

Т.А. Скворцова, Г.В. Волынец, Е.Л. Семикина

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Персонализированный подход к лечению хронического гепатита С у детей

Контактная информация:

Скворцова Тамара Андреевна, аспирант гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-06-97, e-mail: skvortcova.tamara@yandex.ru

Статья поступила: 22.12.2013 г., принята к печати: 24.02.2014 г.

В настоящее время у детей предикторы положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию не установлены, что обуславливает необходимость их выявления с последующей разработкой индивидуализированных схем лечения с максимально возможным эффектом. **Цель исследования:** на основании выявления предикторов вирусологического ответа и ретроспективной оценки эффективности проводимой интерферонотерапии сформировать персонализированные схемы лечения хронического гепатита С у детей. **Участники исследования:** 98 детей в возрасте от 3 до 18 лет (средний возраст $10,0 \pm 0,8$ лет), страдающих хроническим гепатитом С: из них 65 имели генотип HCV 1 (66,0%), 33 — генотип HCV 2–3 (34,0%). Всем детям до начала курса интерферонотерапии и в динамике (через 4; 12; 24 и 48 нед от начала лечения) оценивались антропометрические параметры ребенка (вес, рост), определялся уровень вирусной нагрузки в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), генотипирование HCV (до начала терапии), проведен анализ показателей иммунофенотипа лимфоцитов. **Результаты.** Проведенный анализ результатов показал, что эффективность терапии рекомбинантным IFN α -2a повышается при включении в схему лечения рекомбинантного IL 2 (Ронколейкин), процент достижения ПВР и СВО возрастает в 2 раза ($p < 0,05$). Использование пегилированного IFN α -2b в комбинации с рибавирином в сравнении с лечением рекомбинантным IFN α -2a и рекомбинантным IL 2 не показал достоверных различий. Проведение интерферонотерапии у детей, достигших веса 30 кг и роста 134 см, без отставания в физическом развитии более эффективно, чем у детей более раннего возраста (меньшего веса и роста) на момент начала интерферонотерапии ($p < 0,001$); таким образом, антропометрические показатели пациентов на момент начала лечения могут служить предикторами получения ПВР независимо от генотипа HCV. При уровне лимфоцитов ≥ 2500 /мкл частота достижения первичной вирусологической ремиссии 85,0% случаев, при уровне лимфоцитов ≤ 2000 /мкл — 5,0% случаев ($p = 0,000$). Показатели абсолютного количества лимфоцитов в диапазоне от 2000 до 2500 являются показанием для повторного исследования через 12 нед от начала терапии: увеличение их количества в сравнении с исходными показателями на 10,0% и более является положительным прогностическим предиктором СВО. **Выводы.** При принятии решения о сроках начала интерферонотерапии и выборе схемы лечения хронического вирусного гепатита С у детей необходимо учитывать параметрические данные и возраст ребенка на момент начала терапии. Предикторами положительного вирусологического ответа на лечение являются показатели абсолютного числа лимфоцитов крови, масса тела и рост ребенка на момент начала лечения.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С у детей, заболеваемость детского населения, интерферонотерапия, противовирусная терапия, предикторы положительного вирусологического ответа, первичная вирусологическая ремиссия, стойкий вирусологический ответ.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 66–71)

T.A. Skvortsova, G.V. Volynets, E.L. Semikina

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Personalized Approach to Treating Chronic Hepatitis C in Children

Predictors of positive virological response to interferon therapy in children have not been established, which is why it is necessary to identify them and subsequently develop individualized treatment regimens yielding the best possible results. **Objective:** form personalized chronic hepatitis C treatment regimens in children on the basis of identification of virological response predictors and retrospective evaluation of the conducted interferon therapy efficiency. **Study participants:** 98 children of 3–18 years of age (mean age — $10,0 \pm 0,8$ years) with chronic hepatitis C: 65 of them had HCV 1 genotype (66.0%), 33 — HCV 2–3 genotype (34.0%). We measured anthropometric parameters (weight, height), determined viral load level in blood serum (polymerase chain reaction (PCR)), performed HCV genotyping (before the therapy) and analyzed lymphocytic immunophenotype parameters of all children before the interferon therapy course and over time (4, 12, 24 and 48 weeks after the therapy initiation). **Results:** Analysis of the obtained results demonstrated that the recombinant IFN α -2a therapy efficiency improves if recombinant IL 2 (roncoleukin) is added to the treatment regimen: double increase in the rate of achievement of the primary virological remission (PVR) and sustained virological response (SVR) ($p < 0.05$). Use of a pegylated IFN α -2b in combination with ribavirin did not yield any significant difference in comparison with treatment with recombinant IFN α -2a and recombinant IL 2. Interferon therapy is more effective in children of at least 30 kg of body weight and 134 cm of height without physical developmental delay than in younger children (of smaller weight and height) at the moment of interferon therapy initiation ($p < 0.001$). Thus, anthropometric parameters of patients may serve as PVR predictors regardless of the HCV genotype at the treatment initiation. If lymphocytes $\geq 2,500$ /mcl, the PVR achievement rate is 85.0%; if lymphocytes $\leq 2,000$ /mcl — 5.0% ($p = 0.000$). If the total amount of lymphocytes is 2,000–2,500, the examination should be repeated 12 weeks after the therapy initiation: increase in the number of lymphocytes in comparison with the initial values by 10.0% or more is positive prognostic SVR predictor. **Conclusions:** It is necessary to take into consideration parametric data and the child's age at the moment of therapy initiation in order to schedule the launch of interferon therapy and choose a therapy regimen for chronic viral hepatitis C in children. Total amount of blood lymphocytes, child's body weight and height at the moment of treatment initiation are predictors of positive virological response to treatment.

