиологическая ситуация аналогичная: заболеваемость ОГС за 10 лет снизилась в 4 раза (с 1,2 до 0,3 на 100 тыс. населения), а ХГС остается без существенной динамики (2,7—2,8 на 100 тыс. населения).

Во всем мире продолжают исследования, направленные на изучение различных аспектов HCV-инфекции, в том числе и у детей. Однако еще многие вопросы остаются далеки от решения. Так, до конца не определена роль перинатального инфицирования HCV в распространении этой инфекции. По европейским данным, распространенность ВГС среди беременных составляет 1—2,5%, однако среди женщин групп риска регистрируются более высокие показатели [9, 14]. Передача вируса может происходить пренатально (*in utero* или трансплацентарно), интранатально (во время родов), а также постнатально (при уходе за ребенком), но последнее встречается крайне редко. Риск перинатальной передачи HCV ребенку от матери составляет 2,5—9,2% [4, 5, 16, 19, 20].

По нашим данным, среди детей с ВГС в возрасте до 17 лет, взятых нами под наблюдение (впервые выявленных) в 2010 г., детей, инфицированных от матери, оказалось менее половины — 41,3% (33 из 80). Однако эта частота имела отчетливую тенденцию к росту. Так, в 2011 и 2012 гг. у детей с установленным ВГС мать оказалась источником инфицирования уже в 78,6 и 60,2% случаев соответственно.

В настоящее время отсутствует единое мнение о возможности применения противовирусной терапии (ПВТ) у детей раннего возраста, а также у детей с неонатальными гепатитами.

Известно, что спонтанная элиминация HCV у детей раннего возраста достаточно высока и может достигать 35—45%, хотя в большей мере это относится к посттрансузионному ОГС [23]. При вертикальном инфицировании риск хронизации инфекционного процесса достаточно велик, а спонтанный клиренс HCV-инфекции у новорожденных низок и составляет всего 2,4—15% в течение первых трех лет жизни, в то время как после 4-летнего возраста практически невозможен [8, 10]. Сегодня накоплен достаточный опыт эффективного применения ПВТ у детей с ХГС [3, 5]. Доказано, что у детей чаще, чем у взрослых, удается достичь устойчивого вирусологического ответа (УВО) даже при использовании монотерапии  $\alpha$ -IFN. Переносимость этой терапии также оказалась лучше у детей, чем у взрослых [5, 11, 13, 15]. В то же время эффективность ПВТ зависит от многих факторов, в том числе генотипа вируса, уровня вирусной ДНК, активности воспалительного процесса в печени [5, 6].

Наибольший эффект ПВТ был получен у больных с низкой репликацией вируса и высоким уровнем

АлАТ, тогда как известно, что у детей заболевание протекает с низкими или нормальными показателями АлАТ и высокой репликативной активностью.

Первично-хроническое течение HCV-инфекции с минимальными и кратковременными клинико-биохимическими нарушениями является характерным для детей первого года жизни. Принимая во внимание неблагоприятный долгосрочный прогноз ХГС и хорошие исходы ПВТ, при отсутствии противопоказаний ВОЗ рекомендует лечение противовирусными препаратами детям, инфицированным HCV генотипа 2 и 3 (A1). У детей, инфицированных 1-м и 4-м генотипами HCV ВГС, по данным литературы, только у половины удается достичь устойчивого вирусологического ответа на терапию [7, 11].

В лечении неонатальных гепатитов, а также у детей с ВГС хорошо себя зарекомендовал отечественный противовирусный препарат  $\alpha$ -IFN2b (виферон®) в суппозиториях, разрешенный к использованию с периода новорожденности [3]. В то же время исследования по эффективности применения ПВТ у детей с неонатальными гепатитами малочисленны. Ранее в отделе вирусных гепатитов НИИ детских инфекций проводилась оценка эффективности терапии ректальными интерферонами детей в возрасте старше 1 года, однако она оказалась менее 15%.

