

УДК: 616.36-002

# Особенности HCV-инфекции у детей

М.Ф. Денисова, В.С. Березенко

*Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, г. Киев*

**Ключевые слова:** вирусный гепатит, эпидемиология, течение, Пег-Инtron, Инtron-А, лечение

**Г**епатит С является одним из наиболее распространенных заболеваний печени. Более 300 млн инфицированных HCV в мире — это далеко не полные данные отражающие истинную распространенность данной инфекции. Учитывая, что в 70 — 80% случаев персистенция вируса заканчивается формированием хронического гепатита, высокая актуальность этой проблемы не вызывает сомнений. По данным EASL (1999) вирус гепатита С в 40% случаев есть причиной терминального цирроза печени в 60% гепатоцеллюлярной карциномы, в 30% — трансплантации печени. О распространенности HCV инфекции в случаях отсутствия масштабных популяционных исследований судят по заболеваемости ОВГС. Следует отметить, что с определенной поправкой на регион проживания — дети составляют небольшую часть инфицированных HCV. Пик заболеваемости в странах СНГ наблюдается в молодом возрасте, преимущественно у подростков, что очевидно в значи-

тельной степени связано с распространением среди них наркомании. Несмотря на то, что клинические признаки этой инфекции и ее грозные осложнения в детском возрасте мало распространены, однако раннее инфицирование служит причиной легального исхода в более поздний период жизни. Отмечаются существенные различия относительно инфицирования вирусом гепатита С ( ВГС ) в детском и взрослом возрасте с точки зрения путей заражения, естественной динамики, наличия осложнений и методов лечения. Понимание этих различий повышает эффективность работы с детьми, подверженными риску инфицирования ВГС или уже инфицированными им. К тому же, это может способствовать пониманию патогенеза данной болезни и путей взаимодействия вируса с организмом хозяина. Представленный обзор основан на данных зарубежных исследователей, поскольку в Украине и в странах СНГ проблема гепатита С у детей остается еще мало изученной.

## Эпидемиология

Источником инфекции ВГС является человек, больной острым или хроническим гепатитом С. Степень распространения инфекции ВГС в США составляет 1,8%, согласно результатам установления процента серотипической встречаемости антител к ВГС (анти-ВГС), проведенного в период с 1988 по 1994 год [1]. Это значение соответствует приблизительно количеству 3,9 миллионов человек. Распространенность неравномерна и зависит как от факторов риска, так и от географического расположения. Исследования, проведенные в начале 1990 годов в общих группах детей (т.е., детей без определяемых факторов риска), показали распространенности от 0% в Японии [2] и на Тайване [3], 0% в Египте [4], 0,4% в Италии [5], 0,9% в Саудовской Аравии [6] и до 14,5% в Камеруне [7]. Позднее были определены показатели распространенности в детском возрасте в других странах, таких как, 1,4% в

Молдове [8] и 0,6% в Куала-Лумпур, Малайзии [9] Распространенность ВГС в России среди здоровых детей колеблется от 0,3% до 0,7% , с увеличением возраста число инфицированных растет [10]. На Украине в связи с отсутствием официальной регистрации ВГС до последнего времени оценить распространенность инфекции не представляется возможным. У доноров-добровольцев, являющихся группой пониженного риска, обнаружение в сыворотке крови антител к ВГС составляет <0,5%. Эта цифра сопоставима с показателем, отмеченным у детей (0,2%) в возрасте 6 – 12 лет и 0,4% — в возрасте 12 – 19 лет. [1]

До 1992 года одним из основных факторов риска инфицирования детей во всем мире было переливание крови или ее препаратов, особенно у детей с талассемией [11, 12] или гемофилией [13], степень инфицирования этого контингента больных составляла от 50 до 95%. У детей, подверженных риску инфицирования не только при переливании крови, но и при проведении инвазивных методов лечения, например, проходивших лечение от злокачественных новообразований [14, 15], при применении гемодиализа [16, 17] или метода экстракорпоральной мембранной оксигенации [18], а также перенесших хирургическую операцию в случае врожденного порока сердца [19], средние показатели распространенности антител к ВГС в сыворотке крови составляют от 10 до 20%. В последние годы в развитых странах риском инфицирования ВГС, связанным с переливанием крови, продуктов крови и трансплантации органов, можно пренебречь. Это связано с высокой чувствительностью и специфичностью используемых тест систем для контроля донорской крови относительно присутствия антител ВГС, а также с использованием физико-