Key words: chronic viral hepatitis C in children, child morbidity, interferon therapy, antiviral therapy, positive virological response predictors, primary virological remission, sustained virological response.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 66–71)

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность интерферонотерапии хронического гепатита С (Hepatitis C Virus, HCV) у детей составляет от 0,0 до 90,0% в зависимости от применяемых схем лечения и генотипа HCV [1–14]. У взрослых предиктором хорошего исхода интерферонотерапии является быстрый вирусологический ответ, когда стойкая вирусологическая ремиссия (СВО) достигается в 89% случаев, и ранний вирусологический ответ, когда СВО достигается в 70% случаев [15]. У детей в настоящее время предикторы положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию (которые необходимы при принятии решения о необходимости и сроках проведения интерферонотерапии с целью прогноза ее эффективности) не установлены, что обуславливает потребность их выявления с последующей разработкой индивидуализированных схем лечения с максимально возможным эффектом.

Цель исследования: на основании выявления предикторов вирусологического ответа и ретроспективной оценки эффективности проводимой интерферонотерапии сформировать персонализированные схемы лечения хронического гепатита С у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

В гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой Научного центра здоровья детей при сплошном исследовании получали лечение 98 детей в возрасте от 3 до 18 лет (средний возраст $10,0 \pm 0,8$ лет), страдающих хроническим гепатитом С: из них 65 имели генотип HCV 1 (66,0%), 33 — генотип HCV 2–3 (34,0%).

Всем детям до начала курса интерферонотерапии и в динамике (через 4; 12; 24 и 48 нед от начала лечения) проводились следующие исследования:

- оценивались антропометрические параметры ребенка (вес, рост);
- определялся уровень вирусной нагрузки в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и генотипирование HCV (до начала терапии).

Исследование проводилось в научной лаборатории вирусной безопасности трансфузий крови и ее компонентов ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ (руководитель — канд. мед. наук Т.А. Гаранжа).

Проведен анализ показателей иммунофенотипа лимфоцитов (исследование проводилось в централизованной клинико-диагностической лаборатории Научного центра здоровья детей, руководитель — докт. мед. наук Е.Л. Семикина).

Дети, получавшие интерферонотерапию, были разделены на 3 группы.

В 1-ю группу вошли 47 детей (средний возраст $10,9 \pm 0,5$ лет), которые получали лечение рекомбинантным интерфероном альфа-2а (IFN α -2а): подкожно в дозе 3 млн МЕ 3 раза в нед. В группе 35 (75,0%) детей имели генотип HCV 1 и 12 (25,0%) генотип HCV 2–3.

Вторая группа состояла из 31 ребенка (средний возраст $10,9 \pm 0,7$ лет), которые получали лечение рекомбинантным IFN α -2а подкожно в дозе 3 млн МЕ 3 раза в нед и рекомбинантным интерлейкином 2 (IL 2) в дозе 0,2 мг/кг (но не более 1 мг) 2 раза в нед. Из них 20 детей (65,0%) имели генотип HCV 1 и 11 (35,0%) генотип HCV 2–3.

В 3-ю группу вошли 20 детей (средний возраст $9,31 \pm 0,9$ лет), которые получали лечение пегилированным интерфероном альфа-2b (IFN α -2b) в дозе 60 мг/кг в нед в комбинации с рибавирином, суточная доза кото-

рого составила 15 мг/кг в сут. В группе 10 детей имели генотип HCV 1 (50,0%) и 10 (50,0%) генотип HCV 2 и 3.

Продолжительность терапии для детей с 1-м генотипом HCV составила 48 нед, с генотипом 2 и 3 — 24 нед.

Для оценки эффективности противовирусной терапии проводился мониторинг вирусологического ответа в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) [16]: определение количественного уровня экспрессии генов (RNA) HCV в сыворотке крови методом ПЦР до начала лечения, через 4; 12; 24; 48 и 72 нед (при генотипе 1 HCV) от начала терапии.

- Быстрый вирусологический ответ (БВО) регистрировался, если RNA HCV не определялась (≤ 50 МЕ/мл) через 4 нед лечения.
- Ранний вирусологический ответ (РВО) верифицировался, если RNA HCV не определялась через 12 нед терапии, но была положительной на 4-й нед лечения.
- Замедленный вирусологический ответ (ЗВО) регистрировался, если RNA HCV не определялась через 24 нед лечения и была положительной на 12-й нед лечения, но ее уровень снижался более чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл.
- Частичный вирусологический ответ (ЧВО) верифицировался при снижении уровня RNA HCV более чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл от исходного уровня на 12-й нед, но RNA HCV определялась вплоть до 24-й нед терапии.
- Первичная вирусологическая ремиссия (ПВР) считалась достигнутой, если на момент окончания терапии RNA HCV в сыворотке крови не определялась.
- Стойкий вирусологический ответ считался достигнутым, если RNA HCV в сыворотке крови не определялась спустя 6 мес после окончания терапии.
- Вирусологическое обострение (ВО) регистрировалось, если в сыворотке крови появлялась RNA HCV в любое время в процессе лечения.
- Рецидив заболевания верифицировался при появлении RNA HCV в сыворотке крови после окончания терапии.