Все это и явилось основанием для проведения нашего исследования, цель которого — установить частоту вертикальной передачи HCV-инфекции в Санкт-Петербурге и обосновать целесообразность использования на ранних этапах заболевания противовирусного препарата  $\alpha$ -IFN2b (виферон®) в свечах у детей с перинатальным инфицированием вирусом HCV.

## Материалы и методы

В период с 2009 по 2013 г. в ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России обследовано 465 детей в возрасте от 2,5 мес до 3 лет (на момент набора в исследование), рожденных от матерей с различными формами течения HCV-инфекции. Функциональное состояние печени и активность вирусного процесса оценивались по уровню трансаминаз (АлАТ, АсАТ), билирубина, щелочной фосфатазы, наличию РНК HCV (методом ПЦР) и суммарных анти-HCV IgG (методом ХЛИА) в динамике не менее 2—3 раз. У 33 детей с положительным результатом РНК определялся генотип HCV. ПВТ проведена 17 пациентам препаратом  $\alpha$ -IFN2b (виферон®) *per rectum* в дозе 3 млн МЕ на 1 м<sup>2</sup> тела 10 дней ежедневно, а далее 3 раза в неделю в течение 6 мес при 3а-генотипе HCV и 12 мес при 1в-генотипе HCV. Группу контроля составили 16 детей, которым не проводилась ПВТ. Клинико-лабораторное обследование в ходе ПВТ проводилось через 4—12 нед от начала терапии и далее каждые 12 нед до ее окончания. После завершения лечения и в группе контроля частота обследования на 2—3-м году жизни была 1 раз в 24 нед.

Оценка эффективности ПВТ проводилась по следующим критериям: неопределяемый уровень РНК

HCV в ходе проведения ПВТ указывает на наличие вирусологического ответа: а) быстрого (БВО) — через 4 нед от начала терапии; б) раннего (РВО) — через 12 нед терапии; в) непосредственного (НВО) — после завершения ПВТ (через 24 или 48 нед лечения в зависимости от генотипа HCV). УВО — это неопределяемый уровень РНК ВГС через 24—48 нед после окончания лечения. Достижение УВО указывает на полную эрадикацию вируса из организма и соответствует излечению от инфекции более чем у 99% пациентов.

## Результаты и обсуждение

За период с 2009 по 2013г. нами обследовано 465 детей, рожденных от матерей с различными формами течения HCV-инфекции. Средний возраст обследованных детей на момент первого обследования составил  $7,1 \pm 1,2$  мес (от 2,5 до 18 мес). Суммарные анти-HCV IgG в крови были выявлены у 462 (99,3%) детей, а у 33 детей обнаруживалась РНК HCV. Однако диагноз перинатального инфицирования ВГС был подтвержден у них только после повторного обследования крови методом ПЦР с интервалом в 1 мес. Таким образом, частота перинатального инфицирования составила 7,1%, что несколько выше представленных европейских данных. Прекращение циркуляции материнских анти-HCV IgG у 82,5% нами было зарегистрировано к 12 мес, у 8,4% — к 14 мес. И только у 1 ребенка, который достиг возраста 1 года 8 мес, но продолжал получать грудное молоко матери, в крови сохранялись анти-HCV IgG. Результат анализов на РНК HCV, взятый троекратно (в 6, 12 и 18 мес) методом ПЦР у этого ребенка был отрицательным; показатели АлАТ и АсАТ были в норме в течение всего периода наблюдения.

В настоящее время не существует точных методов для диагностики вероятности инфицирования (пре-, интра и постнатального) ребенка, рожденного от матери, больной ВГС. Однако правильное ведение беременности у таких женщин снижает риск заражения ребенка. В таблице представлены факторы, оказывающие влияние на передачу инфекции от матери к ребенку и степень доказательности полученных результатов [2, 4, 12, 17, 19].

