

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Г.П. Мартынова¹, И.А. Соловьева¹, Т.А. Жуковская², А.Б. Белкина³, Я.А. Богвилене¹,
И.А. Кутищева¹, С.В. Евреимова³

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск

²Городская клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск

³Городская детская клиническая больница № 1, Красноярск

Effectiveness of combined antiviral therapy in children with chronic hepatitis C

G.P. Martynova¹, I.A. Solovyova¹, T.A. Zhukovskaya², A.B. Belkina³, Ya.A. Bogvilene¹, I.A. Kutishcheva¹, S.V. Evreimova³
¹Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetskiy, Krasnoyarsk

²City Clinical Hospital № 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk

³City Children Clinical Hospital № 1, Krasnoyarsk

Резюме. В работе представлены результаты исследования по изучению эффективности комбинированной противовирусной терапии с использованием пегилированного интерферона альфа2b пролонгированного действия (Пегинтерферон-альфа2b из расчета 60 мкг/м² в нед.) и Ребетол (рибавирин из расчета 15 мг/кг в день) у 26 детей с хроническим вирусным гепатитом С в возрасте 3–17 лет, состоящих на учете в диспансерном кабинете Клинической городской больницы № 20 им. И.С. Берзона г. Красноярск. При оценке эффективности комбинированной противовирусной терапии выявлено, что у пациентов с генотипом 1 непосредственный вирусологический ответ имел место в 78,5% случаев, устойчивый вирусологический ответ достигнут у 83,3% больных с генотипом 2, 3.

Ключевые слова: дети, хронический вирусный гепатит С, терапия.

Abstract. The paper presents the results of the research on effectiveness of combined antiviral therapy conducted with pegylated interferon alpha 2b of prolonged action (Peginterferon alpha 2b at a dose of 60 mcg/m² per week) and Rebetol (Ribavirin at a dose of 15 mg/kg per day) in 26 children with chronic viral hepatitis C aged from 3 to 17, who underwent regular medical check-ups in City Clinical Hospital № 20 named after I.S. Berzon in Krasnoyarsk. Evaluation of effectiveness of combined antiviral therapy revealed that patients with genotype 1 had an immediate virologic response in 78,5% of cases, 83,3% of patients with genotype 2, 3 had a stable virologic response.

Key words: children, chronic viral hepatitis C, therapy.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается около 170 млн инфицированных вирусом гепатита С [1, 15]. Ухудшение эпидемиологической обстановки по гепатитам с парентеральным механизмом передачи, рост наркомании, наличие беспорядочных половых связей с вовлечением в эпидемиологический процесс подростков 14–15 лет и лиц репродуктивного возраста обуславливают актуальность HCV-инфекции в детском возрасте [4, 9]. Доминирующим вариантом инфицирования детей считается вертикальная передача вируса от HCV-инфицированных матерей, риск перинатального инфицирования составляет от 2,5 до 9,2% [2, 3, 5]. В школьном и подростковом возрасте начинают играть роль такие факторы риска инфицирования, как инвазивные медицинские/парамедицинские манипуляции и внутривенное введение психоактивных средств [14].

Важной особенностью течения HCV-инфекции у детей является достаточно высокий процент спонтанного клиренса при остром гепатите С (35–45%), особенно в случаях острого посттрансфузионного гепатита [8]. В противовес этому при вертикальном инфицировании риск хронизации инфекционного процесса крайне высок, при этом спонтанный клиренс HCV-инфекции у новорожденных от HCV-инфицированных матерей составляет всего 2,4–15% [12, 15].

Малосимптомность клинических проявлений в детском возрасте, обусловленная вегетативной и эндокринной перестройкой, неустойчивостью механизмов адаптации, определяет трудности своевременной диагностики и рациональной терапевтической тактики хронических гепатитов. Между тем результаты многочисленных клинических исследований указывают, что хронический гепатит С (ХГС) является прогрессирующим заболеванием

с исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [4, 8, 14]. Установлено, что, несмотря на отсутствие выраженных клинических симптомов, низкую биохимическую активность, среди наблюдаемых больных с давностью патологического процесса в печени 5 и более лет при естественном течении ХГС развивается тяжелый фиброз печени [6].