При выявлении предикторов ответа на лечение, «ответившими» на лечение считались дети, у которых была получена ПВР, «не ответившими» — дети, не достигшие ПВР на фоне проводимой интерферонотерапии.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических статистических методов при помощи пакета прикладных программ Statistica 6. Анализ полученных данных включал следующий расчет: при анализе количественных исследований — средней арифметической вариационного ряда (M) и ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий, полученных в сравниваемых группах, оценивали по t -критерию Стьюдента. Статистически достоверными считались различия в сравниваемых 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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ эффективности интерферонотерапии в группе 1 показал следующее: быстрый вирусологический ответ определялся в 2 случаях из 47 (4,3%), оба пациента имели генотип 2а HCV (2 случая из 12;

16,7%). Ранний вирусологический ответ определялся в 1 случае из 47 (2,1%) у пациента с генотипом 1 HCV (1 случай из 35; 2,9%). Замедленный вирусологический ответ регистрировался в 12 случаях из 47 (25,5%), из них 7 пациентов с генотипом 1 HCV (20,0%) и 5 — с генотипом 2 и 3 HCV (41,7%). Частичный вирусологический ответ был получен в 12 случаях из 47 (25,5%), из них 11 пациентов с генотипом 1 HCV (31,4%) и 1 — с генотипом 3a HCV (8,3%). Первичная вирусологическая ремиссия регистрировалась в 13 случаях из 47 (27,7%): при генотипе 1 HCV — в 8 (22,9%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 5 (41,7%). Стойкий вирусологический ответ определялся в 11 случаях из 47 (23,4%): при генотипе 1 HCV — в 6 из 35 (17,1%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 5 из 12 (41,7%). Вирусологическое обострение зарегистрировано в 5 случаях из 47 (10,6%), все дети имели генотип HCV 2 и 3 (41,7%). Рецидив заболевания определялся в 2 случаях из 47 (4,3%) у детей с генотипом 1 HCV (5,7%).

Во 2-й группе детей быстрый вирусологический ответ определялся в 9 случаях из 31 (29,0%): при генотипе 1 HCV — в 5 из 20 (25,0%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 4 из 11 (36,4%). Ранний вирусологический ответ регистрировался в 7 случаях из 31 (22,6%): при генотипе 1 HCV — в 1 (5,0%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 6 (54,5%). Замедленный вирусологический ответ определялся в 1 случае из 31 (3,2%) у пациента с генотипом 1 HCV. Частичный вирусологический ответ был зарегистрирован в 3 случаях из 31 (9,7%) у пациентов с генотипом 1 HCV. Первичная вирусологическая ремиссия определялась в 17 случаях из 31 (54,8%): при генотипе 1 HCV — в 7 (35,0%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 10 (90,9%). Стойкий вирусологический ответ регистрировался в 15 случаях из 31 (48,4%): при генотипе 1 HCV — в 5 (25,0%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 10 из 11 (90,9%). Вирусологическое обострение 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 — при генотипе 1 HCV и 1 — при генотипе 3 HCV.

В группе 3 достижение быстрого вирусологического ответа определялось в 6 случаях из 20 (30,0%): при генотипе 1 HCV — в 2 из 10 (20,0%), при генотипе