Как видно из таблицы, возможность инфицирования ребенка при грудном вскармливании остается недоказанной, так же как и являются не вполне обоснованными рекомендации по проведению кесарева сечения с целью снижения риска вертикальной передачи вируса. В то же время при высокой вирусной нагрузке (ВН) у матери риск инфицирования ребенка неоспоримо выше. Данный факт подтверждает и наше исследование. Так, у 3 (9%) из 33 не кормящих грудным молоком матерей, родивших инфицированных детей путем кесарева сечения, ВН была выше  $8 \cdot 10^5$  МЕ/мл. В связи с невозможностью применения противовирусных препаратов во время беременности рекомендуется максимально исключить инструментальные акушерские манипуляции (амниоцентез и др.) и сократить длительность безводного периода, особенно у женщин с высокой вирусной нагрузкой.

Изучение генотипа HCV у 33 детей с перинатальным инфицированием показало, что у 18 (54,6%) был генотип 1в, у 12 (36,4%) — 3а, у 1 (3,0%) — 1а, у 2 (6,0%) — 2. У всех этих детей был выявлен вирус HCV, при этом никаких жалоб не было. Проведенное клинико-биохимическое обследование детей выявило в 30,3% (10 человек) случаев отсутствие каких-либо нарушений при наличии маркеров ВГС — анти-HCV IgG, РНК HCV в крови. В 69,7% (23 человека) случаев клинико-лабораторные симптомы соответствовали легкому течению безжелтушной формы ВГС. При этом выявлялись диспептические нарушения легкой степени и медленная прибавка в массе тела в 30,3% (10 человек), умеренная гепатомегалия (печень выступала на 2 см ниже реберной дуги по среднеключичной линии) в 63,6% (21 человек) и гиперферментемия в 69,7% (23 человека) случаев. Причем минимальный уровень повышения АлАТ до 1,5—2 норм регистрировался более чем у половины (54,5%) детей, а максимальный до 3—7 норм — у 15,2% детей. Показатели билирубина у всех детей были в пределах нормы.

Необходимо отметить, что возраст у 18 из 33 детей на момент установления диагноза был старше 6 мес, что позволяло говорить о хроническом течении ВГС.

### Факторы риска перинатального инфицирования ВГС

Фактор риска	Результаты исследований	Доказательность	Модифицируемость
Коинфекция ВИЧ	2-3-кратное повышение риска, риск меньше на фоне ВААРТ	Сильная (А)	Нет
Вирусная нагрузка у матери	Очень низкий риск у женщин без вiremии, высокая вирусная нагрузка повышает риск	Достаточная (В)	Нет
Употребление наркотиков во время беременности	Противоречивые результаты	Недостаточная (С)	Нет
Способ родоразрешения	Влияние не доказано	Достаточная (В)	Да
Акушерские манипуляции	Длительный безводный период может увеличивать риск, амниоцентез повышает риск мало	Недостаточная (С)	Да
Недоношенность	Влияние не доказано	Достаточная (В)	Нет
Пол	Риск в 2 раза выше для девочек	Достаточная (В)	Нет
Грудное вскармливание	Нет доказательств повышения риска при грудном вскармливании	Достаточная (В)	Да

Динамическое наблюдение, проводимое за детьми, показало, что у детей с минимальным уровнем цитолиза нормализация показателей произошла в обеих группах к концу 1-го месяца лечения. При контрольном обследовании в 12 нед уровень ферментов оставался повышенным только у 2 из 5 детей, получающих ПВТ с изначально высокими показателями АлАТ. На момент окончания ПВТ гиперферментемия (АлАТ до 3 норм) сохранялась у 1 ребенка, т. е. биохимический эффект был достигнут в 91,7% случаев (у 11 из 12 пациентов с гиперферментемией).