Неуклонный рост заболеваемости ХГС во всем мире и, в частности, в РФ заставляет задуматься об эффективных средствах борьбы с HCV-инфекцией и прежде всего противовирусной терапии (ПВТ). Проблема ХГС детально изучена у взрослых, в том числе выработан ряд международных рекомендаций по ПВТ [2, 10, 12]. На сегодня «золотым стандартом» лечения ХГС у взрослых является терапия препаратами пегилированного α -интерферона (α -IFN) в комбинации с синтетическими аналогами нуклеозидов (рибавирин) [7]. Особые трудности возникают при лечении ХГС в детской практике, что связано с возрастными ограничениями, длительностью курсов лечения, отсутствием и высокой стоимостью препаратов. Между тем проведение ПВТ в детском возрасте прогностически благоприятно, что определяется чаще всего отсутствием сопутствующей патологии, препятствующей или осложняющей проведение ПВТ, возможностью тщательного родительского контроля над приверженностью к лечению, экономией затрат в сравнении с ПВТ у взрослых.

В настоящее время уже накоплен достаточный материал, позволяющий сформулировать определенные рекомендации по ведению детей и подростков с хроническими гепатитами. В целом ряде клинических исследований изучена и доказана эффективность и безопасность комбинированной ПВТ пегилированным интерфероном- α (Пег-ИФН- α) (Пег-ИФН- α 2b — 60 мкг/м²/нед., Пег-ИФН- α 2a — 100 мкг/м²/нед. или 180 мкг/1,72 м²/нед.) и рибавирином (15 мг/кг/сут) у детей и подростков, при этом комбинация Пег-ИФН- α 2b и рибавирина официально зарегистрирована для лечения ХГС у детей и подростков от 3 до 18 лет в США с 2008 г., в странах Евросоюза — с 2009 г., в Российской Федерации — с 2011 г. [2, 10, 11, 13].

Первичная цель ПВТ ХГС у детей — формирование стойкого вирусологического ответа (СВО), как правило, свидетельствующего об эрадикации HCV-инфекции [11, 13].

На сегодня среди педиатров преобладает точка зрения, в соответствии с которой ПВТ показана всем детям, имеющим доказанную текущую HCV-инфекцию и не имеющим противопоказаний для назначения противовирусных препаратов. При этом с целью повышения эффективности ПВТ необходим индивидуальный подход к лечению каждого пациента, усовершенствование схем терапии с использованием современных препаратов, оценка эффективности которых является актуальной задачей лечения детей с ХГС.

Цель исследования — оценка эффективности комбинированной противовирусной терапии у детей с ХГС.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 26 больных ХГС в возрасте 3–17 лет, состоящих на учете в диспансерном кабинете Городской клинической больницы № 20 им. И.С. Берзона г. Красноярск и получивших курс ПВТ пегилированным интерфероном пролонгированного действия (Пегинтерферон-альфа2b из расчета 60 мкг/м² в нед.) и Рибавирином (рибавирином из расчета 15 мг/кг в день). Длительность терапии зависела от генотипа вируса и варьировала от 24 недель (при генотипе 2, 3) до 48 недель (1 генотип).

Критериями включения на ПВТ для пациентов с ХГС являлись: возраст больных старше 3 лет, наличие ХГС с установленным генотипом, отрицательные тесты на ВИЧ и беременность (у девочек пубертатного возраста), подписанное информированное согласие пациента (старше 15 лет) или его законных представителей. Из исследования были исключены пациенты, не достигшие возраста 3 лет, больные с микст-гепатитами и аутоиммунным гепатитом, циррозом печени в стадии декомпенсации.

При скрининговом обследовании, помимо общепринятого биохимического анализа крови, перед началом противовирусной терапии (ПВТ) проводилось определение гормонов щитовидной железы, белков и белковых фракций крови, альфа-фетопротеина, факторов свертывания, исследование крови на аутоантитела (антинуклеарный фактор, антитела к митохондриям и гладкой мускулатуре), серологических маркеров ХГС. Также всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, для определения степени фиброзирование печеночной ткани (F0-F3) применялась пункционная биопсия печени (ПБП), а также фиброэластометрия.

С целью оценки клинической картины заболевания, побочных эффектов проводимой терапии по возрасту пациенты условно были разделены на две группы — до 15 лет (15 чел.) и 15–17 лет (11 чел.).