химических процессов инаktivирования вирусов при производстве иммуноглобулина. Дети, инфицированные указанным путем, в настоящее время достигли юношеского возраста.

В целом, риск инфицирования ВГС при переливании крови повышается с увеличением количества получаемой крови или ее продуктов. [16, 18, 4]. С этим связано ряд вспышек заболевания в некоторых детских онкологических лечебных учреждениях в Европе [21, 22]. У большинства молодых людей и подростков США и стран Западной Европы инфицирование ВГС происходит при введении наркотиков внутривенно или интраназально или посредством половых контактов; 2% уровень серопозитивной реакции на анти-ВГС был выявлен у людей юношеского возраста, содержащихся в исправительных учреждениях в Вашингтоне [23].

По расчетам, каждый год в Соединенных штатах происходит 28 000 случаев инфицирования ВГС [24], причем этот уровень заболеваемости считается убывающим. Процент новых случаев инфицирования у детей в возрасте до 18 лет не определен. Согласно данным Российского консенсуса 2000 г, прогнозируемая реальная ежегодная заболеваемость ОВГС в России – 30 000 случаев. Понимая то, что регистрируются как правило желтушные формы, истинное ежегодное инфицирование ВГС в 6 – 8 раз выше. Учитывая близкий социально-экономический уровень России и Украины, а также общность традиций, с определенной долей поправки на количество населения, темпы инфицирования ВГС в нашей стране очевидно соответствуют российским. В настоящее время основным путем инфицирования ВГС детей, проживающих в высокоразвитых странах, является перинатальный. Степень распространения ВГС у детей

посредством перинатальной передачи неизвестна, однако она может быть оценена на основании распространенности этой инфекции у женщин репродуктивного возраста и риска передачи инфекции в случае беременности. Показатель инфицирования ВГС от женщин с серопозитивной реакцией на анти-ВГС, согласно результатам масштабных исследований [25-27], составляет 3 – 6%. Сопутствующее инфекции ВГС наличие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) способствует вероятности инфицирования ВГС перинатальным путем, хотя при этом заражение вирусом ВИЧ не является обязательным [28-30]. Активное лечение передающейся по материнской линии инфекции ВИЧ способно значительно снизить эту вероятность. На возможность инфицирования внутриутробно, в ряде случаев, указывает определение вiremии у некоторых новорожденных непосредственно в день появления на свет. Вместе с тем, такая вiremия новорожденных зачастую является преходящей. Случаи появления ВГС-РНК в сыворотке через несколько месяцев после рождения у большинства новорожденных предполагает инфицирование во время рождения [27, 31]. Документально зафиксирована также передача ВГС от женщин с острой инфекцией в течение последнего триместра беременности.

Инфицирование происходит как при естественных родах, так и при кесаревом сечении. Согласно результатам исследования, проведенного Центром контроля над заболеваниями существуют различия в передаче ВГС в зависимости от способа родоразрешения, что связано с интервалом времени после разрыва околоплодного пузыря. Если он превышает 6 часов - это является дополнительным фактором риска передачи ВГС [27, 26]. Данные наблюдения указывают

на вероятность того, что оба случая передачи ВГС новорожденным от инфицированных матерей имеют место во время родов или в близкий к родам период.