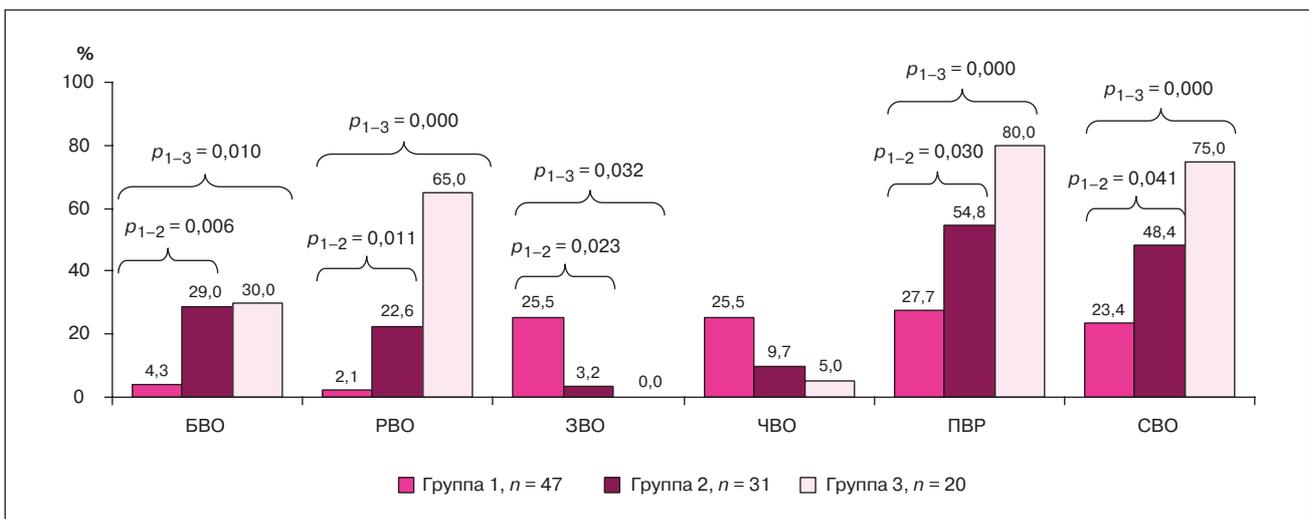
2 и 3 HCV — в 4 из 10 (40,0%). Ранний вирусологический ответ регистрировался в 13 случаях из 20 (65,0%): при генотипе 1 HCV — в 7 (70,0%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 6 (60,0%). Замедленного вирусологического ответа ни у кого из детей зарегистрировано не было. Частичный вирусологический ответ был зарегистрирован в 1 случае из 20 (5,0%) у пациента с генотипом 1 HCV (10,0%). Первичная вирусологическая ремиссия определялась в 16 случаях из 20 (80,0%): при генотипе 1 HCV — в 6 (60,0%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 10 (100%). Стойкий вирусологический ответ определялся в 16 случаях из 20 (75,0%): при генотипе 1 HCV — в 7 (70,0%), при генотипе 2 и 3 HCV — в 9 (90,0%). Двое детей (10,0%) не ответили на терапию, оба ребенка имели 1-й генотип HCV (20,0%). Вирусологическое обострение было зарегистрировано у 2 детей (10,0%), оба ребенка также имели 1-й генотип HCV (20,0%). Рецидив заболевания зарегистрирован у 1 ребенка (5,0%) с генотипом 2 HCV (10,0%). Сравнительный анализ ответа на интерферонотерапию представлен на рис. 1.

Из представленных данных следует, что эффективность терапии рекомбинантным IFN α -2a повышается при включении в схему лечения рекомбинантного IL 2 (Ронколейкин), процент достижения ПВР и СВО возрастает в 2 раза ($p < 0,05$). Использование пегилированного IFN α -2b в комбинации с рибавирином в сравнении с лечением рекомбинантным IFN α -2a и рекомбинантным IL 2 не показал достоверных различий.

При сравнении эффективности терапии рекомбинантным IFN α -2a и комбинации пегилированного IFN α -2b и рибавирина частота достижения СВО и ПВР при использовании последней схемы терапии была значительно выше ($p < 0,001$).

Сравнение полученных результатов с данными систематизированного обзора проведенных в мире исследований по эффективности интерферонотерапии HCV у детей показывает, что частота получения СВО при использовании монотерапии IFN α -2a сравнима с мировыми данными эффективности лечения IFN α , а частота получения СВО при использовании рекомбинантного IFN α -2a и рекомбинантного IL 2 не уступает эффективности лечения

Рис. 1. Эффективность интерферонотерапии хронического вирусного гепатита С у детей по данным вирусологического мониторинга при использовании различных схем лечения



Примечание. * — p_{1-2} при сравнении группы 1 и 2; p_{1-3} при сравнении группы 1 и 3. Здесь и на рис. 2: БВО — быстрый вирусологический ответ, РВО — ранний вирусологический ответ, ЗВО — замедленный вирусологический ответ, ЧВО — частичный вирусологический ответ, ПВР — первичная вирусологическая ремиссия, СВО — стойкая вирусологическая ремиссия.

пегилированным IFN α -2b, но несколько меньше, чем при использовании комбинации пегилированного IFN α -2b и рибавирина ($p = 0,111$).

Учитывая, что СВО у детей, как и у взрослых, зависит от генотипа HCV [15], был проведен анализ эффективности лечения детей, инфицированных различными генотипами HCV (рис. 2 и 3).

Из представленных данных следует, что СВО при генотипе 1 HCV при использовании монотерапии рекомбинантным IFN α -2a был получен в 17,1% случаев, при включении в схему рекомбинантного интерлейкина-2 частота СВО повысилась до 25,0%, наиболее высокий процент достижения СВО (70,0%) был получен в группе детей, получавших терапию пегилированным IFN α -2b и рибавирином.

При генотипе 2 и 3 HCV в группе детей, получавших лечение рекомбинантным IFN α -2a, СВО достигнут в 41,7% случаев, при использовании рекомбинантного IFN α -2a и рекомбинантного IL 2 частота СВО возросла в 2 раза и составила 90,9%. Дети, получавшие лечение пегилированным IFN α -2b и рибавирином, имели также высокий процент достижения СВО (90,0%).

Сопоставление антропометрических данных детей с результатами вирусологического мониторинга ответа на лечение показало, что имеется прямая зависимость между эффективностью лечения и массой тела

и ростом ребенка на момент начала интерферонотерапии (рис. 4 и 5).

Из представленных данных следует, что у детей, получавших лечение рекомбинантным IFN α -2a и рекомбинантным IL 2, при росте $125,3 \pm 7,3$ см и весе $25,9 \pm 4,3$ кг достоверно реже достигалась ПВР по сравнению с детьми, имеющими рост $149,1 \pm 4,1$ см и вес $42,6 \pm 4,3$ кг ($p < 0,05$).