Мониторинг эффективности терапии с оценкой клинического, биохимического анализов крови и уровня вирусной нагрузки проводился в 4, 8, 12, 24, 36 и 48 недель от начала ПВТ, а также спустя 6 месяцев после ее окончания. При этом оценивались: быстрый вирусологический ответ (БВО), ранний вирусологический ответ (РВО), замедленный вирусологический ответ (ЧВО), непосредственный вирусологический ответ (НВО), устойчивый вирусологический ответ (УВО), развитие вирусологического обострения.

По результатам исследования в пакете электронных таблиц MS Excel 2003 была сформирована база

данных, на основе которой, с помощью пакетов прикладных программ Statistica 8,0 (StatSoft Inc., 2007) осуществлялся статистический анализ. Описание выборки производили путем подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 процентов (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение

Возрастной состав наблюдаемых больных был неоднороден. Преобладали дети 7–12 лет (34,2%) и старше 15 лет (34,2%). Больные 3–7 лет составили 10,5% (3 чел.), 12–15 лет – 18,4% (5 чел.). Давность заболевания у больных ХГС на момент обследования варьировала в пределах от 1 до 13 лет. При этом у 61,4% (16 чел.) больных ХГС длительность патологического процесса в печени составила 1–5 лет, у 23,0% (6 чел.) – от 6 до 10 лет, а в 11,5% (3 чел.) – более 10 лет. Кроме того, в число больных, получивших ПБТ, вошел 1 больной, впервые выявленный в 2012 г.

Изучение эпидемиологического анамнеза позволило установить, что у больных ХГС наиболее вероятным путем передачи инфекции был вертикальный. Однако матери наблюдаемых больных не были обследованы во время беременности на наличие у них антител к HCV. **Чаще всего родители** обследовались по контакту при обнаружении анти-HCV у детей. Выявление же ХГС чаще было случайным: при обследовании по поводу другого заболевания неинфекционной природы (17,6%), при оформлении опекунов (24,5%), а также при оформлении в детские учреждения (38,6%). У части наблюдаемых больных эпидемиологический анамнез выяснить не удалось (19,3%). После выявления анти-HCV у всех наблюдаемых больных при первичном обследовании в диспансерном кабинете был выставлен диагноз ХГС.

Клиническая картина заболевания у наблюдаемых больных чаще характеризовалась наличием астеновегетативного (74,8%) и диспепсического синдромов (58,7%) (табл. 1). Однако четвертая часть пациентов (25,2%) вообще не имела каких-либо жалоб, что согласуется с мнением исследователей о характерном для ХГС малосимптомном течении заболевания [4, 6]. Среди объективных данных наиболее часто встречающимся признаком являлось незначительное увеличение размеров печени, в основном за счет правой доли (64,2%). Однако у детей с длительностью заболевания более 5 лет и развитием фиброза печени при объективном осмотре достоверно чаще определялись внепеченочные знаки: капиллярит на щеках и межлопаточной области (65,5%), единичные сосудистые звездочки, локализованные на лице, тыльной поверхности кистей (20%), намеченная венозная сеть на груди и животе (65%), «синяки»

на нижних конечностях (22,5%) ($P < 0,05$). При оценке биохимических показателей было установлено, что цитолитический синдром у детей с ХГС имел место в 50 случаев % (13 чел.), с преобладанием минимальной (53,9%) и умеренной (38,5%) степени активности патологического процесса в печени. Повышение активности аминотрансфераз свыше 8 норм было выявлено всего у 1 чел. (7,6%). В то же время у большинства детей с ХГС (85,8%) имела место высокая вирусная нагрузка. Низкая вирусная нагрузка ($\text{RNA HCV} \leq 10^3 \text{ МЕ/мл}$) отмечена только у 3 больных ХГС (14,2%). Определение генотипа HCV позволило установить, что у наблюдаемых больных преобладающим является генотип 1в (53,8%) – 14 чел., генотип 3а встречался у 42,8% детей (11 чел.), а у 1 ребенка был выявлен 2 генотип (3,4%).