## Естественное течение

Возраст и путь инфицирования способны оказывать независимое влияние на естественную динамику; эти факторы трудноотделимы в педиатрических исследованиях. Помимо этого, естественная динамика инфицирования ВГС при переливании крови может быть неодинаковой в зависимости от основного заболевания, при лечении которого оно показано. В серии случаев, наблюдавшихся в Японии, у 45% детей, которым осуществлялось переливание при хирургическом вмешательстве для лечения врожденного порока сердца, развилось хроническое инфицирование и хронический гепатит [32], однако в течение четырехлетнего периода реабилитации ни у одного из них не возникло цирроза [19, 33]. Аналогичным образом, в серии случаев, наблюдавшихся в Германии, у 14,6% из 458 детей, прошедших хирургию на сердце, развились серологические признаки инфицирования ВГС, однако только 55% из указанных детей оставались инфицированными в среднем в течение периода 19,8 лет. Проведенная у 17 из 37 детей биопсия печени выявила хронизацию только у троих пациентов. [34]. У детей, больных талассемией, которым необходимо периодическое переливание крови, наблюдается высокая частота инфицированности ВГС [12]. Вторичный гемохроматоз может способствовать повреждению печени [35] и ослабить реакцию на терапию в данной группе пациентов [36]. Заболевания печени на терминальной стадии не характерны для больных гемофилией детей, инфици-

рованных ВГС, однако, инфицирование ВГС, в детстве, может способствовать ранней заболеваемости и смертности [37, 38]. Дети, проходившие лечение от лейкемии до 1990 года, отличаются очень высоким уровнем инфицирования ВГС [39], однако в одной группе в течение длительной реабилитации (13 – 27 лет) тяжелых заболеваний печени не выявлено [40]. Вместе с тем, результаты проведенных в Америке исследований показали, что у лиц прошедших в детстве лечение от рака, обнаружился один случай смерти от заболевания печени и два случая смерти, вызванных гепатоцеллюлярным раком в течение десяти лет после инфицирования ВГС [41]. В том же отчете были описаны 3 (9%) случая цирроза через 9 – 27 лет после диагностирования первичных злокачественных новообразований. Очевидно некоторые случаи инфицирования ВГС в детском возрасте при переливании приводят к тяжелым заболеваниям печени, которые развиваются в течение десяти лет после инфицирования.

Перинатальная передача инфекции ВГС стала основным путем инфицирования детей в развитых странах. У новорожденных, инфицированных вертикальным путем, как правило, в течение нескольких лет наблюдаются повышенные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), которые зачастую приходят в норму [42]. Практически у всех детей, у которых не наступает элиминации вируса, по данным биопсии печени, через несколько лет развивается хронический гепатит [43 – 45]. В целом представляется, что инфекция ВГС, приобретенная вертикальным путем, часто связана с биохимическими проявлениями заболевания печени на ранних этапах жизни, в большинстве случаев сохраняется в течение многих лет и чаще приводит только к

легкой форме заболевания печени в течение следующих десяти или двадцати лет. Вместе с тем наблюдаются и другие варианты течения заболевания. Автор наблюдал двух детей с приобретенной инфекцией ВГС перинатальным путем, у которых заболевание печени перешло в декомпенсированный цирроз соответственно в возрасте 11 и 13 лет. В другом сообщении [46] представлены данные о трех детях с декомпенсированным циррозом, ассоциированным с ВГС в возрасте 4, 6 и 11 лет. Это означает, что у некоторых детей ВГС, приобретенный перинатально, протекает необычно агрессивно. Однако факторы, которые обуславливают такой путь, еще не определены.

В большинстве исследований естественного течения инфекции ВГС у детей сделаны два общих вывода. Более высокий процент инфекций, приобретенных в раннем возрасте, либо перинатальным путем, либо при переливании, разрешаются спонтанно по сравнению с инфекциями, приобретенными на более поздних этапах детства или в зрелом возрасте. Это может происходить в 20 – 45% случаев. Кроме этого, степень прогрессирования болезни печени связана с возрастом приобретения инфекции ВГС. Так, развитие более тяжелой формы болезни печени часто затягивается на срок более 30 лет после инфицирования у тех, кто приобретает ВГС в возрасте до 20 лет [47]. Доля молодых пациентов, у которых развился выраженный фиброз или цирроз на определенном этапе их инфицирования, пока что неизвестна. Среди установленных на данный момент факторов риска для такого развития болезни – коинфекция другими гепатотропными вирусами, другие виды подавления иммунитета, перенасыщение железом и хронический алкоголизм. Роль сопутствующего ожи-

рения в прогрессировании болезни печени, связанной с ВГС, не исследовалась.