У детей, получавших лечение пегилированным IFN α -2b в комбинации с рибавирином, имеющих рост $113,2 \pm 6,8$ см и вес $19,4 \pm 2,0$ кг, достоверно реже достигнута ПВР по сравнению с детьми, имеющими рост $142,2 \pm 8,4$ см и вес $38,1 \pm 5,3$ кг ($p < 0,05$).

При лечении рекомбинантным IFN α -2a достоверных различий зависимости вирусологического ответа от роста ($p = 0,228$) и веса ($p = 0,185$) не получено.

Таким образом, при лечении как рекомбинантным IFN α -2a и рекомбинантным IL 2, так и пегилированным IFN α -2b в комбинации с рибавирином ПВР получена значительно чаще у детей с массой $33,0$ – $47,0$ кг и ростом $134,0$ – $153,0$ см на момент начала терапии. При этом у 32 из 56 детей (63%) обеих групп, достигших ПВР, массу тела ≥ 30 кг и рост ≥ 134 см имели 26 (81,3%) пациентов, а из 24 детей, не достигших ПВР, массу тела ≥ 30 кг и рост ≥ 134 см не имел ни один ребенок, хотя

Рис. 2. Эффективность интерферонотерапии хронического вирусного гепатита С у детей по данным вирусологического мониторинга при использовании различных схем лечения у пациентов с генотипом 1 HCV

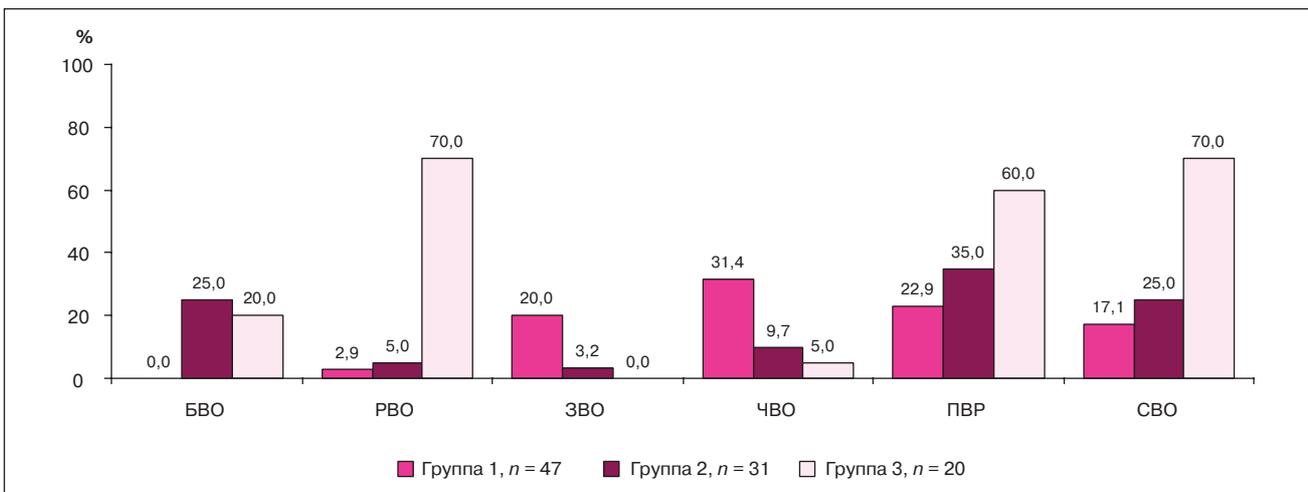


Рис. 3. Эффективность интерферонотерапии хронического вирусного гепатита С у детей по данным вирусологического мониторинга при использовании различных схем лечения у пациентов с генотипом 2 и 3 HCV

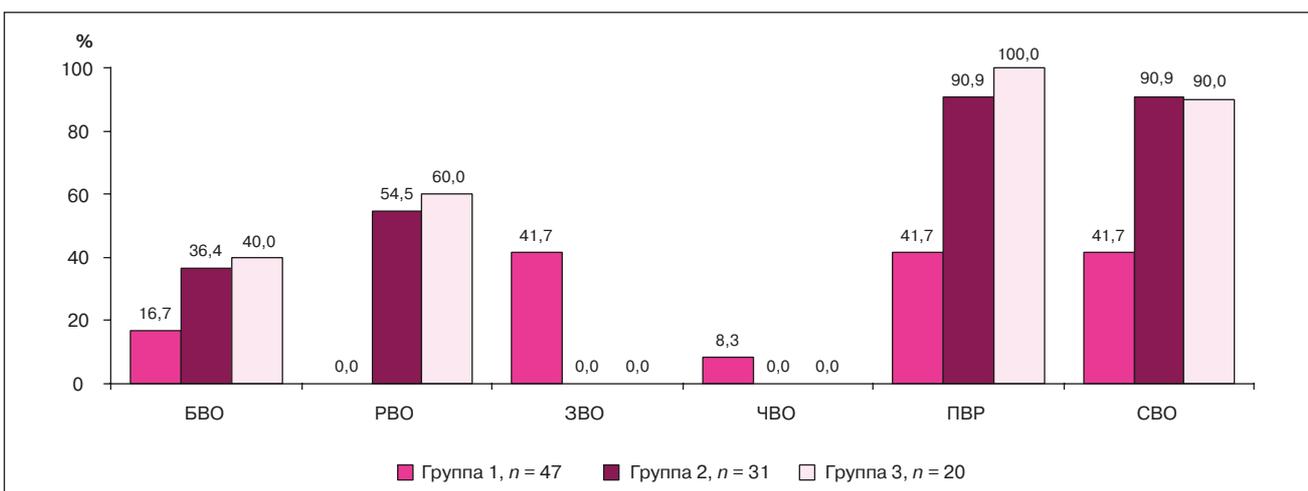


Рис. 4. Вирусологический ответ в зависимости от массы тела ребенка на момент начала терапии