Таблица 1

Клиническая картина ХГС в зависимости от возраста пациентов

Клинические проявления	ХГС до 15 лет n = 15	ХГС ≥15 лет n = 11	P
Астеновегетативный синдром	77,8%	97,4%	0,01
Диспепсический синдром	11,1%	56,4%	0,02
Сосудистые звездочки (единичные)	33,3%	23,1%	0,001
Пальмарная эритема	27,8%	25,6%	>0,05
Капиллярит	88,9%	84,6%	>0,05
Гепатомегалия	61,1%	69,2%	0,001

P – статистически достоверные различия между больными по возрастам.

Анализ результатов морфологического исследования гепатобиоптатов, а также применение фиброзластометрии позволили выявить фиброз печени у всех больных ХГС. Выраженность фиброза была различной, однако F1 (9 чел.) и F2 стадии (9 чел.) встречались одинаково часто и составили 33,3%, реже выявлялись F3 (22,2% – 7 чел.) и F4 (11,1% – 1 чел.).

Среди побочных эффектов, возникающих при проведении ПБТ, у больных ХГС преобладал гриппоподобный синдром, который регистрировался у 21 больного (67,7%) (табл. 2). Необходимо отметить, что выраженность и длительность гриппоподобного синдрома была различной. У 14,2% (3 чел.) больных ХГС гриппоподобный синдром выявлялся лишь на 1 инъекцию Пег-ИФН-α2а, средняя длительность температурной реакции у данной группы больных составила 2,4 дня. На вторую и последующие инъекции Пег-ИФН-α2а повышения температуры не отмечалось, больные чувствовали себя хорошо, жалоб не предъявляли. Однако у 28,6% (6 чел.) наблюдаемых больных с ХГС длительность гриппоподобного синдрома варьирова-

ла в среднем от 4 до 8 недель. Кроме того, у 28,6% (6 чел.) больных ХГС гриппоподобный синдром сохранялся вплоть до 16-й недели ПВТ. Необходимо отметить, что дети в возрасте 15–17 лет лучше переносили ПВТ, с максимальным повышением температуры до 38,5°C. В то же время у детей до 15 лет лихорадка была более выраженной, с максимальным подъемом до 39,5–40°C.

Повышение температуры чаще возникало спустя 4–5 ч после инъекции ПВП (86,4%), сопровождалось ознобом (67,6%), мышечными и суставными болями (85,2%). Большая часть пациентов (87,4%) предъявляла жалобы на слабость, вялость и недомогание. С целью купирования гриппоподобного синдрома в день инъекции всем больным назначалось обильное питье, а также прием нестероидных противовоспалительных препаратов за 1 ч до инъекции Пег-ИФН-α2а.

Помимо гриппоподобного синдрома, у 53,6% больных, получающих ПВТ, имели место и диспепсические расстройства, как правило, возникающие с первого дня терапии. Жалобы на снижение аппетита, тошноту отмечались у половины наблюдаемых больных, рвота возникала в 39,3% (11 чел.) случаев. Длительность диспепсических расстройств варьировала от 2 (11,1%) до 16 (25%) недель проводимой терапии.

Снижение массы тела зарегистрировано у 92,3% (21 чел.) больных ХГС. При этом у 53,8% (14 чел.) детей потеря массы составила 1–3 кг, у 23% (6 чел.) — 4–5 кг, только у 1 больного ХГС потеря в массе составила 10 кг.

Местная аллергическая реакция на введение Пег-ИФН-α2а была выявлена у 11,7% (3 чел.) больных с ХГС. Такие нежелательные явления, как психоэмоциональный дискомфорт, алопеция, встречались значительно реже и возникали в основном на

12-й неделе ПВТ. Нарушение психоэмоциональной сферы имело место у 19,2% (5 чел.), повышенное выпадение волос — у 46,2% (12 чел.) пациентов с ХГС.

На фоне проведения ПВТ у половины наблюдаемых больных ХГС (53,7%) были выявлены незначительные изменения со стороны клинического анализа крови. Умеренная тромбоцитопения ($168,5 [161,8; 172,4] \times 10^9/\text{л}$) имела место у 38,3% (10 чел.) детей, снижение концентрации гемоглобина было незначительным (до 90 г/л) и выявлялось лишь у 4 больных ХГС (15,4%). Однако эти изменения были кратковременными, при повторном обследовании через 1 месяц у всех больных количество тромбоцитов и уровень гемоглобина соответствовали норме, что не потребовало изменения дозы, а тем более отмены ПВТ.