## Гистопатологические особенности

Среди характерных гистопатологических повреждений у детей, вызванных ВГС — наличие лимфоидных фолликулов, стеатоз, синусоидный лимфоцитоз. Характерно, что, согласно имеющимся сообщениям, частота случаев стеатоза у детей почти равна частоте у взрослых [48 — 50]. У 109 детей в Японии, первично инфицированных при переливании, средняя гистологическая активность (по Шейеру) составляла 3,8 [48]. Случаи цирроза не рандомизированы, при этом только у 3,6% детей наблюдался приводящий к развитию цирроза фиброз со структурными нарушениями (3-я стадия). О генотипах вируса не сообщалось, а средняя продолжительность инфекции составляла всего 2,6 года. И наоборот, результаты биопсии печени, проведенной в Соединенных Штатах у 40 детей с ВГС и повышенным уровнем АЛТ свидетельствуют, что несмотря на то, что гистологическая активность (по системе МЕТА-ВИР и Шейера) в целом характеризовалась легкой формой, портальный фиброз описан в 78% случаев [49]. Незначительный фиброз описан в 26% случаев, средней степени — в 22% случаев, тяжелый — в 22% случаев, а цирроз был обнаружен у 8% обследованных. Двое детей с циррозом были младшего подросткового возраста и приобрели инфекцию ВГС перинатальным путем. В этой группе 92% детей имели ВГС 1 генотипа. Средний срок продолжительности инфекции у данных детей с точным диагнозом составляла  $6,8 \pm 5,3$  года. В группе из 80 детей проживающих в Италии и Испании [50], инфицированных в основном 1 генотипом ВГС с минимальной длительностью инфекции  $3,5 \pm 4,3$  года, уровень воспаления в

целом был весьма низким (1-й или 2-й степени). Частота и тяжесть повреждения эпителия желчных протоков наличие лимфоидных фолликулов нарастала с возрастом пациентов. Фиброз регистрировался в 72,5% случаев, причем это число увеличивалось по мере увеличения длительности болезни и возраста пациента, аналогично больным, обследованным в Америке. Только у одного ребенка (1,25%) был цирроз.

Гистологические особенности хронической формы ВГС в детском возрасте аналогичны наблюдаемым особенностям у взрослых. Несмотря на то, что некроз и воспаление обычно проявляются в легкой форме, по крайней мере, фиброз — то общее, что прогрессирует с возрастом и длительностью заболевания. Прогрессирование фиброза указывает на то, что естественное течение инфекции ВГС, приобретенной в детстве, в ряде случаев может быть ассоциировано в дальнейшем с тяжелыми последствиями заболевания.

## Лечение

Острая инфекция ВГС редко распознается у детей, за исключением необычных обстоятельств ее возникновения [51]. Скоротечный гепатит, приписываемый ВГС, у детей по сравнению со взрослыми встречается крайне редко. Обобщенные данные о лечении острого ВГС в детском возрасте отсутствуют.

Среди детей с хронической инфекцией ВГС какие-либо масштабные, рандомизированные, контролируемые испытания не проводились. Имеется ряд отчетов о лечении детей, однако большинство исследований не контролируются и в ряде случаев проводятся в отношении только отдельных групп пациентов, таких как, больные гемофилией или талассемией. Рядом авторов представлены результаты пробной монотерапии интерфероном детей с хронической инфекцией ВГС [52]. Несмотря на

то, что данные исследования проводились с участием нескольких типов пациентов, с применением различных доз, режимов и видов интерферона, в целом уровень устойчивого вирусологического ответа в большинстве исследований был необычайно похож и находился в пределах 33 — 45%.