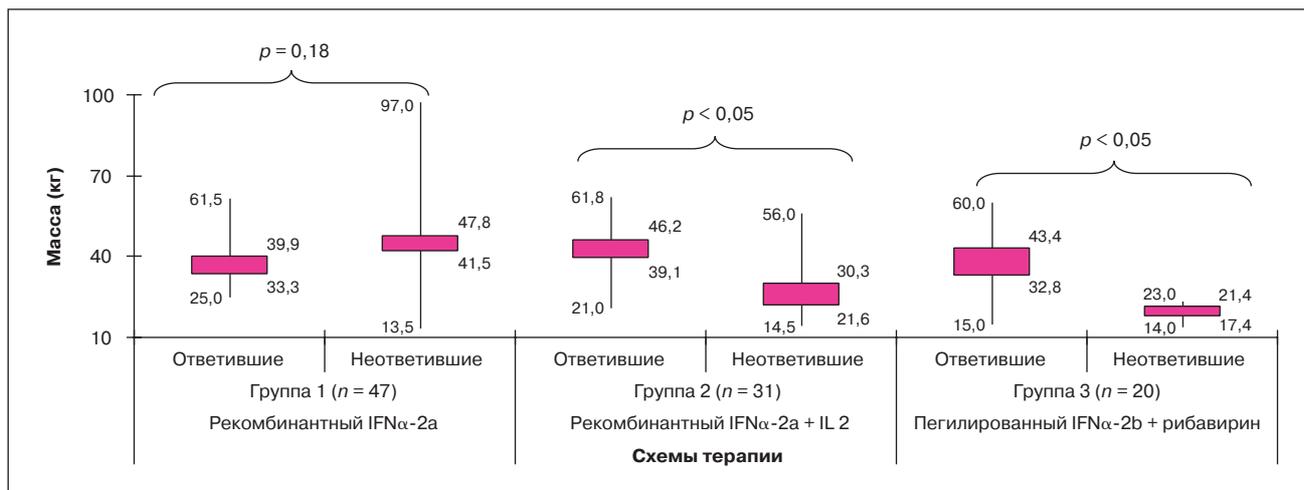


Рис. 5. Вирусологический ответ в зависимости от роста ребенка на момент начала терапии

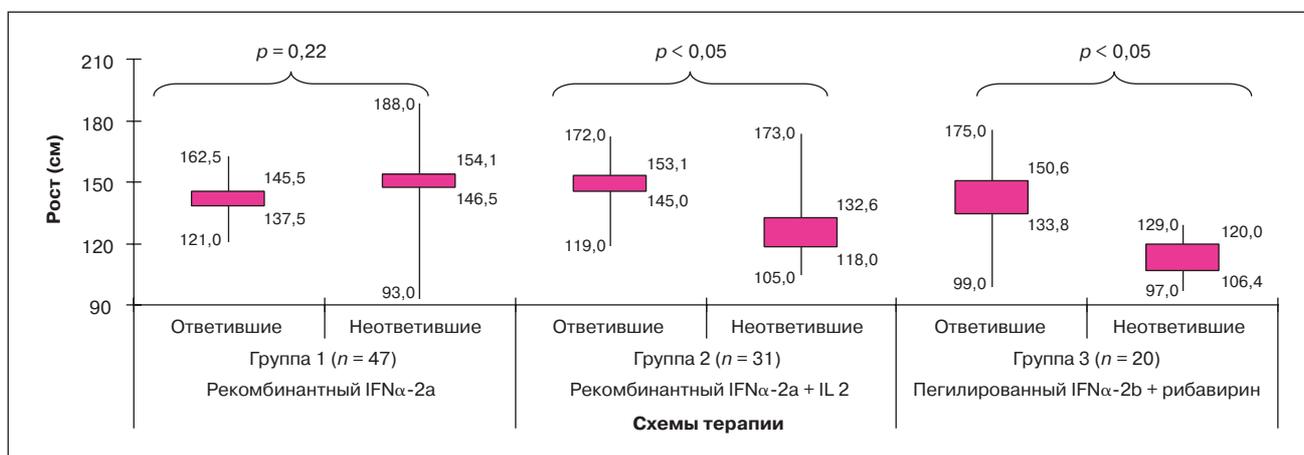


Рис. 6. Абсолютное число лимфоцитов на момент начала лечения и в динамике на фоне терапии рекомбинантным интерфероном IFN α -2a