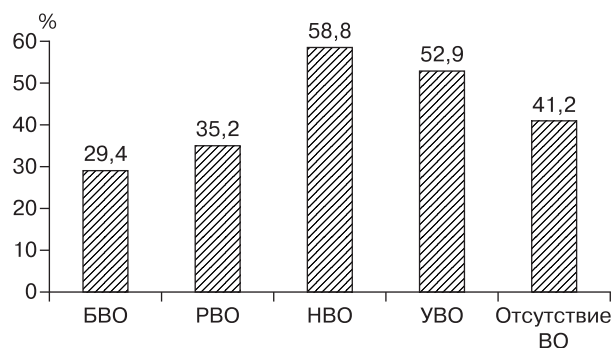
Анализ результатов ПВТ показал, что БВО и РВО у детей, получавших виферон® ректально, регистрировался в 64,7% случаев — у 11 из 17 пациентов (см. рисунок). Однако НВО после завершения терапии был достигнут в 58,8% случаев (у 10 из 17 человек). Причем в 17,6% (3 человека) имело место не только прекращение выявления РНК HCV, но и анти-HCV IgG в сыворотке крови. При назначении виферона® детям в возрасте до 6 мес эффективность терапии составила 62,5%, в то время как в возрасте 6—12 мес — 44,4%. Достоверной разницы в эффективности терапии при различных генотипах вируса выявлено не было. Практически у всех детей, ответивших на терапию вифероном®, отмечался УВО (у 9 из 10 детей). Ни у одного из 17 детей, получавших виферон®, не было зарегистрировано побочных нежелательных явлений (клинических симптомов, отклонений в гемограмме и биохимических показателях). В контрольной группе прекращение репликации вируса (спонтанный клиренс) имело место лишь у 3 (18,7%) из 16 детей, однако в их сыворотке продолжали определяться анти-HCV IgG. Следует отметить, что к концу исследования все дети этой группы достигли уже 3-летнего возраста.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о достаточно высокой (7,1%) частоте передачи HCV от матери к ребенку в Санкт-Петербурге без тенденции к снижению за последние 10 лет. Спонтанный клиренс HCV у детей с перинатальным ВГС составляет 18,7%, что ниже данных литературы. Использование суппозиторий виферон® у детей в возрасте до 6 мес жизни на ранних сроках заболевания является обоснованным, так как его эффективность (эрадикация вируса) составляет 58,8%, т. е. наблюдается в 3 раза чаще, чем спонтанный клиренс.

## Выводы

1. Частота перинатального инфицирования HCV у детей, рожденных от матерей с различными формами HCV-инфекции, в 2009—2013 гг. в Санкт-Петербурге составила 7,1%.

2. По нашим данным, перинатальный ВГС протекает с минимальными клинико-лабораторными симптомами (69,7%) или инapparантно (30,3%). Малосимптомное течение ВГС характеризуется минимальными проявлениями диспептического синдрома (30,3%), умеренной гепатомегалией (63,6%)



Эффективность использования препарата виферон у детей первого года жизни, перинатально инфицированных гепатитом С.

и гиперферментемией (минимальной в 54,5% и выраженной в 15,2%). При бессимптомном течении в сыворотке крови выявляются только анти-HCV IgG и РНК HCV без каких-либо других клинико-биохимических отклонений.

3. Спонтанный клиренс HCV в течение первых трех лет жизни у детей с перинатальным ВГС регистрируется в 18,7% случаев.

4. Использование противовирусного препарата  $\alpha$ -IFN2b (виферон®) в суппозиториях у детей с перинатальным ВГС на первом году жизни приводит к эрадикации вируса из организма в 58,8% случаев (т. е. в 2,5—3,5 раза чаще, чем спонтанный клиренс).

5. Препарат  $\alpha$ -IFN2b (виферон®) хорошо переносится детьми раннего возраста с ГПС, не вызывает нежелательных явлений и является безопасным и эффективным противовирусным средством.

6. Эффективность терапии  $\alpha$ -IFN2b (виферон®) напрямую зависит от возраста, в котором начато лечение. Так, при начале терапии в возрасте до 6 мес эффективность составляет 62,5%, 6—12 мес — 44,4%, старше 12 мес — менее 15%. Вышеуказанные данные говорят о необходимости безотлагательного обследования детей, рожденных от матерей, инфицированных ВГС, в первые месяцы жизни и при наличии активной репликации вируса (РНК HCV (+)) раннего начала интерферонотерапии детям не старше 6-месячного возраста.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад ВОЗ «Вирусные гепатиты»: 63-я сессия Всемирной Ассамблеи Здравоохранения, 25.03.2010.
2. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. М.: Медиа Сфера; 1998.
3. Малиновская В.В., Холодняк Г.Е., Московская И.А., Рыбакова Н.В., Трифонова Р.С. Алгоритм профилактики вертикальной трансмиссии и реализации перинатальной инфекции вирусов гепатита С и В. *Лечащий врач*. 2011; 2.
4. Сенягина Н.Е., Лаврова А.Е., Зорин В.В., Галова Е.А. Факторы риска перинатальной передачи вирусного гепатита С. *Медицинский альманах*. 2011; 4 (17): 34—6.
5. Чередниченко Т.В., Московская И.В. Вирусный гепатит у детей первого года жизни. *Детские инфекции*. 2003; 3: 11—4.
6. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2003.

7. Al Ali J., Owayed S., Al-Qabandi W. et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in adolescents. *Ann. Hepatol.* 2010; 9: 156—60.
8. American Academy of Pediatrics. Hepatitis C. In: Pickering L.K., Baker C.J., Long S.S., McMillan J.A., eds. Red book: 2006 report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006: 355—9.
9. Bortolotti F., Iorio R., Resti M. et al. Epidemiological profile of 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15-year period. *J. Hepatol.* 2007; 46: 783—90.
10. Bortolotti F., Verucchi G., Camma C. et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology.* 2008; 134: 1900—7.
11. Bortolotti F., Indolfi G., Zancan L. et al. Management of chronic hepatitis C in childhood: the impact of therapy in the clinical practice during the first 2 decades. *Dig. Liver Dis.* 2011; 43: 325—9.
12. Davies G., Wilson R., Desilets V. et al. Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2003; 25: 145—52.
13. Di Marco V. Chronic hepatitis C in children is a mild and curable liver disease. *Dig. Liver Dis.* 2011; 43: 266—7.
14. 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: 45—51.
15. Guido M., Bortolotti F. Viral hepatitis: Treating hepatitis C in children: an open horizon. *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 8: 247—8.
16. Iorio R., Giannattasio A., Sepe A. et al. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41: 1431—7.
17. Jafri W., Jafri N., Yakoob J. et al. Hepatitis B and C: prevalence and risk factors associated with seropositivity among children in Karachi, Pakistan. *BMC Infect. Dis.* 2006; 6: 101—9.
18. Locasciulli A., Gornati G., Tagger A. et al. Hepatitis C virus infection and chronic liver disease in children with leukemia in long-term remission. *Blood.* 1991; 78: 1619—22.
19. Mast E.E., Hwang L.-Y., Seto D.S.Y. et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J. Infect. Dis.* 2005; 192: 1880—9.
20. Mohamed M.K., Magder L.S., Abdel-Hamid M. et al. Transmission of hepatitis C virus between parents and children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006; 75: 16—20.
21. Murray K.F., Richardson L.P., Morishima C. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection and risk factors in an incarcerated juvenile population: a pilot study. *Pediatrics.* 2003; 111: 153—7.
22. Nelson S.P., Jonas M.M. Hepatitis C infection in children who received extracorporeal membrane oxygenation. *J. Pediatr. Surg.* 1996; 31: 644—8.
23. Vogt M., Lang T., Frosner G. et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 866—70.
- teral'nye virusnye gepatity (epidemiologiya, diagnostika, profilaktika). Moscow: GOU VUNMTS MZ RF; 2003. (in Russian)
7. Al Ali J., Owayed S., Al-Qabandi W. et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in adolescents. *Ann. Hepatol.* 2010; 9: 156—60.
8. American Academy of Pediatrics. Hepatitis C. In: Pickering L.K., Baker C.J., Long S.S., McMillan J.A., eds. Red book: 2006 report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006: 355—9.
9. Bortolotti F., Iorio R., Resti M. et al. Epidemiological profile of 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15-year period. *J. Hepatol.* 2007; 46: 783—90.
10. Bortolotti F., Verucchi G., Camma C. et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology.* 2008; 134: 1900—7.
11. Bortolotti F., Indolfi G., Zancan L. et al. Management of chronic hepatitis C in childhood: the impact of therapy in the clinical practice during the first 2 decades. *Dig. Liver Dis.* 2011; 43: 325—9.
12. Davies G., Wilson R., Desilets V. et al. Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2003; 25: 145—52.
13. Di Marco V. Chronic hepatitis C in children is a mild and curable liver disease. *Dig. Liver Dis.* 2011; 43: 266—7.
14. 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: 45—51.
15. Guido M., Bortolotti F. Viral hepatitis: Treating hepatitis C in children: an open horizon. *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 8: 247—8.
16. Iorio R., Giannattasio A., Sepe A. et al. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41: 1431—7.
17. Jafri W., Jafri N., Yakoob J. et al. Hepatitis B and C: prevalence and risk factors associated with seropositivity among children in Karachi, Pakistan. *BMC Infect. Dis.* 2006; 6: 101—9.
18. Locasciulli A., Gornati G., Tagger A. et al. Hepatitis C virus infection and chronic liver disease in children with leukemia in long-term remission. *Blood.* 1991; 78: 1619—22.
19. Mast E.E., Hwang L.-Y., Seto D.S.Y. et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J. Infect. Dis.* 2005; 192: 1880—9.
20. Mohamed M.K., Magder L.S., Abdel-Hamid M. et al. Transmission of hepatitis C virus between parents and children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006; 75: 16—20.
21. Murray K.F., Richardson L.P., Morishima C. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection and risk factors in an incarcerated juvenile population: a pilot study. *Pediatrics.* 2003; 111: 153—7.
22. Nelson S.P., Jonas M.M. Hepatitis C infection in children who received extracorporeal membrane oxygenation. *J. Pediatr. Surg.* 1996; 31: 644—8.
23. Vogt M., Lang T., Frosner G. et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 866—70.

## REFERENCES

1. WHO Report "Viral hepatitis: 63<sup>rd</sup> session of the World Health Assembly. [Doklad VOZ «Virusnye gepatity». 63-ya sessiya Vsemirnoy Assamblei Zdravoohraneniya], 25.03.2010. (in Russian)
2. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noy meditsiny.: Per. s angl. Moscow: Media Sfera; 1998. (in Russian)
3. Malinovskaya V.V., Holodnyak G.E., Moskovskaya I.A., Rybakova N.V., Trifonova R.S. Algoritm profilaktiki vertikal'noy transmssii i realizatsii perinatal'noy infektsii virusov gepatita S i V. *Lechaschiy vrach.* 2011; 2. (in Russian)
4. Senyagina N.E., Lavrova A.E., Zorin V.V., Galova E.A. Faktory riska perinatal'noy peredachi virusnogo gepatita C. *Meditsinskiy al'manakh.* 2011; 4 (17): 34—6. (in Russian)
5. Cherednichenko T.V., Moskovskaya I.V. Virusnyy gepatit u detey pervogo goda zhizni. *Detskie infektsii.* 2003; 3: 11—4. (in Russian)
6. Shakhgil'dyan I.V., Mikhaylov M.I., Onischenko G.G. Paren-

Поступила 24.02.14

Received 24.02.14

## Сведения об авторах:

**Розогина Наталия Васильевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГБУ НИИДИ ФМБА России, доцент каф. инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, e-mail: lelekin96@mail.ru; **Грешнякова Вера Александровна**, мл. науч. сотр. отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГБУ НИИДИ ФМБА России, e-mail: veramatayeva@gmail.com; **Иванова Вера Васильевна**, доктор мед. наук, проф., акад. РАН, гл. науч. сотр. отдела интенсивной терапии и неотложных состояний ФГБУ НИИДИ ФМБА России, проф. каф. инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, e-mail: niidi@niidi.ru