Это значительно выше, чем уровни устойчивого вирусологического ответа у взрослых пациентов, по результатам масштабных испытаний эффективности монотерапии интерфероном. Анализ результатов этих гетерогенных исследований, включавших в себя 11 рукописных работ и 3 резюме, охватывает 270 детей, находящихся на лечении, и 37 — из контрольной группы [53]. Уровень устойчивого вирусологического ответа у детей, проходящих лечение, составлял 35%, что также значительно превышает указываемый уровень у взрослых. Отмечалась заметная разница в эффективности противовирусной терапии в зависимости от генотипа вируса: устойчивый вирусологический ответ имел место у 26% больных с 1 генотипом вируса и 70% с 2 и 3 генотипом. Такой уровень ответа на лечение у детей может быть связан с более ранней стадией заболевания, относительно более высокой дозой применяемого интерферона, либо отсутствием сопутствующих заболеваний или ухудшающих общую картину кофакторов. С другой стороны, этот вывод может попросту быть статистическим артефактом, полученным при проведении небольших по масштабу, неконтролируемых испытаний и отражать необъективность отчетов. В любом случае, ввиду преимущества комбинированной терапии интерфероном и рибавирином у взрослых пациентов, широкомасштабное, рандомизированное, контролируемое исследование эффективности проведения монотерапии интерфероном среди детей с хронической инфекцией ВГС проводиться не будет.

**Комбинированная терапия интерфероном альфа-2b и рибавирином (Ребетол®) для лечения детей с ХГС в возрасте не менее трех лет недавно была разрешена в Соединенных Штатах (Таблица 1).** Несмотря на

**Таблица 1.**  
*Разрешенная к применению комбинированная терапия (ИФН альфа-2b и рибавирин) среди детей с хроническим ВГС.*

- ◆ Интерферон альфа-2b (Интрон-А®)  
3 MU/m<sup>2</sup> подкожно три раза в неделю.
- ◆ Рибавирин (Ребетол®)  
15 мг/кг в день с разделением на 2 дозы.  
Имеется в капсулах по 200 мг или в виде 40мг/мл раствора для приема внутрь.
- ◆ Длительность терапии  
48 недель для 1 генотипа  
24 недели могут быть достаточны для 2 или 3 генотипа.

сте от 5 до 11 лет, лечение которых проводилось интерфероном в дозе 3 MU/m<sup>2</sup> три раза в неделю, а также 8, 12 или 15 мг/кг рибавирина ежедневно [53]. Фармакокинетические особенности препаратов были очень схожи с особенностями, наблюдаемыми у

то, что в исследования не были включены контрольные группы, с применением плацебо, была достигнута эффективность, сравни-

мая с наблюдаемой у взрослых. По представленному резюме с описанием начальной группы, включающей 61 ребенка в возра-

взрослых, при этом терапия переносилась нормально, с дозозависимой, вызванной рибавирином, анемией, которая была менее тя-

**Таблица 2.**

*Особенности течения и лечения инфекции ВГС у детей.*

## **I. Различия в естественной динамике**

Путь инфицирования – перинатальный является наиболее распространенным ( в развитых странах)

- Длительность инфекции меньшая
- Меньше сопутствующих заболеваний
- Меньше усугубляющих факторов (например, употребление алкоголя)
- Большой срок ожидаемой продолжительности жизни

## **II. Различия проявлений заболевания печени**

- Более легкие степени некровоспаления
- Менее частый тяжелый фиброз или цирроз
- Меньший темп прогрессирования болезни

## **III. Различия в реакции на интерферон альфа**

- Более частый ответ\*
- Менее частые рецидивы\*
- Меньшая корреляция полного ответа с уровнем РНК ВГС на 12 неделе терапии\*

## **IV. Наличие только одной терапии, разрешенной к применению: интерферон альфа-2b и рибавирин**

Меньше случаев прекращения приема лекарственного препарата в связи с побочными эффектами

- Долгосрочные побочные эффекты неизвестны
- Отсутствие данных о затратах в сравнении с положительным эффектом

## **V. Наличие только предварительных данных о фармакокинетике пегинтерферона**

- Отсутствие масштабных испытаний
- Нет данных о безопасности

\*) В исследованиях, в результате которых были сделаны эти выводы, участвовало относительно небольшое число пациентов.

Сведения адаптированы [52].

желой, чем наблюдаемая у взрослых. Доза 15 мг/кг рибавирина была выбрана для последующего открытого исследования, поскольку именно такая доза связана с наивысшим уровнем вирусологического ответа на 24-й неделе, а токсичность незначительно превышала характерную для меньших доз. Отчет об этом исследовании был представлен в форме резюме [54,55]. **Общий показатель устойчивого вирусологического ответа составил 49%, а у детей, которые прошли минимум 80% курса в течении периода, равного 38 неделям, этот показатель был равен 67%.** Как и у взрослых, наблюдалось значительное влияние генотипа вируса (38% у детей с 1 генотипом, 82% с 2 и 3,  $P = 0,002$ ). Интересное и, возможно, важное отличие было отмечено в отношении устойчивого вирусологического ответа изменяющегося с возрастом пациента – 57% у детей до 12 лет по сравнению с 30% у молодых людей ( $P = 0,04$ ). Связано ли это с лучшим соблюдением режима или другими факторами, еще предстоит определить, однако у больных, не зависимо от наличия и отсутствия устойчивого вирусологического ответа, длительность и путь инфицирования различий не имели. Прекращение курса лечения в связи с неблагоприятным его действием потребовалось у 7% детей. Еще в одной, меньшей группе детей ( $N = 11$ ), ранее лечившихся по поводу злокачественных новообразований, у 67% отмечен устойчивый вирусологический ответ после комбинированной терапии [56].

Масштабные испытания применения пегилированного интерферона для лечения детей с ВГС не проводились. Данные о применении пегинтерферона альфа-2b (ПЕГ-Интрон®) при лечении детей с хроническим ВГС пока отсутствуют. Необходимы дальнейшие исследования безопасности, фармакологических особенностей и эффективности этих препаратов для лечения детей.

Важные отличия по сравнению со взрослыми, которые необходимо учитывать при лечении детей с ВГС, приведены в Таблице 2. В целом, частота устойчивого вирусологического ответа у детей, как минимум, является такой же высокой, как и у взрослых. Дети хорошо переносят интерферон и рибавирин, при этом положительный эффект может быть получен даже у детей с заболеванием печени в легкой форме при условии достижения устойчивого вирусологического ответа. Детям в возрасте младше трех лет, лечение проводить не рекомендуется.

## Профилактика

Профилактика появления новых инфекций ВГС у детей базируется на уменьшении степени риска перинатального инфицирования, а у детей старшего возраста требует организации обучения подростков по вопросам поведения, сопряженного с высокой степенью риска – «пирсинг» тела и нанесение татуировок, внутривенное и интраназальное введение наркотиков, а также риск передачи инфекции половым путем, который может не осознаваться подростками [57].

Первостепенной задачей в стратегии профилактики должно быть предотвращение перинатальной передачи. В настоящее время общее обследование беременных женщин на наличие инфекции ВГС не рекомендуется. Вместе с тем, если прерывание инфицирования перинатальным путем может быть достигнуто путем избежания применения внутриутробных мониторов и/или с избирательным применением кесарева сечения при длительности разрыва амниотических мембран, превышающей 6 часов, то выявление инфицированных женщин до родов будет четко определенной стратегией. Это – важная область исследований, поскольку при акушерском наблюдении инфицированных женщин могут стать необ-

ходимыми существенные изменения. Профилактика иммуноглобулином после пребывания в условиях возможного заражения не рекомендуется для новорожденных, появившихся на свет от женщин, инфицированных ВГС [58]. При отсутствии четких данных, указывающих на кормление грудью как на путь передачи ВГС [58-61], представляется, что преимущества данного вскармливания преобладают над небольшим, теоретическим риском. В настоящее время нет безопасных мер уменьшения материнской вирусемии ВГС при родах, поскольку имеющиеся на данный момент средства лечения, такие как интерферон и рибавирин, противопоказаны во время беременности.

## Заключение

Несмотря на то, что распространенность инфекции ВГС среди детей является меньшей, чем среди взрослых, важно выявлять инфицированных детей в целях наблюдения за прогрессированием болезни печени и начала воздействия, направленного на сведение к минимуму или задержку ее прогрессирования. Это требует понимания факторов риска инфицирования ВГС, имеющих значение для детей, в первую очередь – подверженность инфицированию во время родов или в период, близкий к родам. Естественная динамика этой инфекции у большинства детей является либо более легкой, либо значительно более длительной по сравнению с инфекцией, приобретенной в зрелом возрасте. Определение подходящих кандидатов на лечение среди детей, а также определение оптимальной терапии для них, требует дальнейших исследований. Учитывая имеющиеся данные при отсутствии противопоказаний у детей старше трех лет, **предпочтение следует отдавать комбинированной терапии (интрон и ребетол).** Возможность применения пегинтерферона у детей в настоящее время изучается. Должны быть опре-

делены факторы, увеличивающие или уменьшающие вероятность перинатальной передачи, и внедрены в практику эффективные профилактические пути воздействия.

## Литература

- Alter MJ, Kruszon-Moran D, Najnan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-62.
- Tanaka E, Kiyosawa K, Soejama T, et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in Japanese schoolchildren: comparison with adult blood donors. *Am J Trop Med Hyg* 1992;46:460-4.
- Lee S-D, Chan C-Y, Wang Y-J, et al. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. *Hepatology* 1991;13:830-3.
- Khalifa AS, Mitchell BS, Watts DM, et al. Prevalence of hepatitis C viral antibody in transfused and non-transfused Egyptian children. *Am J Trop Med Hyg* 1993;49:316-21.
- Gessoni G, Manoni F. Prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among teenagers in the Venetian area: a seroepidemiological study. *Eur J Med* 1993;2:79-82.
- al-Faleh FZ, Ayoola EA, al-Jeffry M, et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus among Saudi Arabian children: a community-based study. *Hepatology* 1991;14:215-8.
- Ngatchu T, Stroffolini T, Rapicetta M, Chionne P, Lantum D, Chiamonte M. Seroprevalence of anti-HCV in an urban child population: a pilot survey in a developing area, Cameroon. *J Trop Med Hyg* 1992;95:57-61.
- Drobeniuc J, Hutin YJ, Harpaz R, et al. Prevalence of hepatitis B, D and C virus infections among children and pregnant women in Moldova: additional evidence supporting the need for routine hepatitis B vaccination of infants. *Epidemiol Infect* 1999;123:463-7.
- Lee WS, Ng KP. Seroprevalence of anti-HCV in an urban child population: a preliminary study from Kuala Lumpur. *Singapore Medical Journal* 2001;42:100-1.
- В.Ф. Учайкин, Н.И. Нусевич, Т.В. Чередищенко. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей. М., «Издательство Новая волна», 2003 - 432 с.
- Resti M, Azzari C, Rossi ME, et al. Study Group for HCV Infection in Children. *Clin Infect Dis* 1997;25:1121-4.
- Conte D, Fraquelli M, Prati D, Coluci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000;31:751-5.
- Matsuoka S, Tataru K, Hayabuchi Y, et al. Serologic, virologic, and histologic characteristics of chronic-phase hepatitis C virus disease in children infected by transfusion. *Pediatrics* 1994;94:919-22.
- Matsuoka S, Tataru K, Hayabuchi Y, Nii M, Mori K, Kuroda Y. Post-transfusion chronic hepatitis C in children. *J Paediatr Child Health* 1994;30:544-6.
- 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.
- Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:17-21.
- Clemente MG, Congia M, Lai ME, et al. Effect of iron overload on the response to recombinant interferon alpha treatment in transfusion-dependent patients with thalassemia major and chronic hepatitis C. *J Pediatr* 1994;125:123-8.
- Makris M, Preston FE, Rosendaal FR. The natural history of chronic hepatitis C in hemophiliacs. *Br J Haematol* 1996;94:746-52.
- Goedert JJ, Eyster ME, Lederman MM, et al. End-stage liver disease in persons with hemophilia and transfusion-associated infections. *Blood* 2002;100:1584-9.
- Arico M, Maggiore G, Silini E, et al. Hepatitis C virus infection in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1994;84:2919-21.
- Locasciulli A, Testa M, Pontisso P, et al. Prevalence and natural history of hepatitis C infection in patients cured of childhood leukemia. *Blood* 1997;90:4628-33.
- Strickland DK, Riely CA, Patrick CC, et al. Hepatitis C infection among survivors of childhood cancer. *Blood* 2000;95:3065-70.
- Giacchino R, Tasso L, Timitilli A, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus infection: Usefulness of viremia detection in HIV-seronegative hepatitis C virus-seropositive mothers. *J Pediatr* 1998;132:167-9.
- Palomba E, Manzini P, Fiammengo P, Maderni P, Saracco G, Tovo P-A. Natural history of perinatal hepatitis C virus infection. *Clinical Infectious Diseases* 1996;23:47-50.
- Bortolotti F, Resti M, Giacchino R, et al. Hepatitis C virus infection and related liver disease in children of mothers with antibodies to the virus. *J Pediatr* 1997;130:990-3.
- Tovo PA, Pembrey LJ, Newell ML. Persistence rate and progression of vertically-acquired hepatitis C infection. *European Pediatric Hepatitis C Virus Infection. J Infect Dis* 2000;181:419-24.
- Birnbaum A, Shneider B, Moy L. Hepatitis C in children (letter). *N Engl J Med* 2000;342:290.
- Minola E, Prati D, Suter F, et al. Age at infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C. *Blood* 2002;99:4588-91.
- Kage M, Fujisawa T, Shiraki K, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children. *Hepatology* 1997;26:771-5.
- Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Perez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology* 1998;28:1416-23.
- Guido M, Rugge M, Jara P, et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* 1998;115:1525-9.
- Jonas MM, Baron MJ, Bresee JS, Schneider LC. Clinical and virologic features of hepatitis C virus infection associated with intravenous immunoglobulin. *Pediatrics* 1996;98:211-5.
- Jonas MM. Treatment of chronic hepatitis C in pediatric patients. In: Keffe EB (ed). *Treatment of Chronic Hepatitis C. Vol 3. Philadelphia: WB Saunders* 1999:855-67.
- Jacobson KR, Murray K, Zellos A, Schwarz KB. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:52-8.
- Bunn S, Kelly D, Murray KF, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of interferon-alfa-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:350[abstract].
- Gonzalez-Peralta R, Haber BA, Jonas MM, et al. Interferon-alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children. *Hepatology*

- 2002;36(part2):311 [abstract].
56. Christensson B, Wiebe T, Akesson A, Widell A. Interferon-alpha and ribavirin treatment of hepatitis C in children with malignancy in remission. *Clin Infect Dis* 2000;30:585-6.
57. Schwarz KB, Mohan P, Narkewicz MR, et al. The safety, efficacy and pharmacokinetics of peginterferon alfa-2a (40 kD) in children with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124(Suppl 1):A-700[abstract].
58. Hunt CM, Carson KL, Sharara Al. Hepatitis C in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;89:883-90.
59. Kumar RM, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J. Hepatol* 1998;29:191-7.
60. Lin H-H, Kao J-H, Hsu H-Y, et al. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr* 1995;126:589-91.
61. Tanzi M, Bellelli E, Benaglia G, et al. The prevalence of HCV infection in a cohort of pregnant women, the related risk factors and the possibility of vertical transmission. *Eur J Epidemiol* 1997;13:517-21.