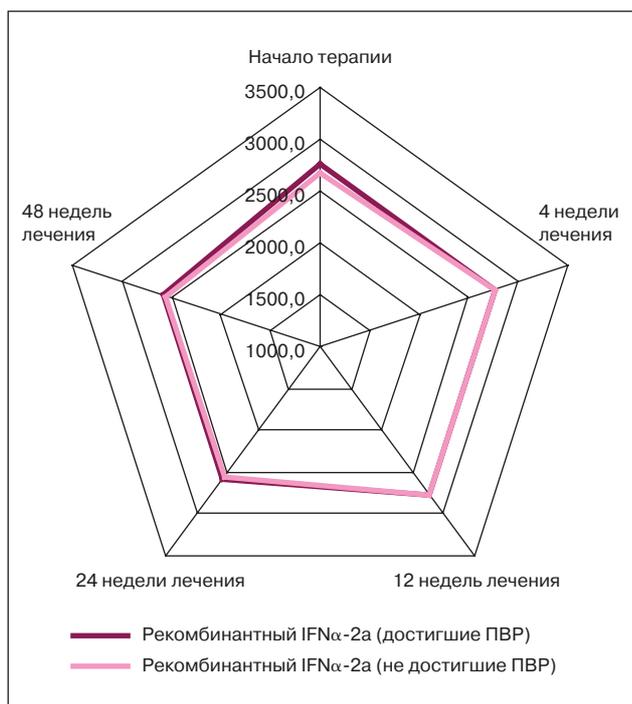
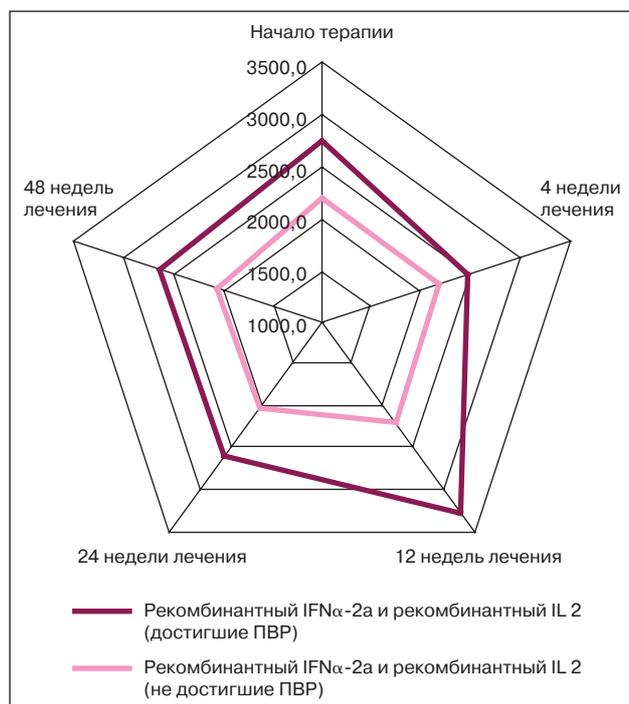


Рис. 7. Абсолютное число лимфоцитов на момент начала лечения и в динамике на фоне терапии рекомбинантным IFN α -2a и рекомбинантным IL 2



у них не было отклонений антропометрических показателей от возрастных норм более чем на 1 перцентиль. Это свидетельствует о том, что интерферонотерапия у детей, достигших веса 30 кг и роста 134 см, без отставания в физическом развитии была более эффективной, чем у детей более раннего возраста (меньшего веса и роста) на момент начала интерферонотерапии ($p < 0,001$), а антропометрические показатели пациентов на момент начала лечения могут служить предикторами получения ПВР при принятии решения о проведении интерферонотерапии HCV не зависимо от генотипа HCV.

Анализ зависимости эффективности интерферонотерапии от абсолютного количества лимфоцитов крови показал, что при уровне лимфоцитов ≥ 2500 /мкл первичная вирусологическая ремиссия получена в 85,0% случаев, при уровне лимфоцитов ≤ 2000 /мкл — в 5,0% ($p = 0,000$). Показатели абсолютного количества лимфоцитов в диапазоне от 2000 до 2500 являются показателем для повторного исследования через 12 нед от начала терапии: увеличение их количества в сравнении с исходными показателями на 10% и более являются положительным прогностическим предиктором СВО. Динамика изменения абсолютного числа лимфоцитов представлена на рис. 6–8.

Таким образом, показатель абсолютного числа лимфоцитов на момент начала терапии может быть предиктором положительного ответа на интерферонотерапию, а также может использоваться при принятии решения о целесообразности продолжения терапии через 12 нед лечения.