Анализируя эффективность ПВТ, следует отметить, что у пациентов с минимальной и умеренной степенью активности нормализация биохимических показателей в большинстве случаев (67,5%) произошла уже к концу 2-й недели, у 32,5% — через 4 недели от начала ПВТ. Лишь у 1 больного, имеющего высокую степень активности на момент скрининга, нормализация биохимических показателей произошла только к 12-й неделе терапии.

При оценке вирусной нагрузки в общей группе больных ХГС БВО (РНК в сыворотке крови не обнаруживалась на 4-й неделе ПВТ) был достигнут у 50% (13 чел.) детей. У 11,5% (3 чел.) на 4-й неделе ПВТ отмечено снижение уровня вирусной нагрузки более чем на 2 логарифма. К 8-й неделе проведения ПВТ РНК HCV в сыворотке крови не определялась у 72% (18 чел.), ЧВО был выявлен у 16% (4 чел.). Лишь у 3 больных (12%) не было отмечено значительного снижения уровня HCV в сыворотке крови.

На 12-й неделе проведения ПВТ «отрицательный» результат ПЦР имел место у 80% (22 чел.) боль-

Таблица 2

Побочные эффекты при проведении комбинированной ПВТ у больных ХГС

Показатель	ХГС до 15 лет n = 15	Длительность, нед.		ХГС ≥15 лет n = 11	Длительность, нед.	
		Me	C25 – C75		Me	C25 – C75
Гриппоподобный синдром	64,5%	2	2 – 12	68,9%	4	4 – 16
Снижение аппетита	50%	2 – 16	2 – 8	50%	8	4 – 16
Рвота	29,3%	2	2 – 4	9,7% P<0,05	1	1 – 2
Снижение массы тела	96,8%	12	8 – 24	87,8%	12	8 – 24
Местная аллергическая реакция	15,7%	4	2 – 4	7,7% P<0,05	2	2 – 4
Нарушение психоэмоциональной сферы	13,2%	4	2 – 8	25,2%	6	4 – 8
Алопеция	46,5%	4	2 – 6	45,9%	4	2 – 6
Дисменорея	0	0	0	7,7% P<0,05	8	4 – 12
Анемия	18,7%	1	1 – 4	12,1% P<0,05	4	2 – 8
Снижение содержания тромбоцитов	45,4%	1	1 – 4	31,2%	4	2 – 8

P — статистически достоверные различия между больными по возрастам.

ных, у 2 ациентов (8%) произошло снижение уровня вирусной нагрузки более 2 логарифмов (медленный вирусологический ответ). Однако у 1 ребенка возник вирусологический прорыв, и еще у 1 пациента не было отмечено положительного результата на ПВТ.

На 24-й неделе ПВТ РНК ВГС в сыворотке крови не определялась у 84,6% (22 чел.) больных, у 9% (3 чел.) выявлен ЧВО и лишь у 1 ребенка не выявлено положительного результата ПВТ (табл. 3).

Таблица 3

Динамика вирусной нагрузки при ПВТ комбинацией пегилированного интерферона-α и рибавирина в общей группе больных ХГС (26 чел.)

Показатель	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	48 недель
Отрицательный результат ПЦР	58,0%	72,0%	80,0%	84,6%	84,6%
Снижение вирусной нагрузки на 2 и более логарифма	11,5%	16,0%	8,0%	9,0%	9,0%
Отсутствие ответа (вирусная нагрузка та же)	38,5%	12,0%	12,0%	6,4%	6,4%

При оценке эффективности ПВТ в зависимости от генотипа вируса было установлено, что у больных с 1 генотипом БВО регистрировался в 50% случаев, РВО составил 28,6%, ЧВО — 21,40%.

Из 14 больных с 1 генотипом к 36-й неделе ПВТ РНК HCV не определялась в 78,6% случаев (11 чел.), в 20% (3 чел.) имело место снижение уровня вирусной нагрузки на 2 и более логарифма. К моменту окончания ПВТ (48 нед.) в 78,6% (11 чел.) случаев отмечен НВО, пациентов с 1 генотипом, не ответивших на терапию, в данной группе не было (рис. 1, 2).

В отличие от больных с 1 генотипом, у пациентов с генотипом 2, 3 (12 чел.) БВО зарегистрирован в 66,7% случаев, РВО — у 16,6%, ЧВО — у 8,3% (1 чел.). Только 1 ребенок не ответил на ПВТ (рис. 3, 4).

В настоящее время курс ПВТ закончен у всех больных ХГС с развитием НВО у 78,5% (11 чел.) больных с генотипом 1. У 10 пациентов с генотипом 2, 3 (из 12 чел.) имеет место УВО, что составило 83,3%.

Выводы

1. Хронический вирусный гепатит С у детей и подростков характеризуется малосимптомностью клинических проявлений с преобладанием астеновегетативного и диспепсического синдромов.

2. Несмотря на низкую биохимическую активность, высокий уровень вирусной нагрузки у большинства пациентов с ХГС обуславливает развитие прогрессирующего фиброза печени и диктует необходимость назначения ПВТ.

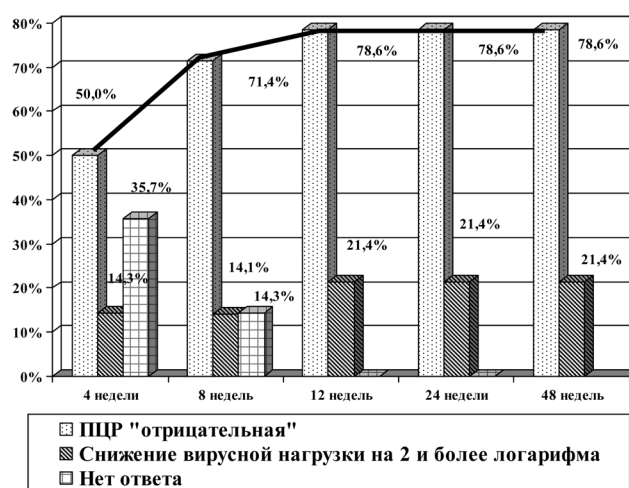


Рис. 1. Динамика вирусной нагрузки при ПВТ комбинацией пегилированного интерферона-α и рибавирина у больных ХГС с 1 генотипом (14 чел.)

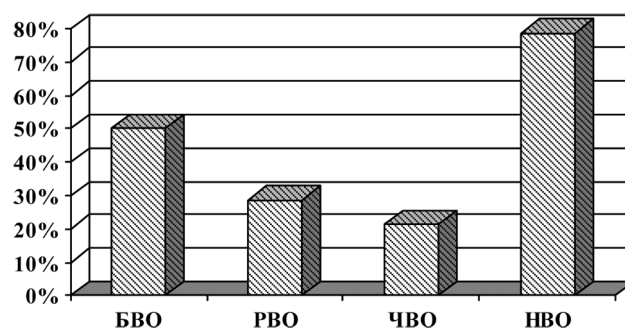


Рис. 2. Эффективность ПВТ у больных ХГС с 1 генотипом (14 чел.)



Рис. 3. Динамика вирусной нагрузки при ПВТ комбинацией пегилированного интерферона-α и рибавирина у больных с генотипом 2, 3 (12 чел.)

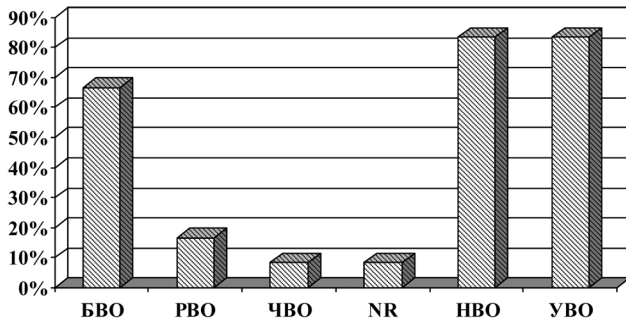


Рис. 4. Эффективность ПВТ у детей с генотипом 2, 3 (12 чел.)

3. Результаты проведенного исследования подтверждают, что комбинированная ПВТ с применением Пег Интрона и рибавирина является эффективной в лечении ХГС у детей и позволяет добиться НВО у 71,5% больных ХГС с 1 генотипом и УВО у 83,3% детей с генотипом 2, 3.

4. Побочные эффекты, возникающие при проведении ПВТ, ни в одном случае не потребовали изменения дозы или, тем более, отмены препаратов, что указывает на хорошую переносимость противовирусных средств в детском возрасте.

Литература

1. Горячева, Л.Г. Диагностика и лечение вирусных гепатитов В и С у детей раннего возраста / Л.Г. Горячева, И.В. Шилова // Врач. — 2006. — № 8. — С. 32–35.
2. Желудкова, О.Г. Современные аспекты хронического гепатита С у детей / О.Г. Желудкова // Гепатологический форум. — 2011. — № 3. — С. 14–21.
3. Игнатова, Т.М. Хронический вирусный гепатит и беременность / Т.М. Игнатова // Гепатологический форум. — 2011. — № 3. — С. 2–11.
4. Малиновская, В.В. Алгоритм профилактики вертикальной трансмиссии и реализации перинатальной инфекции вирусов гепатита С и В / В.В. Малиновская [и др.] // Лечащий врач. — 2011. — № 2. — С. 17–23.
5. Рейзис, А.Р. Лечение хронического гепатита С у детей и подростков интерфероном а-2а (Роферон А) / А.Р. Рейзис // Вопр. совр. педиатрии. — 2002. № 1. — С. 17–21.
6. Сенягина, Н.Е. Факторы риска перинатальной передачи вирусного гепатита С / Н.Е. Сенягина [и др.] // Медицинский альманах. — 2011. — № 4. — С. 34–36.
7. Соловьева, И.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С у подростков / И.А. Соловьева, Г.П. Мартынова, А.А. Савченко // Детские инфекции. — 2012. — № 4. — С. 19–22.
8. Cowan, M.L. Therapy for chronic viral hepatitis: current indications, optimal therapies and delivery of care / M.L. Cowan, H.C. Thomas, G.R. Foster // Clin. Med. — 2011. — № 11. — P. 184–189.
9. Di Marco, V. Chronic hepatitis C in children is a mild and curable liver disease / V. Di Marco // Dig. Liver Dis. — 2011. — № 43. — P. 266–267.
10. Di Bisceglie, A.M. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. N / A.M. Di Bisceglie [et al.] // Engl. J. Med. — 2008. — № 359. — P. 2429–2441.
11. Ikeda, K. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients / K. Ikeda [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2006. — V. 51. — P. 603–609.
12. Krawitt, E.L. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatment-refractory chronic hepatitis C / E.L. Krawitt [et al.] // J. Hepatol. — 2005. — № 43. — P. 243–249.
13. Mohamed, M.K. Transmission of hepatitis C virus between parents and children / M.K. Mohamed [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 2006. — № 75. — P. 16–20.
14. Parise, E. Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in retreatment of chronic hepatitis C patients, nonresponders and relapsers to previous conventional interferon plus ribavirin therapy / E. Parise [et al.] // Braz. J. Infect. Dis. — 2006. — № 10. — P. 11–16.
15. Rosen, H.R. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection / H.R. Rosen // N. Engl. J. Med. — 2011. — № 364. — P. 2429–2438.

Авторский коллектив:

Мартынова Галина Петровна — заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н., профессор; тел. 8-913-534-85-27, e-mail: doc-martynova@yandex.ru;

Соловьева Ирина Андреевна — ассистент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, к.м.н.; тел. 8-913-556-55-33, e-mail: iasolov@mail.ru

Жуковская Татьяна Анатольевна — врач-инфекционист высшей квалификационной категории Городской клинической больницы № 20 им. И.С. Берзона; тел. 8(391)264-25-56;

Белкина Анжелика Борисовна — заместитель главного врача по лечебной работе Городской детской клинической больницы № 1; тел. 8(391)211-93-96;

Богвилене Яна Анатольевна — доцент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, к.м.н.; тел. 8-902-924-96-22;

Кутищева Ирина Александровна — ассистент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, к.м.н.; тел. 8-950-419-25-16; e-mail: iria24@mail.ru;

Евреимова Светлана Викторовна — заведующая I ДИО инфекционного стационара Городской детской клинической больницы № 1; тел. 8-902-929-94-292.