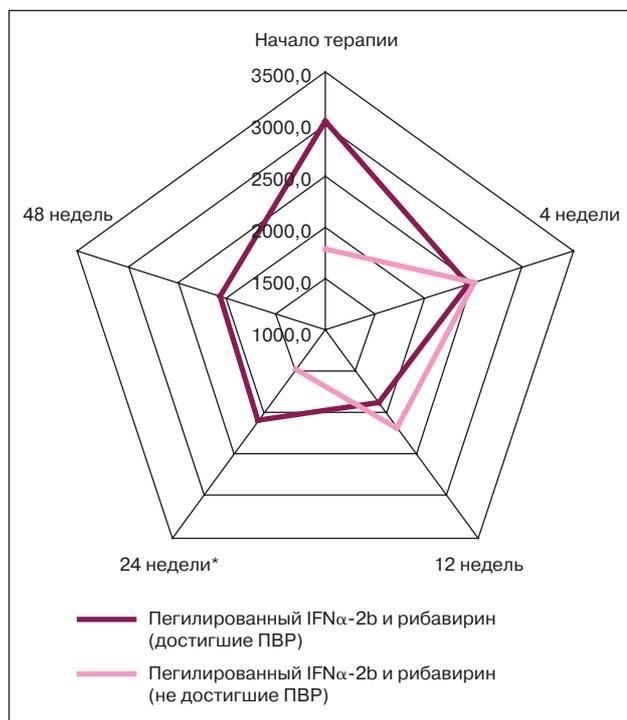
ВЫВОДЫ

При принятии решения о сроках начала интерферонотерапии и выборе схемы лечения хронического вирусного гепатита С у детей необходимо учитывать параметрические данные и возраст ребенка на момент начала терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bortolotti F. Chronic hepatitis C in children: natural history and prognosis. *Recenti Prog Med.* 2009 Feb; 100 (2): 97–102.
2. Mohan N., Gonzalez-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: 123–131.
3. Ghany M. G., Strader D. B., Thomas D. L., Seeff L. B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009; 49: 1335–1374.
4. Bortolotti F., Iorio R., Resti M., Camma C., Marcellini M., Giacchino R., Marazzi M. G., Verucchi G., Zancan L., Barbera C., Maggiore G., Vajro P., Giannattasio A., Bartolacci S. Italian Observatory for HCV Infection and Hepatitis C in Children. Epidemiological profile of 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15-year period. *J Hepatol.* 2007 Aug; 47 (2): 311.
5. Bortolotti F., Resti M., Marcellini M., Giacchino R., Verucchi G., Nebbia G., Zancan L., Marazzi M. G., Barbera C., Maccabruni A., Zuin G., Maggiore G., Balli F., Vajro P., Lepore L., Molesini M., Guido M., Bartolacci S., Noventa F. Hepatitis C virus (HCV) genotypes in 373 Italian children with HCV infection: changing distribution and correlation with clinical features and outcome. *Gut.* 2005 Jun; 54 (6): 852–7.
6. Bortolotti F., Iorio R., Nebbia G., Marcellini M., Giacchino R., Zancan L., Gussetti N., Barbera C., Maccabruni A., Verucchi G., Balli F., Vegnente A., Guido M., Bartolacci S. Interferon treatment in children with chronic hepatitis C: long-lasting remission in responders, and risk for disease progression in non-responders. *Dig Liver Dis.* 2005 May; 37 (5): 336–41.
7. Guido M., Bortolotti F. Viral hepatitis: Treating hepatitis C in children: an open horizon. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011 May; 8 (5): 247–8.
8. Волынец Г. В., Потапов А. С., Пахомовская Н. Л. Повышение эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С у детей с помощью рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин). *Российский педиатрический журнал.* 2011; 6: 9–13.

Рис. 8. Абсолютное число лимфоцитов на момент начала лечения и в динамике на фоне терапии пегилированным IFN α -2b и рибавирином



Примечание. * — лечение детей, не достигших ПВР, прекращено в 24 нед.

Предикторами положительного вирусологического ответа на лечение являются показатели абсолютного числа лимфоцитов крови, масса тела и рост ребенка на момент начала лечения.

9. Потапов А. С., Пахомовская Н. Л., Волынец Г. В., Четкина Т. С. Интерферонотерапия хронического вирусного гепатита С у детей. *Фарматека.* 2009; 13: 67–71.
10. Волынец Г. В., Потапов А. С., Пахомовская Н. Л., Цимбалова Е. Г., Сурков А. Н., Полякова С. И., Четкина Т. С. Способ повышения эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С у детей. Патент на изобретение RU 2468815 08.08.2011.
11. Потапов А. С., Пахомовская Н. Л., Волынец Г. В. Эффективность противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2009; 8 (6): 101–105.
12. Wirth S., Ribes-Koninckx C., Calzado M. A., Bortolotti F., Zancan L., Jara P., Shelton M., Kerkar N., Galoppo M., Pedreira A., Rodriguez-Baez N., Ciocca M., Lachaux A., Lacaille F., Lang T., Kullmer U., Huber W. D., Gonzalez T., Pollack H., Alonso E., Broue P., Ramakrishna J., Neigt D., Valle-Segarra A. D., Hunter B., Goodman Z., Xu C. R., Zheng H., Noviello S., Sniukiene V., Brass C., Albrecht J. K. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol.* 2010 Apr; 52 (4): 501–7.
13. Bortolotti F., Indolfi G., Zancan L., Giacchino R., Verucchi G., Camma C., Barbera C., Resti M., Marazzi M. G., Guido M. Management of chronic hepatitis C in childhood: the impact of therapy in the clinical practice during the first 2 decades. *Dig Liver Dis.* 2011 Apr; 43 (4): 325–9.
14. Волынец Г. В., Потапов А. С., Пахомовская Н. Л., Цимбалова Е. Г., Скворцова Т. А., Семикина Е. Л. Способ прогнозирования эффективности интерферонотерапии хронических гепатитов С у детей. Патент на изобретение RU 2486526 15.05.2012.
15. Лопаткина Т. Н. Индивидуализированная противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С сегодня. *Гепатологический форум. Приложение к журналу «Клиническая фармакология и терапия».* 2011; 4: 15–20.
16. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology.* 2011. Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL).