

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Федеральный исследовательский центр питания,
биотехнологии и безопасности пищи»**

На правах рукописи

Матинян Ирина Александровна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ
ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ**

Специальность 14.01.08– Педиатрия

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор РАН
Строкова Татьяна Викторовна

Доктор медицинских наук, профессор
Сенцова Татьяна Борисовна

Москва –2019 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	11
1.1 Этиология вирусного гепатита С.....	11
1.2 Эпидемиология хронического вирусного гепатита С.....	14
1.3 Диагностика вирусного гепатита С.....	18
1.4 Лечение и предикторы эффективности ПВТ хронического вирусного гепатита С.....	20
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
2.1 Дизайн исследования.....	27
2.2 Критерии эффективности терапии и отбора пациентов для лечения.....	28
2.3 Клинические методы исследования.....	31
2.4 Лабораторные методы исследования.....	31
2.5 Молекулярно-генетические методы исследования.....	33
2.6 Инструментальные методы исследования.....	35
2.7 Статистические методы обработки.....	38
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
3.1 Оценка эффективности ПВТ хронического вирусного гепатита С у детей.....	39
3.1.1 Анализ эффективности рассматриваемых схем ПВТ хронического вирусного гепатита С.....	42
3.1.1а Динамика синдрома цитолиза у детей в зависимости от вида ПВТ.....	42
3.1.1б Динамика уровня РНК HCV у детей в зависимости от вида ПВТ.....	48
3.1.2 Оценка безопасности рассматриваемых схем ПВТ хронического вирусного гепатита С у детей.....	56
3.2 Характеристика полиморфизмов гена <i>IFNL3</i> у детей.....	67
3.2.1 Частота встречаемости полиморфизмов гена <i>IFNL3</i> у детей с хроническим вирусным гепатитом С.....	67
3.2.2 Прогностическая значимость полиморфизмов гена <i>IFNL3</i> для оценки Эффективности ПВТ у детей с хроническим гепатитом С.....	73

3.3 Состояние цитокинового статуса у детей.....	77
3.4 Оценка нутритивного статуса на фоне ПВТ у детей с хроническим вирусным гепатитом С.....	80
3.4.1 Динамика антропометрических показателей у детей на фоне ПВТ.....	80
3.4.2 Динамика показателей биоимпедансометрии у детей на фоне ПВТ.....	87
3.4.3 Динамика показателей метаболического статуса у детей на фоне ПВТ.....	91
Глава 4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С.	100
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	103
ВЫВОДЫ.....	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	122
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	124
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	141

Введение

Актуальность исследования

Согласно отчету всемирной организации здравоохранения вирусом гепатита С (НСV) инфицированы 13 миллионов детей в возрасте до 15 лет, что в 8 раз превышает число детей с ВИЧ (Indolfi G., 2018, El-Sayed M., Razavi H., 2015).

В России с 2001 года ежегодно регистрируется 40000 новых случаев хронического вирусного гепатита С (ХГС) у взрослых и детей (Kalinina O., 2002), за 2016 год зарегистрировано 16959 детей с ХГС, в 2017 году выявлено 485 новых случаев среди детей до 17 лет (Роспотребнадзор, 2019).

В современных условиях основным способом передачи инфекции является перинатальное инфицирование, обусловленное увеличением числа женщин детородного возраста с ХГС. Развитие хронической формы вирусного гепатита С у детей, отсутствие адекватной противовирусной терапии (ПВТ) могут привести к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в молодом трудоспособном возрасте.

В связи с разработкой противовирусных препаратов прямого действия терапия ХГС вышла на новый уровень, но применение препаратов одобрено в США, Европе и России, только для детей старше 12 лет (Schwarz K., 2016, Younossi Z.M., 2016). Для детей в возрасте младше 12 лет рекомендована тактика выжидания, но при нарастании синдрома цитолиза и прогрессирования фиброза печени, рекомендована комбинация пегилированного интерферона альфа-2b (ПЕГ-ИНФ- α 2b) и рибавирина (РБВ) (Indolfi G., 2018). Эффективность комбинированной ПВТ напрямую зависит от верифицированного полиморфизма гена *IFNL3* (Stättermayer A.F., 2011, Ge D., 2009, Thompson A.J., 2012, Stevan A., 2011) и сопровождается большим количеством побочных эффектов. Проблема изменения нутритивного статуса у детей с ХГС на фоне лечения остается мало изученной.

Степень разработанности проблемы

Комбинированная ПВТ у детей с ХГС применяется с 2008 года (Jara P., Nieto L., 2008, Wirth S., 2010, Schwarz K.B., 2011, Haber B., 2017). В России единичные исследования проводились на малых выборках детей с 2012г (Мартынова, Г.П., 2013, Скворцова Т.А., 2015).

Доказана прогностическая значимость полиморфизма гена *IFNL3*, как предиктора эффективности лечения ХГС препаратами ПЕГ-ИНФ- α 2b и РБВ у взрослых и у детей неславянского происхождения (Stättermayer A.F., 2011, Ge D., 2009, Thompson A.J., 2012, Stevan A., 2011). Исследования у детей восточнославянского происхождения по изучению прогностической значимости полиморфизма гена *IFNL3*, как предиктора эффективности лечения, не проводились.

При комбинированной ПВТ мало изучен вопрос о динамическом изменении показателей роста, массы тела и других показателей нутритивного статуса. Методом денситометрии выявлены изменения антрометрических показателей и состава тела (Jonas M.M., 2012), а в исследовании Schwarz K.B., 2014, изучались только антропометрические показатели при комбинированной ПВТ. Результаты исследований по изучению параметров основного обмена на фоне и после отмены ПВТ в доступной нами литературе не обнаружено.

Таким образом, в настоящее время в РФ недостаточно данных об эффективности комбинированной ПВТ у детей; не определено влияние полиморфизмов гена *IFNL3* на эффективность ПВТ у детей восточнославянского происхождения; не проведено исследований показателей метаболического статуса у детей с хроническим гепатитом С на фоне ПВТ. Оптимизация режима комбинированной ПВТ позволит повысить эффективность и избежать осложнений лечения у детей.

Цель исследования

Оптимизировать комбинированную ПВТ у детей с хроническим вирусным гепатитом С путем изучения полиморфизмов гена *IFNL3* и уровня цитокинов с целью повышения ее эффективности и предотвращения нарушений нутритивного статуса.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность применения комбинированной схемы ПВТ при лечении ХГС у детей.
2. Установить частоту встречаемости аллельных вариантов гена *IFNL3* (rs12979860 C>T, rs8099917 T>G) у детей с ХГС .
3. Изучить влияние полиморфизмов гена *IFNL3* и показателей цитокинового статуса (sCD134, TNF- α , IL-1, IL-6, IP-10) на эффективность противовирусной терапии у детей с ХГС .
4. Оценить изменения нутритивного статуса на фоне ПВТ у детей с ХГС и разработать алгоритм коррекции выявленных нарушений.

Научная новизна

Впервые доказано, что синдром цитолиза и высокая концентрация РНК HCV не являются предикторами эффективности ПВТ.

Впервые продемонстрировано, что у детей с перинатальным инфицированием HCV эффективность ПВТ ниже, чем у детей при инфицировании в другие возрастные периоды.

Впервые доказано влияние полиморфизмов гена *IFNL3* по локусам rs12979860 C>T, rs8099917 T>G на эффективность ПВТ у детей восточнославянского происхождения.

Показано, что цитокиновый статус (sCD134, TNF- α , IL-1, IL-6, IP-10) не влияет на эффективность ПВТ у детей с ХГС.

Впервые изучены параметры основного обмена на фоне и после отмены ПВТ у детей с ХГС.

Впервые доказано, что неблагоприятное воздействие ПВТ на антропометрические показатели проявляется снижением *Z-score* роста и *Z-score* ИМТ, а также изменениями параметров композиционного состава тела и основного обмена. Доказано, что степень ухудшения антропометрических показателей не зависит от длительности ПВТ.

Разработан алгоритм лечения ХГС и впервые применено дополнительное нутритивное питание при ПВТ у детей, что позволило сохранить массу скелетной мускулатуры, свидетельствующую об удовлетворительных показателях обмена белка в растущем организме ребенка.

Практическая и теоретическая значимость

Подтверждено влияние генотипа вируса на достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) при проведении комбинированной схемы ПВТ: при инфицировании генотипами 2 и 3 HCV эффективность составила 87,8%, а при генотипе 1 и RF_2k/1b – 49%. Проведение расширенного типирования позволяет выявлять RF_2k/1b в 42,8 % случаях.

Создана прогностическая модель, позволяющая рассчитать вероятность достижения УВО при комбинированной ПВТ, оценивая данные анализа полиморфизмов гена *IFNL3* (rs12979860 C>T, rs8099917 T>G) и генотипа HCV, которым инфицирован больной.

Доказано, что все побочные эффекты ПВТ носят временный характер и исчезают спустя 48 недель после отмены терапии.

Впервые разработаны персонализированные рекомендации по диетотерапии для детей, получавших курс комбинированной ПВТ, с учетом выявленных изменений нутритивного статуса, что позволяет уменьшить влияние побочных эффектов на показатели физического развития.

Методология и методы исследования

Работа проводилась на базе клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» с 2012 по 2018 гг. Проведено ретро- и проспективное исследование результатов ПВТ у 173 детей с установленным диагнозом ХГС. Для изучения эффективности, безопасности применения комбинированной схемы ПВТ и связанных с ней нарушений нутритивного статуса применялся комплекс клинико-анамнестических, антропометрических, лабораторно-инструментальных, молекулярно-генетических и статистических методов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У детей с перинатальным инфицированием эффективность ПВТ низкая.
2. Среди изученных генетических факторов HCV наибольшее влияние на эффективность терапии оказывает генотип вируса.
3. УВО на терапию достоверно чаще достигается при выявлении у пациентов аллельного варианта CC rs12979860 (C>T) гена *IFNL3*.
4. При комплексной оценке характеристик со стороны вируса и пациента показано, что прогностическими факторами высокой вероятности достижения УВО являются инфицирование пациента генотипами 2 или 3 HCV, а также наличие у больного аллельного варианта CC rs12979860 (C>T) гена *IFNL3* при инфицировании 1 генотипом HCV. Высокая вероятность неэффективности терапии наблюдается при инфицировании 1 генотипом HCV и наличии у пациентов аллельной пары TT rs12979860 (C>T) гена *IFNL3*.
5. Все побочные эффекты комбинированной противовирусной терапии регрессируют в течение 48 недель после отмены лечения. Оптимизация диетотерапии уменьшает выраженность побочных эффектов комбинированной ПВТ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 14.01.08 – Педиатрия. Медицинские науки – и областям исследования п. №1 «рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка», п. №4 «обмен веществ у детей; микронутриентная недостаточность», п. №8 «детские инфекционные болезни».

Личный вклад

Автор лично разработал план исследований, провел курс комбинированной противовирусной терапии и катамнестическое наблюдение детей с ХГС; выполнил непрямую эластографию печени, биоимпедансометрию и оценку основного обмена методом непрямой калориметрии. Автором лично проведена статистическая обработка, анализ полученных результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертации.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов подтверждается представленными исходными данными, достаточным числом наблюдений, использованием общепринятых методов исследования, а также современными методами статистической обработки полученного материала.

Результаты работы были доложены на XX Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе, г. Москва, 2016 год. XXIII Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе, г. Москва, 2017 год; на XVI Конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», г. Москва, 2017 год.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и

биотехнологии», в разработку проведения Прикладного Научного Исследования «Способ диетологической коррекции пищевого статуса на фоне противовирусной терапии у детей с ХГС», в работу кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания методов и материалов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, приложение, списка литературы, включающего 151 источник, из них 31 отечественных и 120 зарубежных, а также приложения. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 36 таблицами.

Глава 1. Литературный обзор

1.1 Этиология вирусного гепатита С

По данным ВОЗ в мире зарегистрирован 71 миллион человек с ХГС, около 700 000 человек ежегодно умирают от последствий гепатита С- цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [73, 142].

Благодаря развитию молекулярно-генетических методов, прежде всего полимеразной цепной реакции (ПЦР), удалось определить геном HCV– это РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству Flaviridae [45,105,118]. В структуре вириона выделяют липопротеиновую оболочку, под которой находится нуклеокапсид, содержащий РНК HCV. В организме инфицированного человека вирус находится как в свободной форме, так и в виде частиц, связанных с липопротеинами [116]. Известно, что связанные с липопротеинами частицы вируса обладают более выраженной инфекционностью, в отличие от свободных вирионов [133].

Оболочка вируса сформирована из липидов клеток хозяина и оболочечными гликопротеинами вируса- E1 и E2. Эти белки отвечают за связывание с рецептором и проникновением вируса в клетку. Нуклеокапсид (core-белок) формирует капсулу для хранения вирусного генома. Геном HCV состоит из 5'- не кодирующего региона открытой считывающей системы с кодом для протеина предшественника из 3011 аминокислот и 3'- не кодирующего региона [94]. Между 5' и 3' участками вируса располагаются структурные и неструктурные белки.

Структурные белки (E1, E2, core) формируют вирусную частицу, а неструктурные белки (p7, NS2, NS3, NS4ab, NS5ab) являются ферментами, участвующими в жизненном цикле вируса [62]. Схема генома HCV представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 - Схема генома HCV

По мере накопления данных о нуклеотидных последовательностях разных изолятов HCV стала очевидна выраженная гетерогенность генома вируса. В 1990-х годах была создана международная экспертная группа для разработки классификации HCV в отдельные генотипы и субтипы в зависимости от нуклеотидной последовательности различных зон генома [128]. Скорость мутаций HCV значительно превышает скорость образования нейтрализующих антител, что способствует персистенции HCV [87]. В организме инфицированного человека HCV существует в виде набора квазивидов, содержащих немного измененные, но близкородственные геномы [102], что обуславливает неспособность организма вырабатывать длительный защитный иммунитет [125].

Современная классификация HCV включает 7 генотипов, более 88 субтипов, а также 9 межгенотипных рекомбинантных форм. Для классификации изолятов рекомендовано определение нуклеотидной последовательности области 5'-нетранслируемой зоны и NS5B [130].

Ранее считалось, что природные рекомбинантные варианты если и образуются, то являются нежизнеспособными [129], однако в 2002 году в Санкт-Петербурге группой исследователей был идентифицирован первый естественный межгенотипный рекомбинантный вариант RF_2k/1b [88], успешно распространяющийся в популяции, что и явилось доказательством явления рекомбинации в эволюции вируса. А в 2005 г. рекомбинант RF_2k/1b был включен в классификацию HCV как отдельная номенклатурная единица. Установлено, что часть вирусного генома от 5'-нетранслируемой области до точки рекомбинации в зоне неструктурного белка (NS2) относится к субтипу 2k, а от места рекомбинации до 3'-нетранслируемой зоны относится к субтипу 1b [88].

Точность определения генотипа вируса гепатита С имеет важное значение для принятия решения в отношении продолжительности противовирусного лечения [41,112].

Известно, что высокая степень генетической гетерогенности HCV ограничивает возможность разработки вакцины и приводит к быстрому формированию вариантов вируса, устойчивых к противовирусной терапии [88].

Согласно официальным данным, генотип 1 является наиболее распространенным в мире. Инфицирование HCV генотипом 2 и 3 чаще всего встречается в Латинской Америке (5-30%), Европе (20-40%), Азии (30-45 %). Генотип 4 является наиболее распространенным генотипом в Африке и на Ближнем Востоке, особенно в Египте. Генотип 5 выявляется в Южной Африке, генотип 6 - в Юго-Восточной Азии, а недавно описан генотип 7 - в Центральной Африке [46, 92, 101,127].

Изменение характера путей передачи вируса не могло не повлиять на структуру распространения циркулирующих генотипов HCV. Например, в Италии снижается общий процент генотипа 1b, ассоциированного с гемотрансфузионным механизмом инфицирования, в то время как увеличивается распространенность 3 и 4 генотипов [114]. На территории Российской Федерации в начале 90-х годов в 70% случаев выявлялся субтип 1b, далее по встречаемости субтипы- 3a, 2a, 1a [11]. За

последние годы отмечается все большая распространенность на территории нашей страны субтипа 3a [6]. Данные по распределению генотипов среди российских детей малочисленны и представлены в небольших группах. По данным Строковой Т.В. преобладающим генотипом HCV у детей в РФ является 1, который выявляется у 66% больных, на втором месте по встречаемости генотип 3 (27%), затем генотип 2 в 7%, RF_2k/1b- у 0,5% [27]. В Санкт-Петербурге отмечается иное распределение субтипов у взрослых и детей с ХГС - инфицированием по сравнению с остальными регионами страны: 1b - у 33,8% больных, 1a- у 31%, и 3a- у 33%. Такую большую долю распространенности 1 и 3 генотипов среди инфицированных связывают с широким распространением инъекционного введения наркотических средств в данном регионе в 90-ых годах XX столетия [88].

По данным центра по мониторингу за вирусными гепатитами в РФ у взрослых с ХГС пациентов чаще регистрировался генотип 1 (52%), чуть реже определялся генотип 3 (40%), генотип 2 – у 8%, другие генотипы – у 0,5% [24].

1.2 Эпидемиология хронического вирусного гепатита С

Гепатит С является одной из основных причин формирования хронического заболевания печени и цирроза у взрослых, и наиболее частым показанием для трансплантации печени в большинстве европейских стран [103]. Заболеваемость ХГС имеет повсеместное, но неравномерное распределение. Учитывая длительный бессимптомный характер течения заболевания, достаточно сложно вычислить точное количество больных ХГС. Гепатит С является одним из наиболее динамично эволюционирующих патогенов вирусной природы, что позволяет ему успешно адаптироваться к действию факторов иммунной защиты организма человека, способствуя частоте хронизации заболевания- до 70-80% всех случаев [83].

Самая высокая распространенность HCV в странах Африки, расположенных к югу от пустыни Сахары (5,3% от всего населения), затем в восточном

Средиземноморье (4,6%), странах западной части Тихого океана (3,9%) и Юго-Восточной Азии (2,15%). В Европе и Северной Америке - самые низкие цифры заболеваемости HCV: Западная Европа- 1,03%, США- 1,6%, Канада- 0,8% [63,141]. Лидером среди стран по распространенности ХГС является Египет, где в зависимости от региона цифры варьируют от 9% до 50% [61,89].

В РФ официальная регистрация впервые установленных случаев заболевания началась в 1999 году [21]. Несмотря на отсутствие на сегодняшний день официальной статистики по распространенности HCV среди общего населения России и федеральной оценки потребностей в лечении, существуют данные, на основании которых можно дать примерную оценку. Так, по информации ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии, в стране насчитывается около 5 миллионов людей, инфицированных вирусом гепатита С [19]. Согласно данным Роспотребнадзора с 2011 по 2016 гг., заболеваемость ХГС С в общей популяции, по сравнению с 1999 г. увеличилась в 3 раза и достигла 40,2 на 100 тыс. населения в 2010 г., что составило 73,8% от общего количества всех больных хроническими формами гепатита [19].

По данным Роспотребнадзора за 2016 год (впервые выявленных случаев) относительно распространенности HCV среди детей в группе детей в возрасте до 17 лет частота выявления составляет 1,64 на 100 тысяч человек, в группе до 14 лет – 1,33% [24]. Показатели заболеваемости на 100 тыс. среди детей до 17 лет в 2010 году составили 2,84 [24]. Что касается эпидемиологической ситуации ХГС у детей в других странах, эта цифра колеблется в пределах от 0,1 до 0,4% [55,83].

До начала 1990-х годов основной путь инфицирования HCV был связан с проводимыми гемоплазмотрансфузиями, когда вводимые гемопрепараты не тестировались на HCV, не одноразовым инъекционным оборудованием и внутривенном употреблении наркотиков [23]. На эти способы заражения, по оценкам, приходилось около 70% случаев в развитых странах [108]. В настоящее время, согласно последним данным, доминирующим вариантом инфицирования детей считается перинатальная передача вируса от HCV -инфицированных матерей

[39]. Во всем мире, по оценкам, ежегодно рождается около 60000 инфицированных HCV новорожденных [148]. Появление anti-HCV может стать пассивная трансплацентарная передача от матери новорожденному. В отсутствии РНК HCV они элиминируют в течение 15-18 месяцев [80]. Таким образом, исследование антител для диагностики перинатальной инфекции не является надежным методом у детей в возрасте до 1,5 лет [80]. Основой ранней постановки диагноза является адекватный серологический и вирусологический скрининг новорожденных от матерей, инфицированных HCV и контроль anti-HCV и РНК HCV в течение 18 месяцев после рождения [48].

Такие факторы, как недостаточный скрининг донорской крови и ее продуктов, нестерильного или неодноразового инъекционного и эндоскопического оборудования, повторное использование одноразовых инструментов продолжают оставаться основными путями передачи HCV в развивающихся странах, в то время, как перинатальный путь и внутривенное введение психоактивных веществ являются основными путями в развитых странах [61]. Риск вертикальной передачи от инфицированной матери новорожденному ребенку составляет примерно 5%, по данным различных авторов риск перинатальной передачи от матери ребенку составляет 4-10% [48,119], в среднем 5,8% [64]. Так, по данным исследования, проведенным Aniszewska и соавт. в Польше в 2007 году, продемонстрирована передача HCV в 11% [35]. Исследования, проведенные в Японии, показали передачу вируса ребенку в 10 % случаев от матерей с РНК HCV [126].

Согласно литературным данным, предполагается, что инфицирование HCV может происходить во время родов, в пренатальном (трансплацентарно) и постнатальном периодах [30,31,126]. В одном из отечественных исследований, было показано, что основным путем перинатального инфицирования является интранатальный, в пользу которого - обнаружение виремии у инфицированных детей в возрасте от 1 до 3 месяцев жизни, а также выявление РНК HCV в лохиях и амниотической жидкости [5]. В исследовании Yeung L.T., 2001г., риски перинатального инфицирования от матерей, имеющих РНК HCV- 4,3% [148]. Была

продемонстрирована четкая связь между материнской вирусемией и риском перинатального инфицирования: чем выше вирусная нагрузка, тем выше риски инфицирования младенцев. Однако до настоящего времени не установлены пороговые значения вирусной нагрузки, на основании которых можно спрогнозировать риск передачи вируса [114]. Доказано, что наличие у матери сочетания ХГС и ВИЧ-инфекции является важнейшим фактором, определяющим передачу HCV. Среди ВИЧ-инфицированных матерей риск составляет 10,8% (от 4,2 до 28,5%) [38]. В исследовании Polis С.В. и соавт. (2007) было обнаружено, что шансы инфицирования детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей более, чем в 2 раза выше, чем у детей от ВИЧ-негативных матерей [115]. Риск передачи HCV увеличивается до 5 раз, если у женщины развивается острый гепатит С [4, 126]. Внутривенное употребление наркотических веществ во время беременности является независимым фактором риска инфицирования детей [117].

На возможность постнатального заражения указывает тот факт, что РНК HCV в очень низких концентрациях определяется в грудном молоке. Однако, описанных случаев инфицирования вируса через материнское молоко нет. [126,134]. Известно, что кормление грудью не противопоказано женщинам с ХГС, однако при наличии трещин сосков с небольшим кровотечением от грудного вскармливания рекомендовано воздержаться [34]. Что касается влияния кесарева сечения на снижение рисков передачи инфекции, то они противоречивы, и согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) оперативные роды существенно не влияют на риск передачи HCV [63]. Патологическое течение беременности и родов, акушерские манипуляции определяют риск перинатального инфицирования, в то время как материнский возраст, число беременностей, недоношенность, курение сигарет и употребление алкоголя не оказывает существенного влияния на возможность заражения HCV [134].

Таким образом, группу риска составляют реципиенты крови (в период до введения обязательного контроля донорской крови на гепатит С), активные или бывшие потребители наркотиков, имеющие ограниченный доступ к стерильным

шприцам и другим предметам, используемым при употреблении наркотиков, медицинские работники, люди, супруги которых инфицированы ВИЧ и ХГС, дети, рожденные от матерей с гепатитом С, и пациенты, проходящие курс гемодиализа.

1.3 Диагностика вирусного гепатита С

Для диагностики HCV -инфекции необходимо определение специфических маркеров инфицирования (табл. 1), к которым относятся вирусная РНК, core-антигена и антитела. Во всем мире и в России применяются диагностические препараты 3-го и 4-го поколений («Вектор» Новосибирск, «Roche», «Abbot» и другие), так как являются наиболее чувствительными и специфичными [16].

Таблица 1 – Маркеры HCV и сроки их выявления

Маркеры	Сроки появления
РНК HCV	1-2-я неделя
Core-антиген	3-я неделя
Anti-HCV Ig M	4-7-я неделя
IgG к белкам core, NS3	5-8 неделя
IgG к белкам NS4ab, NS5a	6-9 неделя

Как видно из таблицы 1, РНК HCV является самым ранним маркером инфицирования и показателем репликативной активности вируса [16]. Выделение РНК HCV состоит из 2 этапов: первый – это выделение нуклеиновых кислот, второй – накопление вирусной РНК в виде комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР). В Российской Федерации в настоящее время чувствительность метода ОТ-ПЦР составляет 10-15 МЕ/мл. Такая высокая чувствительность наиболее важна для оценки результатов противовирусной терапии.

Второй по времени появления вирусный маркер – это core-антиген. Он обнаруживается в крови на неделю позже РНК HCV, в период «серонегативного окна» при остром гепатите С. Так как существует риск ложных результатов при определении РНК HCV, прежде всего из-за низкой чувствительности теста, то обнаружение core-антигена подтверждает заболевание. Исследователями доказана корреляция между содержанием РНК HCV и количеством core-антигена в крови [17].

Антитела к антигенам HCV обнаруживают с помощью скрининговых иммуноферментных тест-систем и подтверждающих тестов. Anti-HCV могут быть не обнаружены у больных, инфицированных менее 6 месяцев назад, у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию или при проведении иммуносупрессивной терапии, при этом возможны отрицательные результаты, несмотря на наличие инфицирования HCV [2,15]. Метод иммуноблотинга позволяет полностью исключить реакцию антител с примесными белкам, которые могут присутствовать среди рекомбинантных вирусных белков в иммуноферментных тест-системах. Результаты выявления антител к отдельным антигенам HCV необходимы для решения вопроса об элиминации вируса из организма больного, для контроля эффективности терапии по исчезновению антител к белкам вируса, для оценки вероятности развития цирроза печени и разграничения острого и хронического гепатита по титрам антител [17].

Наиболее важными биохимическими показателями при HCV -инфекции являются аланиновая (АЛТ) и аспарагиновая (АСТ) аминотрансферазы, которые определяют степень активности процесса. Связь между уровнем АЛТ, вирусной нагрузкой и степенью поражения печеночной ткани не всеми исследователями признается [29,79].

В диагностике HCV важны и неинвазивные методы анализа развития фиброза печени у пациентов с ХГС. Фиброз при ХГС прогрессирует с годами, особенно, если не было проведено ПВТ. Распространенность цирроза, подтвержденного биопсией, у пациентов с 20- летним периодом инфицирования

варьировала от 7% до 18% [137]. Стадия фиброза печени играет решающую роль при выборе тактики ведения больного и назначении лечения. Ускоренное фиброзирование печени обычно связывали с инфицированием генотипом 1 HCV, однако публикации последних лет свидетельствуют о более быстром развитии фиброза при генотипе 3 HCV [44]. При этом работ, достоверно подтверждающих ассоциацию определенного генотипа вируса с процессом более быстрого фиброирования печени у детей, нет. По данным Bortolotti F., 5 из 6 с декомпенсированным циррозом печени были инфицированы 1a субтипом HCV и у них был установлен перинатальный путь передачи инфекции [40]. По данным центра по мониторингу за вирусными гепатитами в РФ у 4% детей с ХГС диагностирован цирроз печени [24].

Для оценки фиброирования печени неинвазивным методом широко используется ультразвуковая эластография (фиброэластография) и фибротест, при котором оценку фиброза проводят по совокупности биохимических показателей. Фиброэластографию печени в Российской Федерации активно начали проводить с 2006 года. Метод основан на регистрации отраженного ультразвукового колебания средней амплитуды и низкой частоты. Ультразвуковой сигнал, проходя через ткань печени, изменяет скорость в зависимости от эластичности ткани печени. В результате анализа определяется средний показатель эластичности печени в кПа. Каждой стадии фиброза соответствует определенный диапазон кПа. Точность метода оценивается в 89-99%. Информативность метода наиболее высока при установлении стадии F4 (METAVIR) [49].

1.4 Лечение и предикторы эффективности ПВТ хронического вирусного гепатита С

По данным Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания и Североамериканского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания все дети от 3 до 17 лет с ХГС могут рассматриваться в

качестве кандидатов для лечения. В связи с вероятностью спонтанной элиминации HCV и высоким риском возникновения побочных эффектов ПВТ препаратами ИФН у детей до 3-х лет терапия не проводится [8, 35, 82, 139]. Применение противовирусных препаратов прямого действия одобрено только для детей в возрасте старше 12 лет в США, Европе, а в России данные препараты одобрены только с февраля 2019г [3]. Для детей в возрасте младше 12 лет рекомендована тактика выжидания, но при нарастании синдрома цитолиза и прогрессии фиброза печени, для лечения рекомендовано использовать комбинацию ПЕГ-ИНФ- α 2b и РБВ [81].

Интерферон- α представляет собой цитокин с широким механизмом действия, который включает в себя увеличение антигенного представления вирусных пептидов, стимулирование активации CD8 + Т-клеток и естественных киллерных клеток и индуцирование синтеза нескольких ключевых противовирусных медиаторов белка. Добавление молекулы полиэтиленгликоля (т.е. пегинтерферон) поддерживает активное лекарственное средство с более длительным периодом полураспада, что позволяет проводить дозирование препарата 1 раз в неделю, тем самым улучшать соблюдение назначений и повышать эффективность ПВТ. Рибавирин представляет собой аналог гуанозина, который препятствует образованию полимеразе рибонуклеиновой кислоты (РНК) ХГС, что приводит к быстрым и летальным мутациям и истощению внутриклеточного гуанозинтрифосфата [95]. Дозы для детей рассчитывают исходя из массы тела (для РБВ) и площади поверхности тела (для ПЕГ-ИНФ- α 2b). Рекомендуемая доза ПЕГ-ИНФ- α 2b составляет 60 мкг/м²/неделю подкожно, доза РБВ - 15 мг/кг/сутки внутрь, разделенными на 2 приема (утром и вечером после еды). Для пациентов, инфицированных HCV генотипом 1, рекомендован курс лечения в течение 48 недель, при 2 и 3 генотипах – 24 недели, у больных с коинфекцией HCV/ВИЧ – 48 недель, независимо от генотипа вируса. Пациентам, у которых обнаружен межгенотипный рекомбинантный вариант RF_2k/1b, показано проведение терапии в течение 48 недель [84, 95,141].

У пациентов, инфицированных 1 генотипом HCV, у которых после 12 недель лечения не отмечается элиминации РНК HCV из сыворотки крови, появление стойкого вирусологического ответа при продолжении ПВТ весьма маловероятно. Если через 12 недель снижение РНК HCV составляет менее 2 log (в 100 раз) в сравнении с исходным уровнем, следует прекратить лечение в связи с его низкой эффективностью [95,141]. При возникновении серьезных нежелательных явлений или отклонений в лабораторных показателях на фоне ПВТ следует скорректировать дозу или приостановить прием препаратов до прекращения нежелательных явлений (НЯ) в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE, версия 4) [14]. Снижение дозы ПЕГ-ИНФ- α 2b у детей и подростков выполняют путем уменьшения рекомендованной: с исходной дозы в 60 мкг/м²/неделю до 40 мкг/м²/неделю. У детей и подростков первое снижение дозы РБВ производят до 12 мг/кг/сутки, при сохранении или той же выраженности НЯ проводят второе снижение РБВ до 8 мг/кг/сутки. В последующем, при сохранении НЯ – терапию отменяют [95].

Предикторы успешного ответа на терапию можно разделить на 2 группы: со стороны пациента и со стороны вируса. Определяющими факторами HCV являются: генотип, степень вирусной нагрузки. Со стороны человека можно выделены следующие предикторы: полиморфизм гена *IFNL3*, возраст, раса, стадия фиброза печени, раса, сопутствующая патология (инсулинорезистентность, ко-инфицирование ВИЧ, гемохроматоз – снижают эффективность лечения) [72,138-139].

Согласно современным представлениям, персонифицированный подход к диагностике и фармакотерапии ХГС у детей предусматривает проведение генетических исследований, позволяющих прогнозировать развитие и течение этого заболевания, а также эффективность противовирусной терапии [138-139]. Комбинация ПЕГ-ИНФ- α 2b с РБВ 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 [7,34,112]. Однако проведение данной схемы терапии сопровождается целым рядом побочных эффектов, имеет множество противопоказаний, невысокий процент УВО при генотипе 1 HCV.

Клиническое руководство Европейской ассоциации исследования печени важными факторами, прогнозирующими успех лечения ПЕГ-ИНФ- α 2b с РБВ, называет генетический полиморфизм *IFNL3*, не 1-ый генотип HCV и стадию фиброза печени не выше F2 [63]. Также немаловажными факторами являются уровень вирусной нагрузки, возраст больного, продолжительность инфицирования, стадия ко-инфицирование ВИЧ, инсулинорезистентность, раса [138]. Активное изучение генетической составляющей в достижении УВО при лечении гепатита С ПЕГ-ИНФ- α 2b и РБВ нашло свое отражение при исследовании полиморфизма гена *IFNL3* [90,136]. С 2009 года с момента первой публикации о значении полиморфизмов гена *IFNL3*, как предиктора эффективности лечения ХГС препаратами комбинированной ПБТ, проведены многочисленные исследования у взрослых [69,72,132,139]. В исследовании Ge D. и соавт. (2009г) была установлена ассоциация полиморфизма гена *IFNL3* в локусе rs12979860 (C>T) с достижением УВО при проведении комбинированной ПБТ при ХГС. Было доказано, что генотип C/C в этом локусе в 2 раза чаще встречался у пациентов, достигших УВО. В другом исследовании, проведенным Tanaka Y. и соавт. (2009г) обнаружено, что полиморфизм rs8099917 T>G влияет на эффективность комбинированной ПБТ. В работе Thomas, D.L. и соавт. (2009г) установлена связь генотипа C/C в локусе rs12979860 с самопроизвольной элиминацией вируса при остром течении заболевания у афроамериканцев и европейцев [138].

Интерферон L3 является представителем лиганда цитокинового рецептора II класса, которые запускают JAK/STAT сигнальный каскад, активируя синтез 2',5'-олигоденилат-синтетазы, который активирует эндонуклеазу [67]. Эндонуклеаза, в свою очередь, участвует в процессах стимуляции образования фермента протеинкиназы, блокирующий синтез вирусных белков. Доказано, что иммунный ответ организма на HCV зависит от двух изменений в нуклеотидной

последовательности, локализованных в гене *IFNL3*: замена цитозина на тимин (C>T) в локусе rs12979860 и тимина на гуанин (T>G) в локусе rs8099917.

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что наибольшее прогностическое значение полиморфизма гена *IFNL3* выявлено у пациентов с 1 генотипа вируса [66,75,106]. Было показано, что полиморфные варианты rs12979860 CC и rs8099917 TT гена *IFNL3* имеют существенное значение в оценке спонтанной элиминации вируса [68]. Исследования по изучению роли генетического полиморфизма *IFNL3* свидетельствуют о том, что положительное предсказательное значение этого гена выше, чем другие базовые характеристики-предикторы успеха противовирусной терапии (индекс массы тела, возраст, стадия фиброза печени, степень вирусной нагрузки, раса) [138-139].

Установлено, что *IFNL3* увеличивает экспрессию генов, стимулированных ИФН, повышает противовирусную активность ИФН α -2а, тем самым ингибирует репликацию HCV [68, 72, 139]. Ген *IFNL3* локализован в хромосоме 19q13. Рядом с ним были обнаружены полиморфные локусы - rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G). На расстоянии 3kb от rs12079860 располагается ген *IFNL3*, один из генов, кодирующих интерферон λ . В 2009 г. были опубликованы данные полногеномного исследования ассоциаций (GWAS), в ходе которого была выявлена четкая связь между генетическими вариациями области гена *IFNL3* и результатами комбинированной ПВТ, а также развитием хронической персистентной формы инфекции и спонтанной элиминации вируса при остром гепатите С [136]. В другом крупном международном исследовании проанализировано 1137 больных ХГС, ассоциированным с 1 генотипом HCV, проходивших длительный курс лечения ПЕГ-ИНФ- α 2а или α 2b в сочетании с РБВ. Пациенты, достигшие УВО, сравнивались с больными, не ответившими на ПВТ [68]. Выявлено, что выявление аллеля CC rs12979860 в 19 хромосоме ассоциировано с положительным ответом на терапию. Аллельный генотип CC в локусе rs12979860 гена *IFNL3* описан, как маркер благоприятного исхода лечения острого гепатита С. Также установлено, что аллель C почти в два раза реже встречается среди коренных жителей Африки по

сравнению с коренными жителями Азии [138], Европы и Латинской Америки [139]. Известно, что пациенты африканского происхождения чаще не отвечают на лечение ХГС, это частично объясняется тем, что у них реже обнаруживается аллель С локуса rs12979860 гена *IFNL3*. В этом как раз может заключаться разница в эффективности ПВТ среди афроамериканцев и представителями европеоидной расы [68].

В ходе других исследований проводилась проверка прогностической ценности генотипов rs12979860 при 2 и 3 генотипах HCV. Обнаружилось, что полиморфизм CC (rs12979860) ассоциирован с УВО у пациентов европеоидной расы, инфицированных 3 генотипом HCV [100,106]. Другие исследователи выявили строгую корреляцию между достижением УВО и выявление аллельного варианта TT rs8099917 гена *IFNL3* [136, 139].

Поскольку ХГС является инфекционным заболеванием, в различных исследованиях были предприняты попытки выявления так называемых «генов-кандидатов», в основном, они сводились к изучению генов иммунной системы: TNF- α , IL-6, других интерлейкинов, адгезинов и т.д. Белок IP-10 (интерферон- γ индуцированный протеин– IP-10) является хемокином, играющим важную роль в элиминации HCV. Продуцируется IP-10 гепатоцитами, Т-лимфоцитами, натуральными киллерами и моноцитами в ответ на инфицирование HCV [145]. Циркулирующие уровни протеина коррелируют с экспрессией в печеночной ткани матричной РНК IP-10 [145]. Будучи хемокином, IP-10 вовлекает в ткань печени более активно Т-лимфоциты, натуральные киллеры и моноциты, реализуя иммунное воспаление.

Интерлейкин-1 (IL-1) – провоспалительный цитокин, член семейства интерлейкина 1. Он активирует В- и Т-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, некоторых цитокинов, молекул адгезии и простагландинов. В клетках печени провоспалительные цитокины IL-1 экспрессируется в основном резидентными тканевыми макрофагами (клетками Купфера) и Т-клетками. Было

показано, что уровень IL-1 в плазме крови значительно повышен при ХГС по сравнению с другими заболеваниями печени [65,78].

Интерлейкин-6 (IL-6) – это провоспалительный цитокин, секретируемый различными клетками организма, ему принадлежит важная роль в регуляции иммунной системы, гематопоеза, острой фазы воспаления, а также в противовирусной защите организма [151]. Уровень IL-6 в сыворотке крови у здоровых людей низкий, но значительно повышается при многих патологических состояниях, например, при травмах, воспалении, новообразованиях, при течении гепатита С [151].

Особую роль в формировании противовирусного иммунного ответа играет фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α). TNF- α является цитокином с выраженной плеiotропностью, принимает участие в формировании защитных реакций организма, стимулирует Th-1 клеточный иммунный ответ, фагоцитарную и цитотоксическую активность клеток, регулирует процессы иммунного воспаления. Все это способствует прогрессированию фиброза печени при повышении уровня цитокина TNF- α и IL-1 β контролируют баланс между пролиферацией клеток и апоптозом [65].

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1 Дизайн исследования

Работа проводилась на базе клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (директор - член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Никитюк Д.Б.): в отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии (заведующая отделением - д.м.н., профессор РАН Строкова Т.В.), в отделении клинической биохимии, иммунологии и аллергологии (заведующая отделением - к.м.н. Короткова Т.Н.).

Проведено ретро- и проспективное исследование эффективности ПВТ в период с 2009 по 2018 гг. В исследование включены данные 173 детей, с установленным диагнозом ХГС (94 мальчика и 79 девочек) в возрасте от 3 до 17 лет, медиана возраста составила 9 [5;13] лет. Диагноз устанавливался на основании комплексного клинико-лабораторного обследования, при выявлении анти-ХГС и РНК ХГС в сыворотке крови двукратно, с интервалом не менее 6 месяцев. Предполагаемая длительность HCV- инфицирования у наблюдаемых детей до установления диагноза ХГС составила 7,6 [4,5;12] лет. Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и соответствует принципам, изложенным в Хельсинской Декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» [147]. Информированное согласие получено от всех пациентов и/или их законных представителей. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

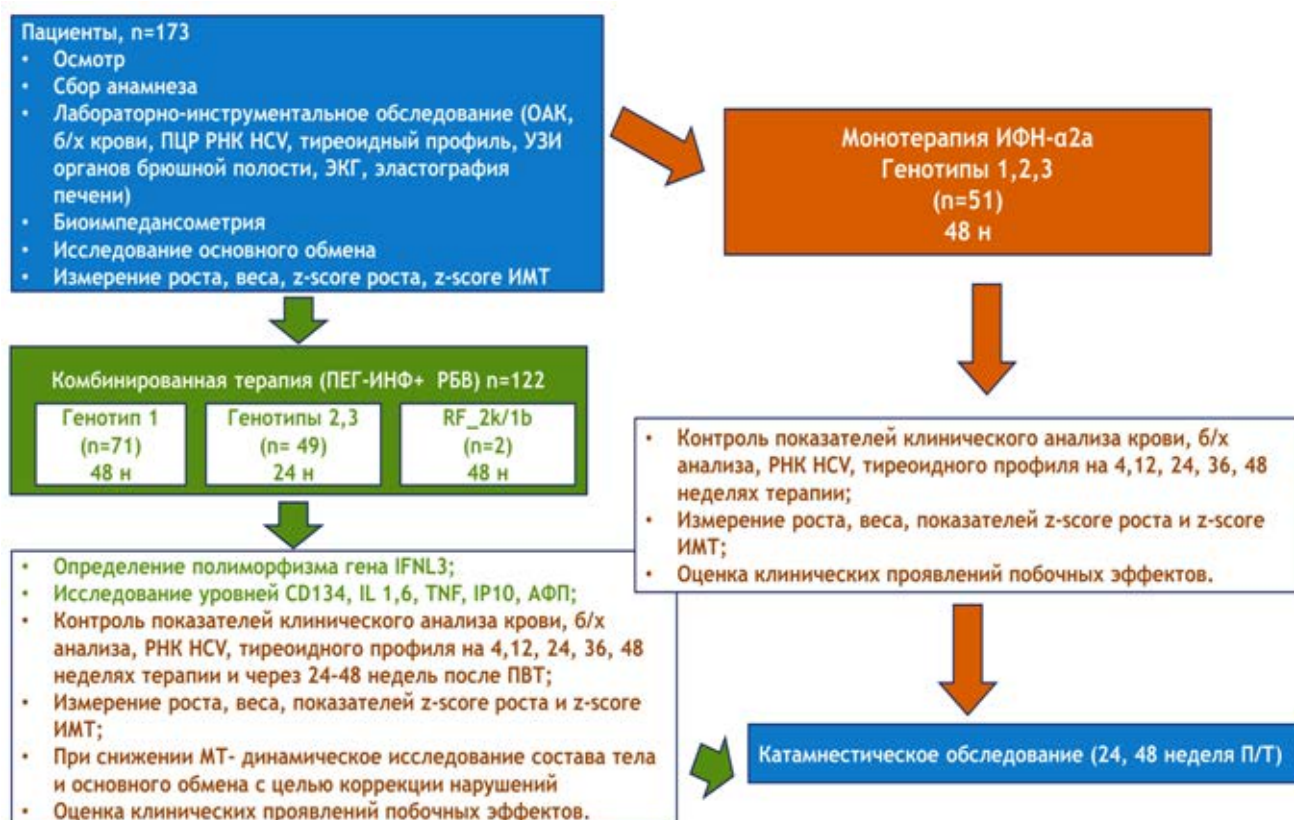


Рисунок 2 - Дизайн исследования

2.2 Критерии эффективности терапии и отбора пациентов для лечения

В зависимости от схемы ПВТ пациенты были распределены в II группы. В I группу включено 122 ребенка с ХГС, получавших курс комбинированной ПВТ (ПЕГ-ИНФ-α2b в дозе 60 мкг/м² площади поверхности тела 1 раз в неделю и РБВ в дозе 15 мг/кг/сут ежедневно). Распределение по генотипам HCV следующее: 1 генотип обнаружен у 71 (58,3%) ребенка, генотип 2 - у 7 (5,7%), генотип 3 - у 42 (34,4%), межгенотипная рекомбинантная форма RF_2k/1b обнаружена у 2 (1,6%) детей. Во II группу включен 51 ребенок с ХГС, получавший монотерапию ИНФ-α2а для подкожного введения (Роферон-А, Хоффманн Ля-Рош, Швейцария) в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю на протяжении 48 недель вне зависимости от генотипа HCV. Распределение по генотипам HCV во II группе: генотип 1 - у 25 (49%), генотип 2- у 2 (3,9%) и генотип 3 выявлен у 24 (47,1%) обследованных детей.

Критерии включения:

1. Диагностированный хронический вирусный гепатит С, уровень вирусной нагрузки в крови - не ниже 10^4 МЕ/мл;
2. Возраст от 3 до 17 лет;
3. Наличие информированного согласия пациентов и/или их законных представителей.

Критерии исключения:

1. Аутоиммунные заболевания (аутоиммунный гепатит, тиреоидит и т.д.);
2. Наличие судорожного синдрома, психоза (в анамнезе или в настоящее время);
3. Выраженная нейтро- и/или тромбоцитопения;
4. Обменные и наследственные заболевания;
5. Хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации;
6. Возраст детей младше 3-х лет.

Все дети, вошедшие в исследование эффективности и безопасности ПВТ, имели показания и не имели противопоказаний к проведению ПВТ. До старта терапии проводилось лабораторно-инструментальное обследование (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, ПЦР РНК HCV, тиреоидный профиль, ЭКГ, непрямая эластография печени). Контроль эффективности и безопасности ПВТ проводился на 4, 12, 24, 36 и 48 неделях терапии и с 24 по 48 неделю по окончании лечения.

Эффективность ПВТ оценивались по следующим показателям: нормализация печеночных трансаминаз и достижение УВО спустя 24 недели после окончания ПВТ [74,81,91]. Ответ на ПВТ оценивался по следующим критериям [32, 56, 95,99,144]:

- быстрый вирусологический ответ (БВО) – элиминация вируса на 4 неделе лечения;

- ранний вирусологический ответ (РВО) – элиминация HCV на 12 неделе терапии;
- медленный вирусологический ответ – снижение вирусной нагрузки более, чем на 2 log ME/мл от исходного уровня на 12 неделе, элиминация вируса к 24 неделе лечения и до конца терапии;
- первичная вирусологическая ремиссия - отсутствие РНК HCV в сыворотке крови в ходе лечения и на момент окончания ПВТ;
- устойчивый вирусологический ответ (УВО) - отсутствие РНК HCV в сыворотке крови спустя 24 недели после завершения ПВТ.

Неэффективность ПВТ оценивалась по следующим показателям [32, 56, 95,99,144]:

- вирусологический прорыв – повторное появление РНК HCV во время терапии;
- рецидив – повторное появление РНК HCV после прекращения терапии;
- отсутствие ответа на ПВТ – снижение РНК HCV менее, чем на 2 log₁₀ к 12 неделе лечения.

Безопасность лечения оценивали на основании мониторинга клинических и лабораторных НЯ. Степень тяжести НЯ оценивалась в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE, версия 4) [14]. Отмена терапии проводилась при выраженности НЯ III степени.

До старта ПВТ у 19 детей с ХГС I группы был диагностирован дефицит МТ различной степени тяжести. Этим детям была назначена специализированная изокалорийная (100 мл смеси=100 ккал) лечебная смесь на основе белка коровьего молока, которая используется для кормления детей старше 1 года жизни. Дети получали смесь в течение всего периода лечения в объеме 250 мл в сутки.

2.3 Клинические методы исследования

Всем детям с ХГС, учитывая отсутствие желтушной формы дебюта заболевания, проводился сбор эпидемиологического анамнеза для определения предполагаемого пути и возраста инфицирования ХГС; оценка жалоб, предъявляемых пациентами и/или их родителями. При осмотре проводилась оценка окраски кожи и слизистых, наличие гепатомегалии и спленомегалии, выраженность внепеченочных проявлений (наличие пальмарной эритемы, сосудистых звездочек, васкулитов, расширения венозной сети). Всем детям до начала ПВТ, по окончании и через 24 и 48 недель после лечения определялись антропометрические данные (масса тела, рост), Z-score роста и Z-score ИМТ с помощью компьютерных программ Anthro (у детей младше 5 лет) и Anthro Plus (старше 5 лет) [143]. В соответствии с диагностическими критериями ВОЗ нормальная масса тела (МТ) соответствует Z-score ИМТ от -0,99 до +0,99, при избыточной МТ значение индекса от +1 до +1,99, при ожирении $\geq +2$, дефицит МТ легкой степени - Z-score ИМТ ≤ -1 , средней степени - Z-score ИМТ $< -1,99 - 2,99$, тяжелой степени - Z-score ИМТ < -3 . Нормальный рост устанавливается при Z-score роста от - 1,99 +1,99, высокорослость диагностируется при Z-score роста $\geq +2$, низкорослость ≤ -2 .

2.4 Лабораторные методы исследования

Все лабораторные методы исследования выполнялись в лаборатории отделения клинической биохимии, иммунологии и аллергологии (зав. отделением к.м.н. Короткова Т.Н.).

С целью исключения иных невирусных болезней печени у всех пациентов были определены уровни церулоплазмина, альфа-1-антитрипсина, ферритина, сывороточного железа, антинуклеарных антител, антинейтрофильных антител.

Сводный перечень лабораторных исследований, выполненных у детей с ХГС приведен в таблице 2.

Таблица 2 - Протокол обследования детей на фоне ПВТ

	перед стартом	4	12	24	36	48	набл. 24	набл. 48
антропометрия	х	х	х	х	х	х	х	х
физикальный осмотр	х	х	х	х	х	х	х	х
Оценка жалоб	х	х	х	х	х	х		
Клинический анализ крови	х	х	х	х	х	х	х	х
АЛТ	х	х	х	х	х	х	х	х
АСТ	х	х	х	х	х	х	х	х
ЩФ	х	х	х	х	х	х	х	х
ГГТ	х	х	х	х	х	х	х	х
О.бил/пр	х	х	х	х	х	х	х	х
О.белок	х	х	х	х	х	х	х	х
электролиты	х	х	х	х	х	х	х	х
креатинин	х	х	х	х	х	х	х	х
глюкоза	х	х	х	х	х	х	х	х
Протеинограмма, липидограмма	х			х		х	х	х
ПЦР РНК HCV	х	х	х	х	х	х	х	х
<i>INFL3</i>	х							
Коагулограмма	х			х		х	п/п	
Тиреоидный профиль	х			х		х	п/п	
sCD134, TNF-α, IL-1α, IL-6, IP-10	х							
АФП	х							
Аутоантитела	х					х		
анализ мочи общ.	х			х		х		х
ЭКГ	х	х				х	х	
УЗИ бр. пол	х					х	х	
УЗИ почек, щит. жел, ЭХО КГ	х					п/п	п/п	
Эластография печени	х					х		
Биоимпедансометрия	х					х		х
Основной обмен	х					х		х
осмотр офтальмолога, эндокринолога, невролога	х					х	п/п	

Всем детям в установленные протоколом сроки было выполнено клиническое исследование периферической крови, биохимический анализ крови с помощью тест-системы фирмы «Vital Development Corporation» (Россия) на анализаторе «KONELAB Prime 60i» («Thermo Scientific», Финляндия).

Содержание растворимой фракции активированных Т-хелперов (sCD134), провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 α , IL-6 и интерферон- γ индуцибельного белка (IP-10) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «BCM Diagnostics», «Bender Medsystems» (США) на спектрофотометре «Tecan» (Австрия). Учитывая высокий риск развития осложнений ХГС в виде гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени, всем детям определялся уровень альфафетопротеина (АФП) с помощью твердофазного метода иммуноанализа (ELISA).

При установлении диагноза вирусного гепатита С использовали классификацию вирусных гепатитов, принятой в 1994 году в Лос-Анджелесе (США) [52]. В данной классификации, учитывается активность процесса по данным аминотрансфераз (минимальная 1,5–2 нормы; низкая 2–5 норм; умеренная 5–10 норм; выраженная (выше 10 норм) и степень фиброзирования, а также наличие репликативной активности вируса.

2.5 Молекулярно-генетические методы исследования

С целью проведения молекулярно-генетического анализа у больных с ХГС натощак собирали 2-3 мл венозной крови в вакуумные пробирки с 0,05М раствором ЭДТА. Методом ПЦР определяли наличие РНК HCV (количественное содержание и генотипирование) абсолютно всем детям.

Вирусную нагрузку определяли с помощью коммерческой тест-системы «ОТ-гепатоген-С-количественный» («ДНК-технология», Россия) с чувствительностью 15 МЕ\мл. Анализ состоял из следующих этапов: выделение РНК (пробоподготовка), реакция обратной транскрипции, ПЦР амплификация кДНК HCV в режиме реального времени. На стадии выделения РНК в реакционную смесь добавляют внутренний контрольный образец, предназначенный для оценки эффективности всех этапов исследования. ДНК-зонды, используемые для детекции продуктов амплификации искомой ДНК и внутренних контрольных

образцов, помечены флуоресцентными метками FAM и HEX, что позволяет отдельно регистрировать результаты амплификации искомой ДНК и внутренних контрольных образцов.

Генотипирование HCV выполняли методом ОТ-ПЦР с системой генотип-специфических праймеров, позволяющих идентифицировать субтипы 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b. На первом этапе с помощью специальных праймеров получали ампликон, содержащий область core с последовательностью с 1-го по 400-ый нуклеотидный остаток. На втором этапе ПЦР проводили с двумя наборами генотип-специфических праймеров на определение соответствующих субтипов вируса. Генотип и субтип вируса устанавливали по длине визуализируемого продукта в агарозном геле. Для этого проводили несколько ПЦР.

Анализ полиморфных маркеров генетических полиморфизмов rs12979860 C>T и rs8099917 T>G гена *IFNL3* и уровня цитокинов проведен 80 детям с ХГС. Детекцию полиморфизма гена *IFNL3* в локусах rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) проводили методом ПЦР в режиме «реального времени» на детектирующем амплификаторе ДТ-96 фирмы ДНК-технология. После денатурации (80°C, 2 мин; 94°C, 5 мин) проводили амплификацию из 51 цикла, каждый из которых включал: денатурацию (94°C, 30 сек), отжиг праймеров и элонгацию (67°C, 10 сек) – 5 циклов; денатурацию (94°C, 5сек), отжиг праймеров и элонгацию (67°C, 5 сек) – 45 циклов; один цикл при 25°C, 30 сек. Автоматическая детекция результатов амплификации производилась прибором ДТ-96. ПЦР проводили в объеме 35 мкл в растворе следующего состава: 20 мкл раствора праймеров, 10 мкл смеси Taq-полимеразы и буфера, а также 5 мкл ДНК. Экспоненциальный рост количества продукта в канале FAM, и его отсутствие в канале HEX детектируется, как генотип CC; рост в обоих каналах детектируется, как CT и только в канале HEX – как TT. Экспоненциальный рост количества продукта в канале FAM, и его отсутствие в канале HEX детектируется, как генотип TT; рост в обоих каналах детектируется, как TG и только в канале HEX – как GG. Определение полиморфизмов *IFNL3* в

локусах rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) проведено дополнительно у 25 детей, неинфицированных HCV с целью контроля.

2.6 Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование. Всем пациентам в динамике было проведено ультразвуковое обследование органов брюшной полости на аппарате «LOGIQS6» к.м.н. Дворяковской Г.М. в отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». При ультразвуковом исследовании оценивались следующие параметры: эхоструктура печени, ее размеры, контур, характер сосудистого рисунка, состояние желчевыводящей системы, размеры и структура поджелудочной железы, селезенки, диаметр крупных сосудов- портальной и селезеночной вен.

Определение степени фиброза печени выполнено на аппарате FibroScan, («Echosense», Франция) методом непрямой эластометрии (табл. 3).

Таблица 3 – Частота выявления фиброза печени по данным непрямой эластометрии печени у детей с ХГС

Стадия фиброза по METAVIR	I группа, n (%)	II группа, n (%)
F0	92 (75,4%)	40 (78,4%)
F1	22 (18,0%)	5 (9,8%)
F2	4 (3,3%)	4 (7,8%)
F3	3 (2,5%)	1 (2,0%)
F4	1 (0,8%)	1 (2,0%)

Определение состава тела. Показатели состава тела (содержание жировой, мышечной массы, подкожно-жировой клетчатки, протеинов, минеральных веществ, общей воды организма) оценивали методом биоимпедансометрии с

использованием мультичастотного анализатора «InBody 360» (Biospace, южная Корея). Биоимпедансометрия позволяет по электрическому сопротивлению оценить количественно разные компоненты состава тела. На основе измеренного значения активного сопротивления определяется количество общей жидкости организма и тощей массы тела. Жировая масса вычисляется как разность значений массы тела и тощей массы. Использование в устройстве анализатора переменного тока низкой амплитуды и высокой частоты не оказывает неблагоприятного воздействия на здоровье пациента. Исследование проводилось натощак или не ранее, чем через 2 часа после приема пищи и жидкости, в положении стоя босиком на весах и держась обеими руками за рукояти анализатора. Перед проведением исследования, пациенту необходимо было снять с себя все металлические украшения, выложить из карманов все металлические и электронные вещи во избежание искажения результатов исследования. Продолжительность исследования 2 минуты. Исследование проводилось всем детям до старта терапии, на момент окончания лечения и через 24-48 недель после отмены ПВТ.

Исследование энерготрат покоя. Исследование уровня основного обмена и метаболических субстратов (белков, жиров, углеводов) было проведено методом непрямой калориметрии с помощью стационарного метабологафа «QuarkRMR» (Cosmed, Италия) с авторским программным обеспечением «CosmedRMR» и регистрацией концентрации потребляемого O₂, выдыхаемого CO, дыхательного коэффициента, а также определением скорости окисления метаболических субстратов (белков, жиров, углеводов) с помощью маски-купола. Накануне исследования было рекомендовано исключить тяжелые физические нагрузки, полноценный сон не менее 8-9 часов, последний прием пищи за 8-10 часов до исследования. В течение суток до начала исследования проводился сбор суточной мочи для определения экскретируемой за сутки мочевины, на основе которой вычисляли остаточный азот по формуле: $N = (M * V) / 35,7$, где N – остаточный азот (г/сут), M – суточная мочевина (г/сут), V – объем суточной мочи. Полученное значение остаточного азота применяли для расчета суточных потерь белка. За 20-

30 минут до начала исследования после прогревания проводили калибровку датчика потока с использованием калибровочного шприца, а также калибровку кислородного датчика и датчика углекислого газа с помощью стандартных газовых смесей (16% - O₂, 5%- CO₂, bal. N₂), поставляемых в комплекте с прибором фирмой производителем. Исследование проводилось утром, после 8-9 часового сна, в состоянии покоя в помещении с шумоизоляцией при температуре окружающей среды не более 22°C. Пациента помещали на кушетку, его голову и шею накрывали маской-куполом с широкой манжеткой, которую плотно заправляли под голову и плечи исследуемого для обеспечения герметичности подшлемного пространства, манжеткой из герметичного материала, которую плотно заправляли под голову и плечи исследуемого для обеспечения герметичности подшлемного пространства. Маску-купол подключали к входному раструбу метабологафа. После чего проводили измерение потребления кислорода и выделения углекислого газа. При этом регистрируемые параметры стандартизировали по температуре, барометрическому давлению и влажности в соответствии с международным протоколом стандартизации STPD. Расчет энерготрат покоя этим регистрируемые параметры стандартизировали по температуре, барометрическому давлению и влажности в соответствии с международным протоколом стандартизации STPD. Расчет энерготрат покоя проводили с использованием модифицированного уравнения Вейра-Ферранини: $E=3,78*VO_2+1,16*VCO_2-2,98*N$, где E – скорость энерготрат в состоянии относительного покоя (ккал/сут), VO₂-скорость потребления кислорода, л/сутки, VCO₂ – продукция углекислого газа, л/сутки; N – экскреция азота мочевины мочи, г/сутки. Расчетным способом определяли показатели окисления макронутриентов: скорость окисления белков (СОБ), скорость окисления жиров (СОЖ) и скорость окисления углеводов (СОУ). Исследование проводилось всем детям до старта терапии, на момент окончания лечения и через 24-48 недель после отмены ПВТ.

2.7 Статистические методы обработки данных

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 10.0, Windows. Результаты представлены в виде средних величин ($M \pm m$), медианы (Me) и интерквартильного размаха (Lower Quartile (LQ) = 25-й и Upper Quartile (UQ) = 75-й перцентили). Для оценки статистической значимости различий между группами до и после лечения применялся критерий Вилкоксона. Сравнение всех количественных признаков в двух независимых группах проводилось с помощью U- критерия Манна-Уитни, в трех и более независимых группах- с помощью критерия Краскела-Уоллиса. При получении статистически значимых различий между ними применялось попарное сравнение каждого показателя с помощью U-критерия Манна-Уитни с использованием поправки Бонферрони (p_0/n - где p_0 - исходно заданный уровень статистической значимости 0,05, n- количество парных сравнений). Для анализа качественных показателей независимых групп – метод хи-квадрат, а также точный критерий Фишера для небольших выборок. Связь между изучаемыми показателями оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (R). Частоту аллелей вычисляли по формуле: $f = n/2N$, где n – количество раз встречаемости аллеля (у гомозигот он учитывался дважды). Относительный риск (ОР) заболеваемости вычисляли по методу Woolf по формуле: $(a \times d) / (b \times c)$, где a – количество больных, имеющих данный генотип; b— количество больных, не имеющих данного генотипа; c—количество здоровых индивидуумов с данным генотипом; d—количество здоровых индивидуумов, не имеющих данного генотипа. В том случае, когда один из показателей был равен 0, относительный риск вычисляли по формуле, модифицированной Haldane для малых чисел: $[(2a+1)(2d+1)]/[(2b+1)(2c+1)]$.

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Оценка эффективности ПВТ хронического вирусного гепатита С у детей

Лечение ХГС включает применение противовирусных препаратов прямого действия, которые обеспечивают высокие показатели эффективности и меньшее количество побочных эффектов, чем известные схемы терапии ИФН [104, 123, 150]. Применение противовирусных препаратов прямого действия одобрено только для детей в возрасте старше 12 лет в России с февраля 2019 года [3], США и Европе с 2018 года [57]. Для детей в возрасте младше 12 лет рекомендована тактика выжидания, но при нарастании синдрома цитолиза и прогрессии фиброза печени, для лечения рекомендовано использовать комбинацию ПЕГ-ИНФ- α 2b и РБВ [81]. В связи с вероятностью спонтанной элиминации вируса гепатита С и высоким риском возникновения побочных эффектов ПВТ у детей до 3-х лет терапию препаратами ИФН не проводится [100, 149].

Для выполнения поставленной задачи обследованные пациенты были разделены на II группы в зависимости от назначаемой схемы ПВТ: I группа - 122 ребенка, которым проведен курс комбинированной ПВТ, II группа - 51 ребенок, получавшие курс монотерапии ИФН- α 2a. Характеристика детей представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Характеристика детей с ХГС

Показатели	I группа (n= 122)	II группа (n= 51)	p
Возраст, годы, Me [LQ; UQ]	10,0 [6,0;13,9]	7,0 [4,0;12]	0,007
Мальчики/девочки, n (%)	67/55 (54,9%/45,1%)	27/24 (52,9%/47,1%)	0,2
Длительность инфицирования, годы, Me [LQ; UQ]	8 [5,0;12,3]	6 [4,0;10,0]	0,01
Перинатальное инфицирование, n (%)	86 (70,5%)	35 (68,6%)	0,3
АЛТ, ед/л, Me [LQ; UQ]	38,0 [27,0;63,0]	50,5 [32;68,9]	0,06
АСТ, ед/л, Me [LQ; UQ]	39,0 [30,8;56,4]	43,0 [34,0;59,0]	0,2
РНК HCV, n (%)			
<600,000 ME/мл	85 (69,7%)	27 (52,9%)	0,009
>600,000 ME/мл	37 (30,3%)	24 (47,1%)	0,009
Генотипы:1, n (%)	71 (58,3%)	25 (49,0%)	G1 p =0,1
2, n (%)	7 (5,7%)	2 (3,9%)	G2 p= 0,3
3, n (%)	42 (34,4%)	24 (47,1%)	G3 p=0,02
RF2k/1b, n (%)	2 (1,6%)	-	

Как видно из таблицы 4, дети I группы были старше, чем дети II группы и дольше инфицированы HCV. Соотношение мальчиков и девочек сопоставимо в обеих группах.

Основным путем передачи HCV -инфекции являлся перинатальный, выявленный у 121 ребенка (69,9%) в обеих группах на основании отсутствия парентерального анамнеза, обнаружения anti-HCV в роддоме и совпадения генотипов HCV матери и ребенка.

Переливания крови в анамнезе зарегистрированы у 13 (7,5%) детей с ХГС, в том числе у 6 при лечении онкологического заболевания; операции и различные стоматологические манипуляции ранее проводились у 13 (7,5%) детей: у 11-ти из I группы и у 2 из II группы. У 26 (15%) детей отсутствовала четкая связь с источником инфицирования.

Заболевание было ассоциировано в 55,5 % случаев с инфицированием HCV генотипом 1 (58, 3%- в I группе, 49,0% - во II); в 5,2% с генотипом 2 (5,7% - в группе

I, 3,9% в группе II); в 38,2 % с инфицированием генотипом 3 (34,4% и 47,1% соответственно, $p= 0,02$). У 2 детей (1,6%) из I группы выявлен межгенотипный рекомбинантный вариант RF_2k/1b (рис 3).

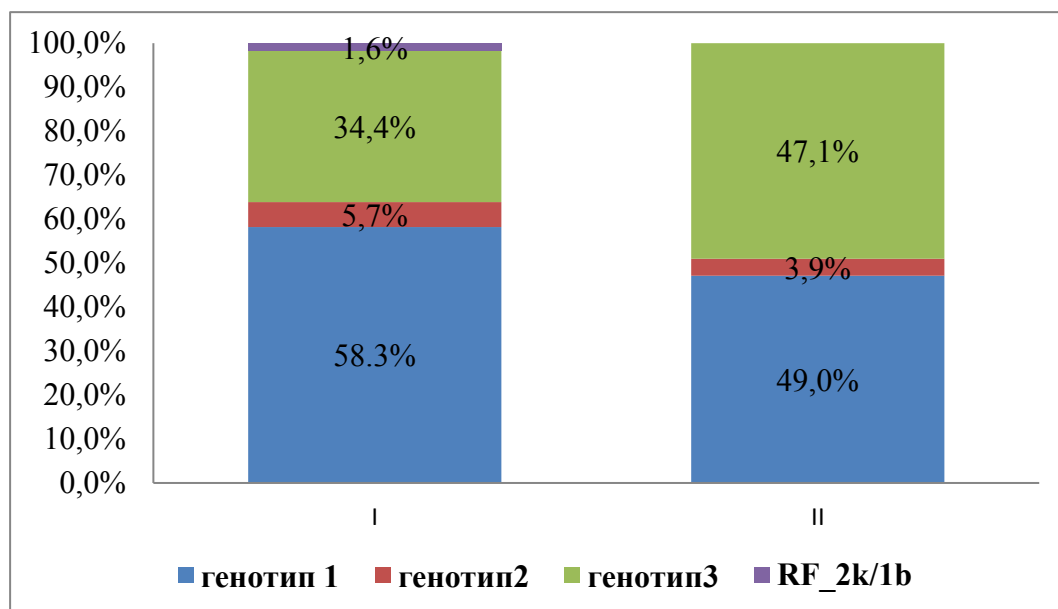


Рисунок 3 - Распределение генотипов вируса гепатита С у детей обеих групп

Таким образом, обследованные группы были сопоставимы по полу, предполагаемому источнику инфицирования, показателям синдрома цитолиза. Группы различались по срокам предполагаемой длительности инфицирования и возрасту (были больше у детей I группы). Во II группе достоверно больше пациентов, инфицированных HCV генотипом 3.

3.1.1 Анализ эффективности рассматриваемых схем ПВТ хронического вирусного гепатита С у детей.

3.1.1а. Динамика синдрома цитолиза у детей в зависимости от вида ПВТ

При ХГС увеличение печени не является характерным клиническим симптомом и выявлялось у 33 (19,1%) детей, край выступал на 0,5-2 см из-под края реберной дуги. В то же время уровень печеночных ферментов варьировал в широком диапазоне от нормы до превышающих норму (рис.4).

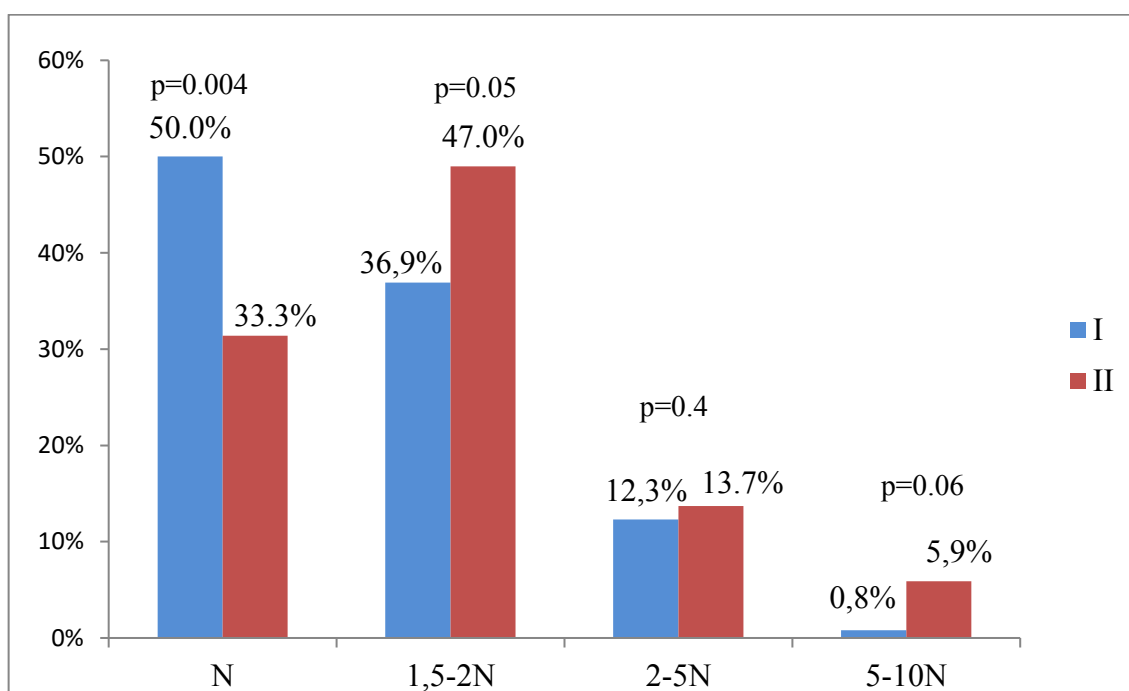


Рисунок 4 – Частота синдрома цитолиза у детей с ХГС обеих групп

Синдром цитолиза чаще регистрировался у детей II группы. До старта ПВТ нормальный уровень трансаминаз (АЛТ, АСТ) выявлен в I группе у 61 (50 %) ребенка. Во II группе нормальный уровень АЛТ обнаружен у 16 (33,3%) детей. У пациентов I группы достоверно чаще встречался нормальный уровень АЛТ и АСТ до старта ПВТ по сравнению с детьми II группы (p=0,004).

В I группе нормальный уровень печеночных трансаминаз зарегистрирован у 61 ребенка (50%); минимальное повышение (1,5- 2 норм) у 45 (36,9%) детей, низкий уровень цитолиза (2-5 норм) - у 15(12,3%), умеренный цитолиз (5-10 норм) -у 1 (0,8%) ребенка. Во II группе у 17 (33,3%) детей с ХГС зарегистрирован нормальный уровень печеночных ферментов, минимальный синдром цитолиза - у 24 (47%), низкий цитолиз - у 7 (15,6%), умеренный синдром цитолиза выявлен у 3 (5,9%) пациентов. Высокий цитолиз не зафиксирован ни у одного ребенка.

При нормальном уровне печеночных трансаминаз период заболевания ХГС у пациентов I группы составил 10,5 [6;14] лет. Это связано, по всей вероятности, с большей длительностью инфицирования HCV и подтверждается меньшим периодом инфицирования HCV при синдроме цитолиза разной степени. При минимальном синдроме цитолиза период заболевания ХГС составил 7 [4,0;10] лет, при низком уровне цитолиза длительность ХГС - 6 [5;9,5] лет. Во II группе длительность инфицирования при нормальном уровне АЛТ – 5,5 [4;11] лет (достоверно меньше по сравнению с длительностью в I группе, $p=0,04$). При минимальном синдроме цитолиза предполагаемый период заболевания составил 7 [5;11] лет, при низком уровне печеночных ферментов – 4 [3;8] года, при наличии умеренного синдрома цитолиза – 7 [3,5;12] лет.

Эффективность ПВТ оценивается по нормализации уровня АЛТ в сыворотке крови. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Динамика синдрома цитолиза у детей обеих групп в зависимости от генотипа HCV на старте и по окончании ПВТ

I группа	Показатели	До ПВТ (n=122)			После ПВТ (n= 122)		
		G1*, RF2k/1b (n=73)	G2,3 (n=49)	p	G1, RF2k/1b (n=73)	G2,3 (n=49)	p
	АЛТ, ед/л, Ме [LQ; UQ]	43 [29;63]	36 [23;64]	0,19	19,5 [13,7;26]	14 [11;26]	0,08
	АСТ, ед/л, Ме [LQ; UQ]	41 [34;58]	34,7 [27,6;54,5]	0,06	25,5 [19,6;32,5]	24,9 [20,5;30,2]	0,8
II группа	Показатели	До ПВТ (n=51)			После ПВТ (n= 51)		
		G1 (n=25)	G2,3 (n=26)	p	G1 (n=25)	G2,3 (n=26)	p
	АЛТ, ед/л, Ме [LQ; UQ]	46,4 [32;58]	55 [32;70]	0,2	25 [15;51]	19 [13;25]	0,2
	АСТ, ед/л, Ме [LQ; UQ]	44,5 [39;63]	42,3 [30;57]	0,2	37,5 [30;50]	30,5 [27;35,8]	0,08

*G –генотип HCV

Как видно из таблицы 5 статистически значимых показателей синдрома цитолиза у детей с ХГС при инфицировании разными генотипами HCV не выявлено как на старте, так и по окончании ПВТ, что свидетельствует о том, что уровень трансаминаз сопоставим при различных генотипах HCV.

На фоне проводимой комбинированной ПВТ отмечается положительная динамика показателей синдрома цитолиза у детей I группы (рис. 5). В зависимости от генотипа HCV, как было сказано ранее, длительность комбинированной ПВТ различалась (24 недели при 2,3 генотипах и 48 недель при генотипе 1 и RF2k/1b HCV).

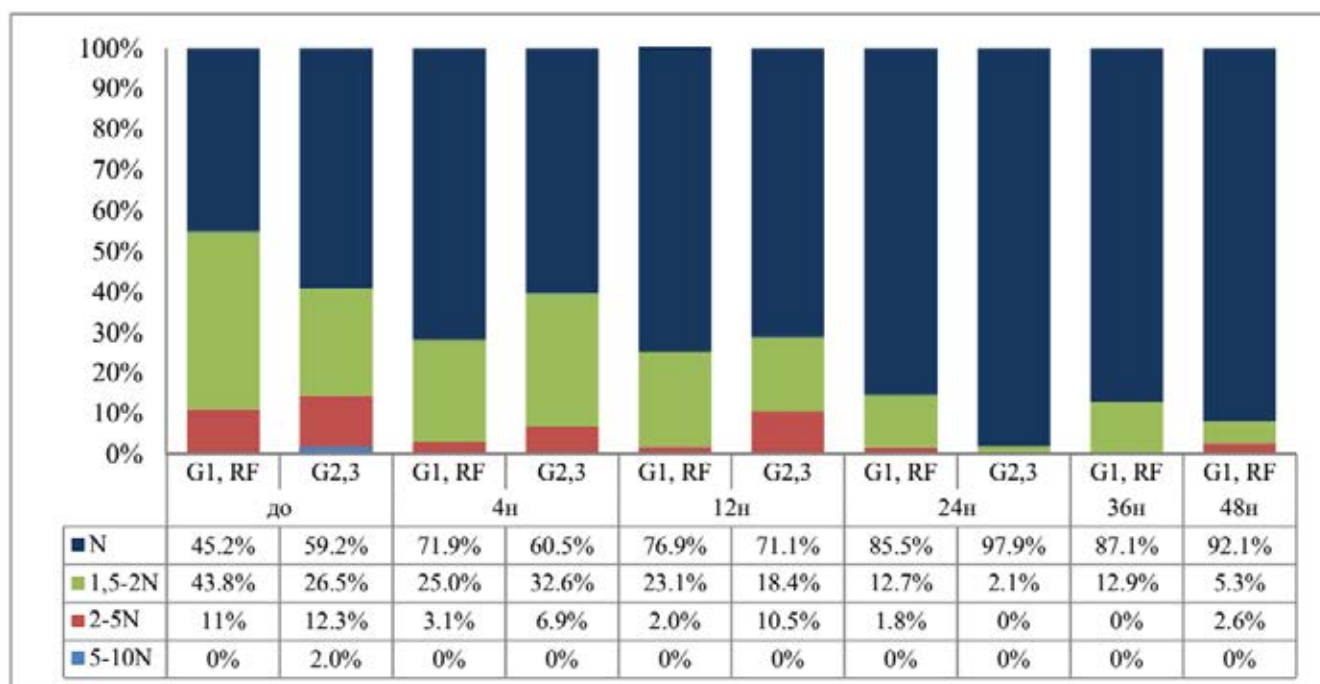


Рисунок 5 – Динамика синдрома цитолиза в зависимости от генотипа HCV у детей I группы

При оценке эффективности проводимой ПВТ выявлено достоверное снижение уровня цитолиза уже на 4 неделе противовирусного лечения у пациентов, инфицированных генотипом 1, RF_2k/1b и генотипами 2,3 HCV в I группе ($<0,001$ для G1и $0,02$ для G2,3 на 4 неделе). На 48 неделе ПВТ у 92,1% детей, инфицированных генотипом 1, RF_2k/1b, нормальные цифры АЛТ, у 5,3% - минимальный цитолиз и у 1% детей определялся низкий уровень цитолиза. К моменту завершения курса ПВТ на 24 неделе у 97,9% пациентов с генотипами 2,3 нормальный уровень АЛТ, лишь у 1 ребенка (без эффекта от ПВТ) сохранялось минимальное повышение АЛТ. У всех детей с сохраняющимся синдромом цитолиза не произошло элиминации ХГС.

УВО достигнут у 33% детей с исходно нормальным уровнем АЛТ и у 25% детей с исходно повышенной концентрацией АЛТ ($p>0,05$). Таким образом, наличие синдрома цитолиза не является предиктором эффективности терапии ИФН.

У детей II группы синдром цитолиза нормализовался медленнее по сравнению с детьми I группы. При монотерапии ИФН- α 2а длительность лечения одинакова для всех генотипов HCV (рис 6)..

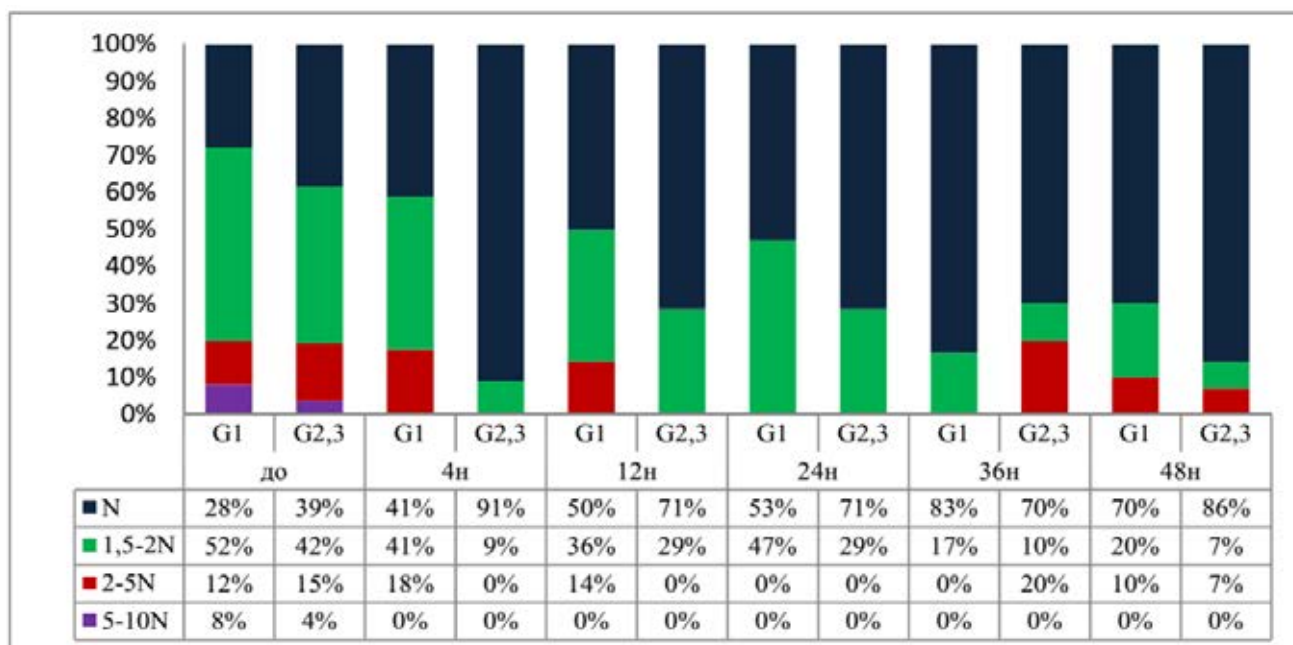


Рисунок 6 – Динамика синдрома цитолиза на фоне терапии во II группе

Как видно на рисунке 6, на фоне проводимого лечения, вне зависимости от конечного результата эффективности, динамика печеночных трансаминаз к концу лечения достигает нормального значения у большинства детей: у 70 % детей с генотипом 1 и у 86% детей с генотипами 2,3 HCV. Минимальное повышение уровня АЛТ сохранялось у 20% детей с генотипом 1 и у 7% пациентов с генотипами 2,3, низкий уровень цитолиза – у 10% детей, инфицированных 1 генотипом, и у 7% пациентов, инфицированных генотипами 2,3. У всех этих детей не зарегистрировано вирусологического эффекта.

Таким образом, биохимический эффект (нормализация АЛТ) наступает быстрее при проведении комбинированной схемы ПВТ, чем при монотерапии ИФН- α 2а.

Нами проведен анализ уровня печеночных трансаминаз на фоне ПВТ в сыворотке крови у детей обеих групп (табл. 6).

Таблица 6 – Уровень АЛТ, АСТ у детей I и II групп на разных сроках ПВТ

I группа	0 нед	4 нед	12 нед	24 нед	36 нед	48 нед	48 нед п/л
АЛТ, ед/л, Ме [LQ; UQ]							
G1*, RF2k/1b	43 [29;63]	27,4 [16,5;42]	18,7 [15;34]	18,6 [14;32,8]	20 [11;31]	19,5 [14;26]	20 [16;36]
G2,3	36 [23;64]	27,5 [19,3;56]	21,5 [16;44]	14 [11;26]	-	-	14 [12;18]
p		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
АСТ, ед/л, Ме [LQ; UQ]							
G1, RF2k/1b	41 [34;58]	32,1 [26;42]	28 [22;37]	25 [20,5;37]	25,8 [22;32,4]	25,5 [19,6;32]	28 [19,6;34]
G2,3	34,7 [27;56,5]	27,3 [24;32,8]	24 [18;31]	24,9 [21;30,2]	-	-	24 [18,8;27]
p		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
II группа	0 нед	4 нед	12 нед	24 нед	36 нед	48 нед	48 нед п/л
АЛТ, Ед/л, Ме [LQ; UQ]							
G1	48,7 [36;60,5]	50,6 [30;63]	39,7 [26;60]	43,3 [16;56]	37 [26;39]	30 [19;51]	35 [30;48]
G2,3	55 [32;70]	24,8 [17,4;33]	24,9 [17;43]	24 [15,5;43]	20,5 [13;45]	19,5 [13;25]	18 [13;37]
p		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
АСТ, Ед/л, Ме [LQ; UQ]							
G1	45,7 [37;68]	40 [37;53]	47 [38;84]	38 [28;54]	44 [38;50]	37,7 [31;50,4]	45 [35,5;57]
G2,3	41 [30;55]	30 [22;37,9]	29 [25;39]	29,5 [24;36]	35,7 [20;64,6]	31 [27;35,8]	28 [27,5;36]
p		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

*G - генотип HCV

Так, в I группе медиана АЛТ составила у пациентов с генотипом 1, RF2k/1b 41 [34;58] ед/л, у детей с генотипами 2,3 – 34,7 [27; 56,5] ед/л. Через 4 недели после начала терапии отмечается статистически значимое снижение уровня АЛТ и АСТ у детей I группы при всех генотипах HCV, что свидетельствует об эффективности ПВТ на биохимические показатели. На всех остальных сроках обследования (12,24,36,48, 48 недель после лечения) показатели АЛТ, АСТ статистически значимо меньше, чем при стартовом обследовании. Аналогичные результаты получены у II группе: уровень АЛТ, АСТ статистически значимо ниже на 12,24,

36,48 и 48 недели после ПВТ по сравнению со значением печеночных трансаминаз до старта лечения.

Первичная биохимическая ремиссия в I группе отмечена у 67 (92,1%) детей с 1 генотипом, RF2k/1b и 48 (97,9%) у детей с генотипами 2,3 HCV. Во II группе у 17 (70%) детей с 1 генотипом и у 22 (86%) с 2,3 генотипами HCV. Стабильная биохимическая ремиссия (через 24 недели после лечения) – у 89,2% и 68,8% детей в I и во II группах соответственно.

Исходно, синдром цитолиза обнаружен у 50% детей I группы: у 56% детей с 1 генотипом, RF2k/1b и у 40,8% пациентов с генотипами 2,3 HCV. УВО достигнут у 52,5% детей с изначальным синдромом цитолиза и у 75,4% пациентов с нормальным уровнем печеночных трансаминаз ($p < 0,001$). Во II группе исходно синдром цитолиза выявлен у 64,7% детей. УВО достигли 36,4% детей с изначально повышенным уровнем АЛТ/АСТ и 38,9% пациентов с нормальным уровнем печеночных трансаминаз ($p = 0,3$).

3.1.1.6 Динамика уровня РНК HCV у детей в зависимости от вида ПВТ

Основным критерием эффективности ПВТ при ХГС является элиминация РНК HCV из сыворотки крови, определяемая методом ПЦР. Отсутствие РНК HCV в сыворотке крови в ходе лечения и на момент окончания ПВТ расценивалось, как достижение первичной вирусологической ремиссии (в зависимости от сроков снижения РНК HCV до неопределяемого уровня на фоне лечения – быстрый, ранний, медленный вирусологический ответ). Сохранение достигнутых результатов спустя 24 недели после окончания лечения является критерием достижения УВО.

Считается, что достижение БВО и РВО тесно сопряжено с УВО [111]. У 64 (52,5%) детей I группы достигнут БВО: у 23 (31,5%) детей с генотипом 1, RF_2k/1b и у 40 (81,6%) с генотипами 2,3 HCV (рисунок 7). У 1 мальчика с генотипом 1 в этой группе, несмотря на достижение БВО и отсутствие РНК HCV на момент

окончания ПВТ, при контроле через 24 недели после отмены лечения выявлен рецидив репликации вируса. Анализируя анамнез жизни и заболевания этого ребенка, подтверждено наследственное нарушение обмена железа (гемохроматоз), что является одним из критериев неэффективности противовирусного лечения [36]. У 2 (1,6%) детей произошел «вирусологический прорыв» на 12 и 16 неделях продолжающегося лечения при достижении БВО, предикторов неэффективности, кроме инфицирования 1 генотипом HCV, не обнаружено. При сопоставлении сроков элиминации вируса выявлено, что частота достижения УВО у детей с 1 генотипом HCV при формировании БВО у 20 (87%), при генотипах 2,3 УВО у всех 40 (100%) детей, достигших БВО. Результаты ПВТ пациентов I группы представлены на рисунке 8, разница между генотипами всех вирусологических эффектов у пациентов I группы достигла статистически значимых изменений ($p < 0,05$).

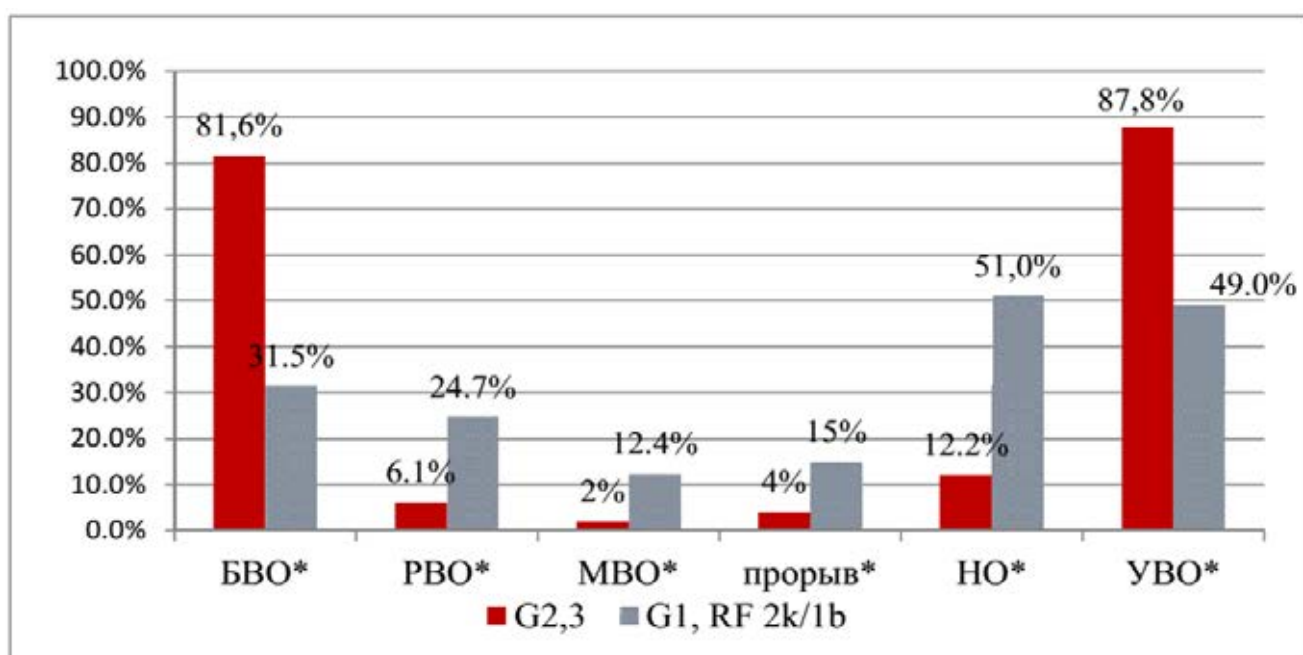


Рисунок 7- Вирусологические эффекты у детей I группы

* различия достигли статистически значимого уровня; ** G – генотип HCV

РВО зарегистрирован у 21 (17,2%) ребенка: у 18 (24,7%) с генотипом 1, RF_2k/1b и у 3 (6,1%) с генотипами 2,3. Достижение УВО при РВО достигнуто у

11 (61,1%) с генотипом 1, RF_2k/1b и у всех 3 (100%) с генотипами 2,3 HCV. МВО диагностирован у 10 (8,2%) детей: у 9 (12,4%) детей с генотипом 1, RF_2k/1b и у 1 (2%) девочки с генотипом 3 HCV. УВО получен у 4 (44,4%) детей с генотипом 1, RF_2k/1b, у девочки с генотипом 3 произошел «вирусологический прорыв» на 20 неделе продолжающегося лечения. «Вирусологический прорыв» зафиксирован у 13 (10,7%) детей: у 11 (15%) с генотипом 1, RF_2k/1b и у 2 (4%) с генотипами 2,3. У 1 ребенка с генотипом 3 произошел «вирусологический прорыв» на 20 неделе при продолжении терапии, на 24 неделе диагностирована элиминация HCV, курс ПВТ был продлен до 36 недель, при обследовании спустя 24 недели после лечения зарегистрирован УВО. У 43 (35,2%) детей I группы не получено ответа (НО) на ПВТ: у 37 (51%) с генотипом 1, RF_2k/1b и у 6 (12,2%) детей с генотипами 2,3 HCV. В целом, УВО достигнут у 79 (64,8%) детей I группы: у 36 (49,3%) с генотипом 1, RF_2k/1b и у 43 (87,8%) с генотипами 2,3 HCV.

Аналогичным образом проведена оценка вирусологических эффектов у детей II группы (рис. 8)

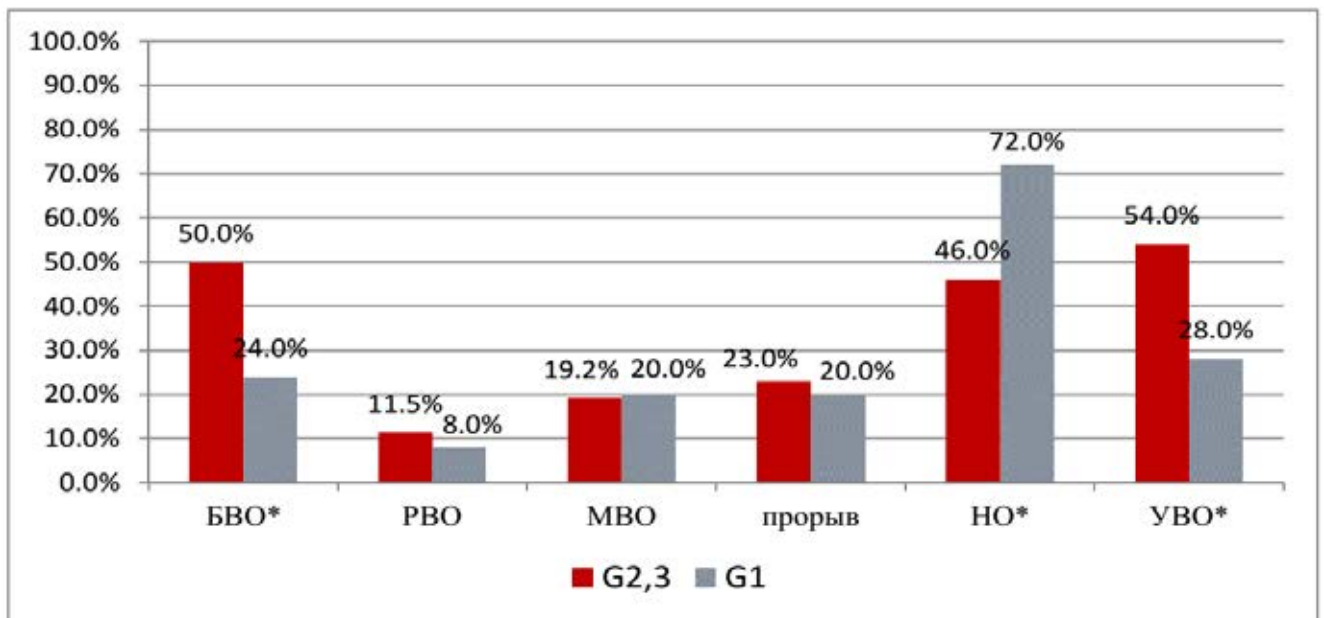


Рисунок 8 – Вирусологический эффект у детей II группы

* различия достигли статистически значимого уровня; ** G – генотип HCV

Как видно из рисунка 8, во II группе БВО выявлен у 19 (37,3%) детей: у 6 (24,0%) с генотипом 1 и у 13 (50,0%) с генотипами 2,3. УВО при БВО достигнут у всех 6 (100%) детей с генотипом 1 и у 12 (92,3%) пациентов с генотипами 2,3.

РВО зарегистрирован у 5 (9,8%) детей во II группе: у 2 (8,0%) с генотипом 1 и у 3 (11,5%) с генотипами 2,3. УВО достигнут лишь у 1 ребенка с генотипом 3.

МВО диагностирован у 10 (19,6%) детей: у 5 (20,0%) детей с генотипом 1 и у 5 (19,2%) детей с генотипами 2,3. УВО достигнут у одного ребенка с генотипом 1.

«Вирусологический прорыв» зафиксирован у 11 (21,6%) детей: у 5 (20,0%) с генотипом 1 и у 6 (23,0%) детей с генотипами 2,3. Ни у одного ребенка не зарегистрирован УВО.

У 30 (58,8%) пациентов II группы нет ответа на ПВТ: у 18 (72,0%) с генотипом 1 и у 12 (46,1%) детей с генотипами 2,3. УВО достигнут у 21 (41,2 %) детей II группы: у 7 (28,0%) с генотипом 1 и у 14 (53,8%) с генотипами 2,3.

Первичная вирусологическая ремиссия в I группе на момент завершения лечения зафиксирована у 41 (57,7%) ребенка с генотипом 1, у 6 (85,7%) пациентов с генотипом 2, у 37 (88,1%) детей с 3 генотипом HCV, у 1 девочки с RF_2k/1b.

Анализ вирусологических эффектов у детей выявил, что эффективность комбинированной ПВТ оказалась статистически значимо выше эффективности монотерапии ИФН- α 2а (таблица 7).

Таблица 7 – Частота вирусологических эффектов ПВТ у детей I и II групп

Показатель	I группа (n=122)	II группа (n=51)	p
БВО, %	52,5%	37,3%	0,01
РВО, %	17,2%	8,9%	0,07
МВО, %	8,2%	19,6%	0,01
УВО, %	64,8%	41,2%	<0,001
НО, %	35,2%	58,8%	<0,001

Так, частота достижения БВО и РВО достоверно выше при комбинированной ПВТ, соответственно и процент детей, достигших УВО, также выше. В то время,

как частота МВО выше у пациентов II группы, получавших монотерапию ИФН- α 2a, процент детей без эффекта от терапии статистически значимо выше.

Нами проанализированы факторы, которые могли негативно повлиять на исход ПВТ у детей обеих групп. Считается, что перинатальное инфицирование, отягощенный коморбидный фон являются неблагоприятными факторами эффективности ПВТ [100,139]. Среди причин, которые могли привести к неуспешности терапии [36] у обследованных детей, достигших МВО, выявлены инсулинорезистентность, микст-инфекция В+С. Поздний рецидив (спустя 12 месяцев после окончания ПВТ) зафиксирован у 6 детей с отягощенным коморбидным фоном - у этих детей подтверждены следующие заболевания: гемохроматоз (Me Fe 33 [29;40,7] мкмоль/л), инсулинорезистентность (Me 29 [18;31] мкМЕ/мл).

В целом в обеих группах при перинатальной передаче инфекции УВО зарегистрирована всего у 70 (40,5%) детей: у 53 (43,4%) детей в I группе и у 17 (33,3%) детей во II. Таким образом, наличие перинатального инфицирования приводит к низкой эффективности при проведении ПВТ препаратами ИФН.

В зависимости от генотипа HCV при наличии перинатального инфицирования получены следующие результаты эффективности: в I группе УВО - у 25 (46,3 %) с генотипом 1, RF_2k/1b, во II группе УВО достигнут у 6 (31,6%) с генотипом 1 ($p=0,02$). В I группе УВО у 27 (84%) детей с генотипами 2,3; во II группе УВО достигнут у 11 (68,8%) с 2,3 генотипами HCV ($p=0,009$).

Низкий уровень базовой концентрации HCV (<600000 ME/мл) в сыворотке крови считается предиктором эффективности ПВТ [113,122,146]. Так, у пациентов, получавших ПЕГ-ИФН- α 2b и РБВ, низкая концентрация HCV встречалась достоверно чаще, чем высокая (69,7% vs 30,3%, $p<0,001$). УВО достигнут у 45,9% детей с высокой стартовой вирусемией HCV и у 62,3% детей с низким уровнем HCV в крови ($p=0,01$). В зависимости от генотипа, получено следующее распределение: у пациентов, инфицированных G1, RF_2k/1b, имеющих стартовую высокую концентрацию HCV, УВО достигнут в 63,6% случаев, а при низкой концентрации

– в 45% случаев ($p=0,005$). У пациентов с G2,3 с высоким стартовым уровнем HCV эффективность составила 86,6%, при низкой вирусемии – 88% ($p=0,5$).

Во II группе детей, получавших монотерапию ИФН- α 2а, высокая стартовая концентрация HCV обнаружена у 47,1% пациентов, а низкая – у 52,9% детей ($p=0,2$). УВО достигнут у 41,7% пациентов с изначальной высокой вирусемией HCV и у 40,7% детей с низким базовым уровнем HCV ($p=0,5$). У детей с 1 генотипом HCV, имеющих высокую концентрацию вируса на старте терапии, УВО зарегистрирован у 20% детей, а при низком уровне – у 33,3% ($p=0,05$). При инфицировании генотипами 2,3 вируса УВО достигнут у 57,1% пациентов с высокой вирусемией и у 50% детей с низкой вирусемией HCV ($p=0,2$).

Проанализирован уровень вирусной нагрузки в зависимости от длительности инфицирования. Так, у пациентов I группы старше 10 лет достоверно ниже концентрация РНК HCV, чем у детей с периодом заболевания менее 10 лет ($p=0,02$). Во II группе такой разницы не выявлено ($p=0,2$), возможно это связано с небольшим количеством пациентов ($n=11$), у которых период заболевания ХГС составил более 10 лет.

У 21 ребенка I группы в анамнезе неэффективный курс монотерапии ИФН- α 2а (2 детей дважды получали курс ИФН- α 2а). Для оценки эффективности повторных курсов ПВТ, которые были не ранее, чем через 12 месяцев после монотерапии IFN α -2а, мы провели анализ данных такой группы детей. Комбинированная ПВТ проведена 11 (76,2%) детям с генотипом 1 HCV: у 6 (37,5%) детей достигнут УВО, у 10 (62,5%) детей не получено эффекта. Среди 5 (23,8%) детей, инфицированных генотипами 2,3, у 3 (60%) пациентов получен УВО.

Рекомендованный срок комбинированной ПВТ составляет 48 недель при генотипе 1 и RF2k/1b и 24 недели при генотипах 2,3 HCV; срок монотерапии ИФН- α 2а – 48 недель вне зависимости от генотипа вируса. Учитывая неэффективность проводимого лечения, у 24 детей с генотипом 1 в I группе терапия была прекращена на $22,7 \pm 7,1$ неделе. Во II группе - у 14 детей ($25,4 \pm 6,5$ недель) с генотипом 1 и у 9 пациентов, инфицированных генотипом 3 HCV ($23,5 \pm 5,0$ недель).

В целом, не разделяя на генотипы вируса, устойчивый вирусологический ответ подтвержден у 63% детей в I группе, у 41% детей во II группе ($p < 0,05$). Комбинированная ПВТ достоверно эффективнее, чем монотерапия ИФН- $\alpha 2a$ у детей с генотипом 1 (49% vs 28%, $p < 0,001$) и с генотипами 2,3 HCV (87,8% vs 54%, $p < 0,01$). В таблице 8 представлены сводные данные всех вирусологических эффектов обеих схем ПВТ.

Таблица 8—Частота вирусологических эффектов разных схем ПВТ

Показатели	I группа (n=122)			II группа (n=51)			
	G1,RF2k/1b (n=73)	G2,3 (n=49)	G1 (n=25)	G2,3 (n=26)	G1 (n=25)		
	УВО	Н/О	УВО	Н/О	УВО	Н/О	
БВО, %	86,9% (20)	13,0% (3)	100% (40)	-	100% (6)	92,3% (12)	7,7% (1)
РВО, %(n)	61,1% (11)	38,9% (7)	100% (3)	-	-	33,3% (1)	67,7% (2)
МВО, %(n)	44,4% (4)	55,6% (5)	-	100% (1)	20,0% (1)	-	100% (5)
Прорыв, %(n)	15,0% (11)	4,0% (2)	4,0% (2)	20,0% (5)	23,1% (6)	20,0% (5)	23,1% (6)
УВО, %	49,0%	87,8%	28,0%	54,0%	41,0%	28,0%	54,0%
УВО общая, %	63,0%						41,0%
Б/Э, %	51,0%	12,2%	72,0%	46,0%	72,0%	46,0%	46,0%

3.1.2 Оценка безопасности рассматриваемых схем ПВТ хронического вирусного гепатита С у детей

Согласно литературным данным выраженность побочных эффектов при применении ПВТ приводит к отмене лечения у 2,5 - 17% детей [82,113,122,131, 146]. Основными причинами этого являются развитие абсолютной нейтропении, тромбоцитопении, аутоиммунного тиреоидита и нарушения психического поведения. Спектр побочных эффектов комбинированной ПВТ аналогичны тем, которые характерны для монотерапии ИФН- α 2а, но определяются с достоверно большей частотой [99]. В нашем исследовании у всех (100%) детей отмечались побочные эффекты лечения, но с разной частотой (таблица 9).

Таблица 9– Частота побочных эффектов ПВТ у детей I и II групп.

Побочные эффекты	I группа (n=122)	II группа (n=51)	P
Гриппоподобный синдром, n (%)	122 (100%)	43 (84%)	<0,001
Повышение t тела, n (%)	122 (100%)	42 (82,3%)	<0,001
Снижение массы тела, n (%)	107 (87,7%)	10 (19,6%)	<0,001
Астеновегетативный синдром, n (%)	88 (72%)	24 (47%)	<0,001
Лейкопения, n (%)	77 (63%)	9 (17,6%)	<0,001
Нейтропения (абс.) , n (%)	65 (53,3%)	9 (17,6%)	<0,001
Снижение/изменение аппетита) , n (%)	45 (36,9%)	4 (7,8%)	<0,001
Головные боли, n (%)	37 (30,3%)	14 (27,5%)	>0,05
Тромбоцитопения, n (%)	34 (28%)	9 (17,6%)	<0,001
Миалгии/артралгии, n (%)	34 (27,9%)	13 (25,5%)	>0,05
Анемия, n (%)	31 (25,4%)	4 (8%)	<0,001
Изменение поведения, n (%)	18 (14,8%)	1 (2%)	<0,001
Выпадение волос, n (%)	15 (12,3%)	3 (6%)	>0,05
Рвота, n (%)	14 (11%)	2 (4%)	<0,001
Патология щитовидной железы, n (%)	12 (10%)	5 (10%)	>0,05
Атопический дерматит, обострение, n (%)	11 (9%)	1 (2%)	<0,05

Гриппоподобный синдром встречался у всех пациентов I группы (100%), у 43 (84%) детей во II группе. Повышение температуры тела (от 37,5° до 40,5° C) у 100% детей I группы после введения препарата интерферона наблюдалось в течение 1-2 дней на протяжении 4-6 инъекций, в дальнейшем у большинства детей сохранялось субфебрильное повышение температуры тела, не требующее приема жаропонижающих средств. У 16 (13,1%) детей этой же группе сохранялись жалобы на повышение температуры тела выше субфебрильных цифр на протяжении всего периода инъекций ПЕГ-ИНФ- α 2b. Во II группе повышение температуры тела до субфебрильных цифр отмечалось у 15 (29,4%) пациентов, до фебрильных цифр у 18 (35,3%) детей, у 2 (4%) пациентов – жалобы на подъем температуры тела до гектических цифр. В среднем, повышение температуры тела было на первые 4 инъекции ИНФ- α 2a и требовало применения жаропонижающих средств, в последующем температура снижалась самостоятельно, выраженность гриппоподобного синдрома была незначительной, не требовавшей симптоматической терапии. У 6 (5%) детей I группы повышение температуры тела сохранялось в течение всего периода лечения, а у 1 ребенка – весь период лечения повышение до фебрильных цифр.

Астеновегетативный синдром, выражающийся в виде появления слабости, быстрой утомляемости у 88 (72%) и 24 (47%) детей в I и во II группах соответственно. Миалгии/артралгии отмечены у 34 (27,9%) детей I группы и у 13 (25,5%) пациентов во II группе. Головная боль после инъекции интерферона зарегистрирована у 37 (30,3%) и у 14 (27,5%) в I и во II группах соответственно.

Диспепсические жалобы в виде одно-, двух- или трехкратной рвоты наблюдались у 14 (11,5%) детей в I группе, во II группе – не зарегистрирован ни у одного ребенка. Снижение или изменение аппетита в виде избирательности зафиксированы у 45 (36,9%) детей I группы, у 4 (7,8%) пациентов II группы. На фоне проводимого лечения наблюдалось снижение МТ от 0,2 до 14,2 кг у 107 (87,7%) детей в I группе, от 0,3 до 6,6 кг у 10 (19,6%) пациентов во II группе.

К относительно редким побочным эффектам можно отнести выпадение волос: у 15 (12,3%) детей I группы и у 3 (6%), обострение атопического дерматита (высыпания носили локальный характер, сопровождающийся зудом, купирование проводилось назначением антигистаминной терапии) у 11 (9%) детей в I группе и у 1 ребенка во II группе. Раздражительность, лабильность настроения, агрессивность отмечались у 18 (14,8%) детей I группы, у 1 ребенка во II группе. Изменения со стороны щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз) подтверждены у 12 (10%) детей I группы, у 5 (10%) пациентов II группы. У 6 (5%) отмечались одно- или двухкратные носовые кровотечения на фоне комбинированной ПВТ. У 1 девочки из I группы на фоне ПВТ была зарегистрирована по данным ЭКГ АВ-блокада I степени (не является противопоказанием для прекращения ПВТ).

Мы оценили динамику изменения параметров клинического анализа крови на фоне и после отмены ПВТ в обеих группах. Медиана всех показателей клинического анализа крови у детей с 24 и 48 недельными курсами терапии соответствует нормальным значениям (динамика представлена на рисунках 8 - 12).

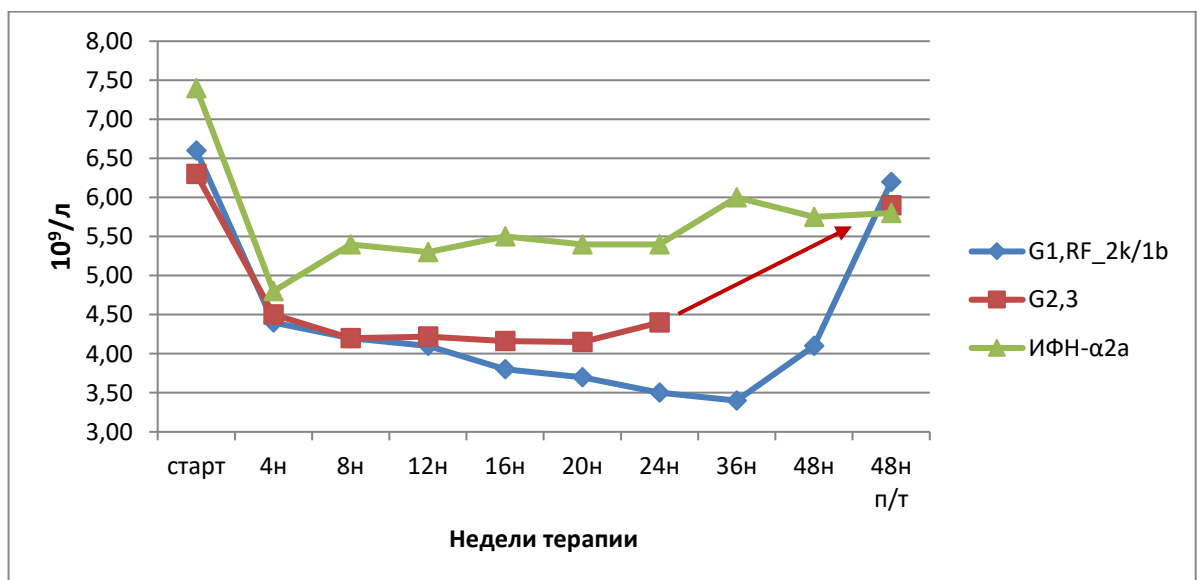


Рисунок 8 - Динамика уровня лейкоцитов в обеих группах

*G- генотип HCV

Лейкопения (уровень лейкоцитов $1,5-3,9 \cdot 10^9/\text{л}$) зарегистрирована у 77 (63%) детей I группы, медиана лейкопении 2,75 [2,4;3,24], во II группе у 9 (17,6%) пациентов отмечено снижение лейкоцитов, медиана 3,3 [3,1;3,7].

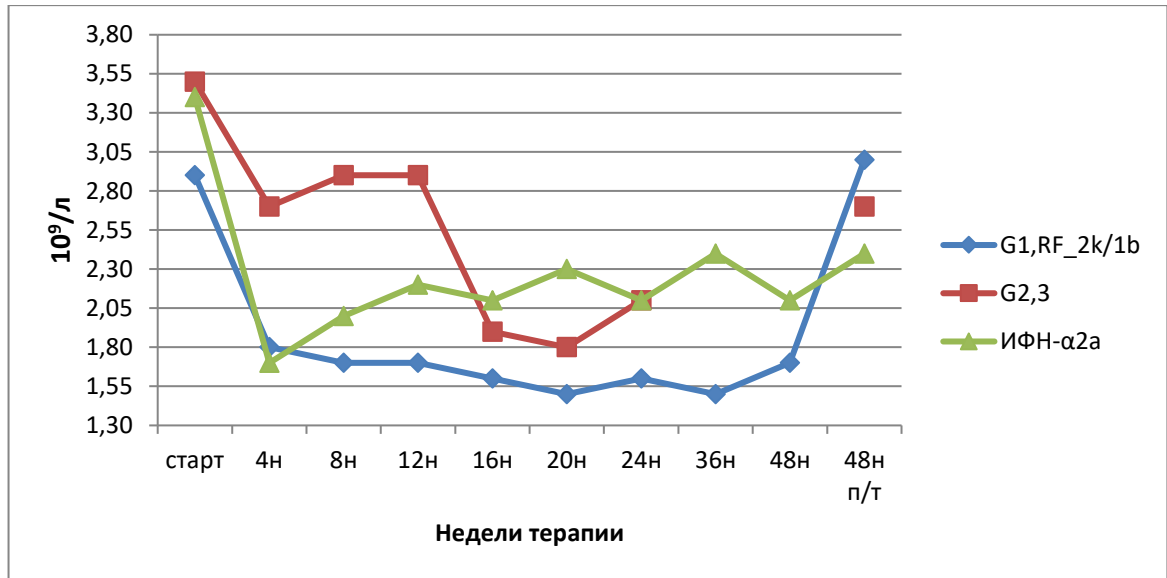


Рисунок 9 - Динамика уровня нейтрофилов в обеих группах

Абсолютная нейтропения ($0,3-1,0 \cdot 10^9/\text{л}$) диагностирована у 65 (53,3%) детей в I группе и у 9 (17,6%) во II группе. Введения стимуляторов лейкопоэза не потребовалось ни в одном случае.

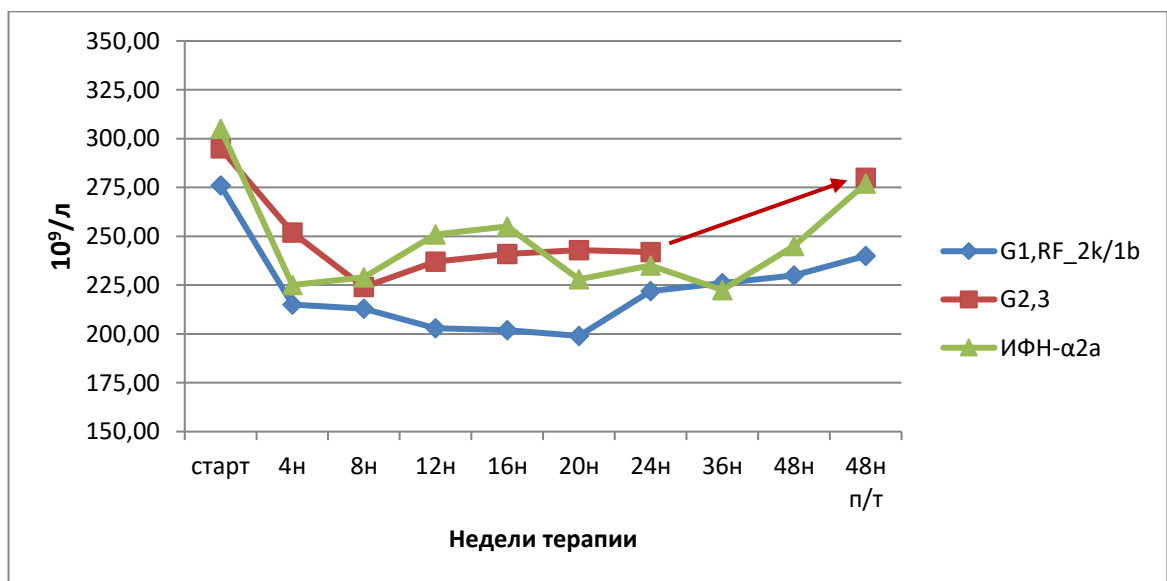


Рисунок 10 - Динамика уровня тромбоцитов в обеих группах

Тромбоцитопения ($<150 \cdot 10^9/\text{л}$) выявлена у 28% детей в I группе, у 17,6% пациентов II группы.

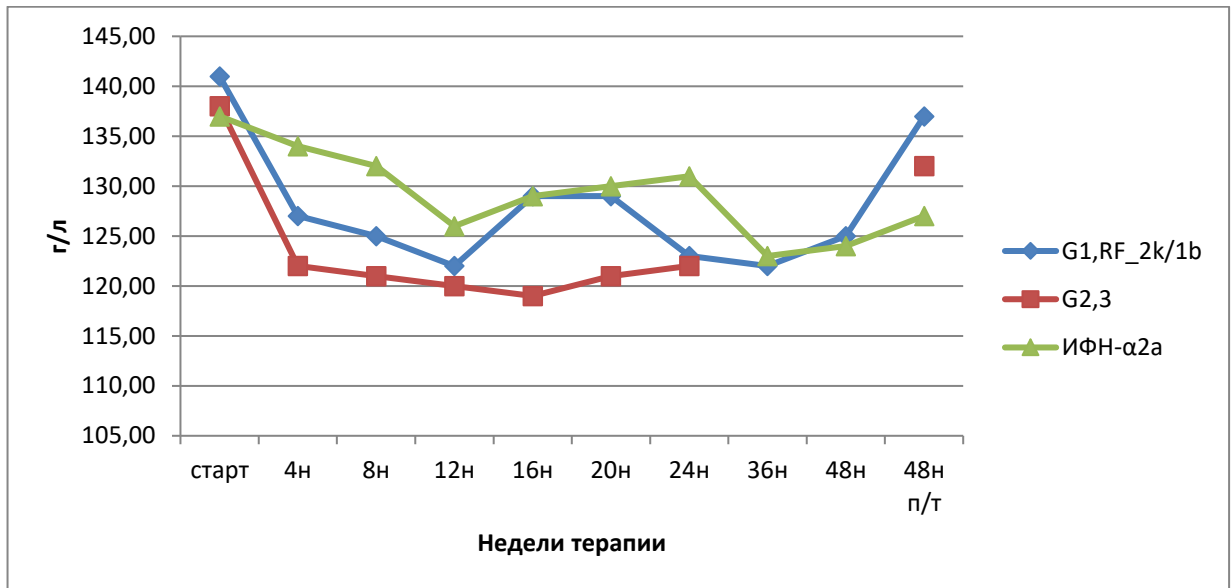


Рисунок 11 - Динамика уровня Нв в обеих группах

Установлено снижение только уровня гемоглобина (Нв) ниже 110 г/л у 31 (25,4%) ребенка. При динамической оценке – минимальные цифры Нв (96-108 г/л) зафиксированы на 16 неделе лечения с дальнейшим постепенным повышением. Во II группе лишь у 4 детей отмечалось снижение уровня Нв (105-106г/л).

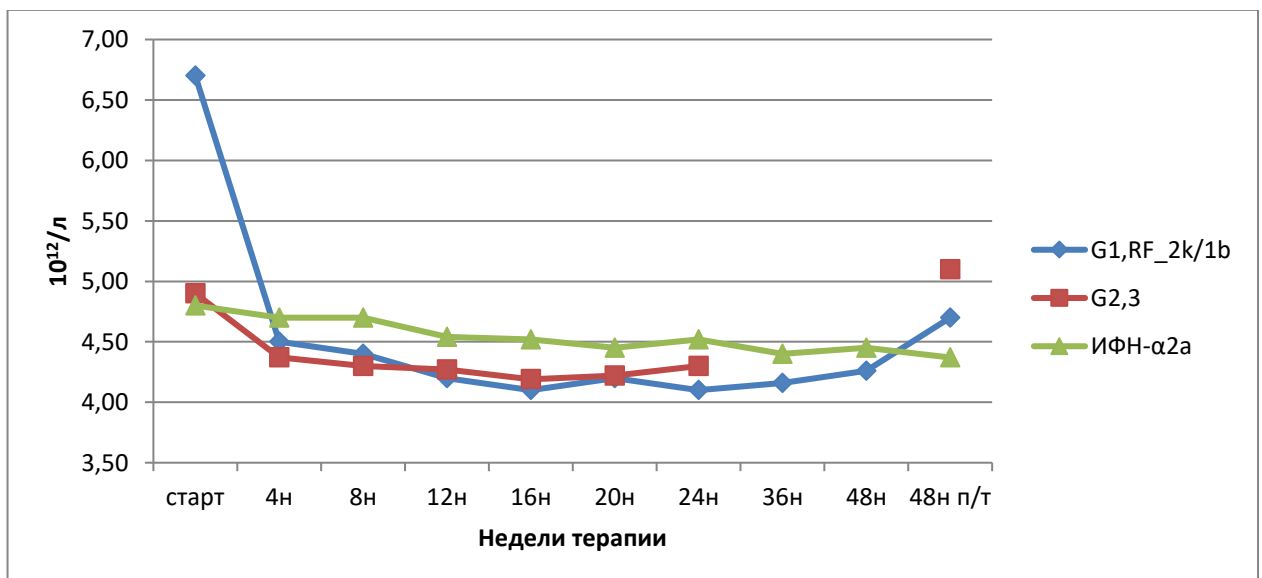


Рисунок 12 - Динамика уровня эритроцитов в обеих группах

У 42 (34,4%) детей I группы выявлено изолированное снижение эритроцитов. Максимально низкий уровень эритроцитов $-2,69 \cdot 10^{12}/л$, медиана сниженного уровня эритроцитов $-3,67 [3,42;3,8] \cdot 10^{12}/л$. Во II группе только у 4 детей отмечалось снижение уровня эритроцитов до $3,72-3,88 \cdot 10^{12}/л$.

В связи с выраженностью побочных эффектов изменение дозы препаратов проведено 18 (14,8%) детям I группы: 8 (6,6%) произведена коррекция дозировки ПЕГ-ИНФ- $\alpha 2b$ по причине снижения массы тела; 7 (5,7%) – однократное снижение ПЕГ-ИНФ- $\alpha 2b$ из-за нейтропении до $0,5-1,0 \cdot 10^9/л$; 2 (1,6%) пациентам потребовалось уменьшение дозировки только РБВ в связи со снижением веса; один пациент получал на протяжении всего времени лечения $\frac{1}{2}$ дозу от терапевтической ПЕГ-ИНФ- $\alpha 2b$ из-за тромбоцитопении (клинический пример лечения данного пациента приведен ниже). Изменения показателей клинического анализа крови отнесены к 1 степени токсичности в соответствии с критериями нежелательных явлений Национального института рака, отмены терапии не требовалось. Прекращение терапии вследствие НЯ (III степень по шкале NCI CTCv4, версия 4) проведено у 2 (2%) детей.

Побочные эффекты интерферонотерапии, выявляемые у всех детей, при завершении курса лечения купировались самостоятельно, не требуя медикаментозного лечения.

Ниже приведена история болезни, которая демонстрирует необходимость персонализированного подхода к терапии.

Мальчик Р., 12 лет, госпитализирован в отделение педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии (ОПГГД) клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» с диагнозом «Цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С». При поступлении отмечались жалобы на повышенную утомляемость, слабость, плохой аппетит.

Ребенок от II беременности, I самостоятельных преждевременных родов на 26-28 неделе из-за отслойки плаценты. Масса тела при рождении 1040г., длина 36 см. В течение месяца после рождения находился в отделении интенсивной

терапии, проводились множественные парентеральные вмешательства, переливание компонентов крови. В возрасте 10 месяцев оперирован по поводу пахово-мошоночной грыжи. В возрасте 1 года при плановом обследовании в неврологическом отделении в связи с задержкой психомоторного развития впервые обнаружены маркеры HCV -инфекции: anti-HCV Ig M, anti-HCV Ig G (cor, NS3, NS4, NS5). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) качественно обнаружена РНК HCV, далее ежегодно наблюдался в гепатологическом центре по месту жительства. При обследовании в 5 лет обнаружены диффузно-очаговые изменения паренхимы печени, варикоз вен стенки и деформации желчного пузыря, спленомегалия и синдром портальной гипертензии. Выставлен диагноз: Хронический гепатит С с возможным исходом в цирроз печени. При дальнейшем динамическом наблюдении по месту жительства: в клиническом анализе крови - тромбоцитопения $99/82 \times 10^9/\text{л}$, в биохимическом анализе крови – синдром цитолиза минимальной степени активности. РНК HCV $-5,6 \times 10^5$ МЕ/мл, генотип 1b. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости- гепатоспленомегалия, диффузные изменения в печени, признаки портальной гипертензии. Непрямая эластография печени от 23.10.2010 года: средняя эластичность печени 11,6 кПа – F3 по METAVIR.

При госпитализации в ОПГГиД клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» состояние расценивалось, как тяжелое по совокупности заболеваний. При осмотре: печень не пальпируется, селезенка выступает из-под края реберной дуги на 6,5 см, плотная и безболезненная. При обследовании: в клиническом анализе крови - тромбоцитопения до $82 \times 10^9/\text{л}$; показатели биохимического анализа крови: АЛТ 40 ед/л, АСТ 40,1 ед/л, ЩФ 231,2 ед/л, общий/прямой билирубин 11,53/2,42 мкмоль/л; коагулограмма- протромбиновый индекс (ПТИ) 72%; РНК HCV $1,8 \times 10^5$ МЕ/мл. ФЭГДС: варикозное расширение вен пищевода 2 степени. По данным УЗИ органов брюшной полости: признаки ангиоматоза воротной вены, варикоз вен стенки и деформации желчного пузыря, увеличение лимфоузлов в воротах печени, диффузного изменения паренхимы

печени, спленомегалии и синдрома портальной гипертензии (рис. 13). Объемный кровоток увеличен по сосудам портальной системы за счет диаметра сосудов; индекс резистентности в сосудах чревного ствола повышен (0,80). Был выставлен диагноз: Хронический гепатит С, минимальной степени активности. Внепеченочная форма портальной гипертензии (ангиоматоз воротной вены).



Рисунок 13 - Эхограмма с ангиоматозом воротной вены (указан стрелкой)

Учитывая, что у ребенка с ХГС -инфекцией была диагностирована в отделении врожденная сосудистая патология (ангиоматоз воротной вены), консультирован хирургом, были определены показания к оперативному лечению. В возрасте 10 лет ребенок госпитализирован в отделение плановой и реконструктивной хирургии ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы. По результатам обследования сохранялась тромбоцитопения ($121 \times 10^9/\text{л}$). Выполнена операция спленоренального шунтирования бок в бок, проведена краевая интраоперационная биопсия печени (рис. 14).

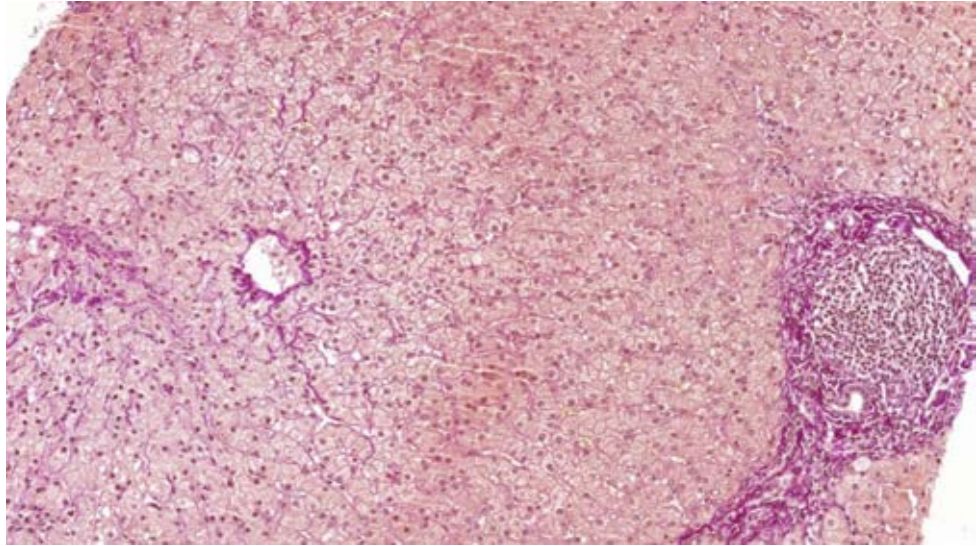


Рисунок 14 -Пункционная биопсия печени. Лимфоидный инфильтрат фолликулоподобной формы в портальном тракте. Перигепатоцеллюлярный фиброз вокруг центральной вены. Окраска по Ван-Гизон. Ув. 100.

На серийных срезах: портальные тракты умеренно фиброзированы, близко расположены, от многих отходят неполные септы, определяются 2 очень тонкие порто-портальные септы. В 50% портальных трактов определяются лимфоидные инфильтраты, фолликулоподобной формы. В центре некоторых инфильтратов определяются деформированные желчные протоки с набухшим, вакуолизированным эпителием. Пограничная пластинка сохранена. Гепатоциты обычных размеров и формы, цитоплазма их мелкозернистая, часть гепатоцитов с очень светлой цитоплазмой (косвенные признаки холестаза). Балочное строение сохранено. Заключение: В препаратах присутствуют признаки хронического перипортального гепатита низкой степени гистологической активности без учета склероза. Индекс гистологической степени активности по Knodell – 4 балла (I-A, II-B, III-C).

Плановая госпитализация в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в возрасте 12 лет, предъявлял жалобы на повышенную утомляемость, сниженный аппетит. Рост 152,5 см, масса тела 35 кг. ИМТ 15 кг/м², Z-score ИМТ (-1,49) – дефицит массы тела легкой степени. Кожные покровы физиологической окраски.

Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, с послеоперационным рубцом по срединной линии, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень не пальпируется, перкуторно выше края реберной дуги. Селезенка выступает из-под края левой реберной дуги на 3 см, плотная, безболезненная. При обследовании- уровень тромбоцитов $137 \times 10^9/\text{л}$; в б/х анализе крови- АЛТ/АСТ- 30/36,5 ед/л; коагулограмма- ПТИ 53%. Протеинограмма: общий белок 69 г/л. РНК HCV: $2,4 \times 10^4$ МЕ/мл. Учитывая отсутствие абсолютных противопоказаний, мальчику начат курс комбинированной противовирусной терапии. Терапевтические дозы: ПЕГ-ИНФ- $\alpha 2b$ в дозе $60 \text{ мкг}/\text{м}^2$ подкожно 1 раз в неделю (80 мкг), РБВ 15 мг/кг/сутки (600 мг/сутки). В связи с имеющейся тромбоцитопенией первые две инъекции составили $\frac{1}{2}$ от терапевтической дозировки (40 мкг), с последующим увеличением до $\frac{2}{3}$ от дозы (55 мкг). В дни введения ПЕГ-ИНФ- $\alpha 2b$ у ребенка отмечались явления гриппоподобного синдрома (подъем температуры до фебрильных цифр отмечался в течение первых 4 инъекций, мышечная и головная боль сохранялись на протяжении всего периода лечения), которые купировались приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. В связи с прогрессирующей на фоне терапии тромбоцитопенией ($116/100/97 \times 10^9/\text{л}$) доза ПЕГ-ИНФ- $\alpha 2b$ не была увеличена до терапевтической и составила 55 мкг п/к 1 раз в неделю. По результатам промежуточного контроля на 24 неделе ПВТ – РНК HCV не обнаружено, уровень печеночных трансаминаз в норме, но сохранялась тромбоцитопения до $82 \times 10^9/\text{л}$, с связи с чем доза ПЕГ-ИНФ- $\alpha 2b$ была оставлена 55 мкг п/к в течение всего периода лечения.

В возрасте 15 лет (8 месяцев после завершения терапии) проводилось контрольное обследование в гепатологическом центре по месту жительства. В клиническом анализе крови уровень тромбоцитов $149 \times 10^9/\text{л}$, в биохимическом анализе крови- АЛТ 21 ед/л, АСТ- 35 ед/л, ЩФ 68 ед/л, общий белок 68 г/л. РНК HCV не обнаружена. По данным эластографии печени: F1 по METAVIR. УЗИ органов брюшной полости: спленомегалия 148x51мм, расширение ствола селезеночной вены до 11-12 мм, диффузные изменения в печени. Катамнестическое

обследование через 16 месяцев после отмены терапии РНК HCV - не обнаружено, в ОАК- тромбоциты $143 \cdot 10^9/\text{л}$; в б/х анализе крови- АЛТ 18 ед/л, АСТ 27,5 ед/л.

В представленном клиническом случае у пациента до старта ПВТ имелась тромбоцитопения. Допустимый исходный уровень тромбоцитов должен быть $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$. У детей и подростков первое снижение дозы ПЕГ-ИНФ- $\alpha 2\text{b}$ производят до $40 \text{ мкг}/\text{м}^2/\text{нед}$ (2/3 от терапевтической дозы). Принимая во внимание возможное прогрессирование тромбоцитопении до критических значений ($< 70 \times 10^9/\text{л}$) у нашего пациента на фоне лечения, нами было принято решение введение $\frac{1}{2}$ дозы ПЕГ-ИНФ- $\alpha 2\text{b}$ от терапевтической.

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость введения в план обследования определение anti-HCV у детей, подвергшимся парентеральным вмешательствам в постнатальном периоде для своевременного выявления инфицирования HCV и своевременного назначения противовирусного лечения. При проведении ПВТ обязателен мониторинг значимых показателей и при необходимости индивидуальный контроль доз препаратов и терапия должна проводиться детям с отягощенным коморбидным фоном в персонифицированном режиме.

3.2 Характеристика полиморфизмов гена *IFNL3* у детей

3.2.1 Частота встречаемости полиморфизмов гена *IFNL3* у детей с хроническим вирусным гепатитом С

У 80 детей с ХГС I группы и 25 здоровых детей (неинфицированных HCV) до начала ПВТ (таблица 10) исследованы полиморфные локусы rs12979860 C>T и rs8099917 T>G гена *IFNL3*, а также определялись уровни sCD134, TNF- α , IL-1 α , IL-6, IP-10, АФП.

Таблица 10. Иммунологическая характеристика детей I группы с ХГС

Характеристики	Общая (n=80)	G1*, RF_2k/1b (n=48)	G2,3 (n=32)	Контрольная группа (n=25)
Мальчики/девочки, n	40/40	24/24	16/16	10/15
Длительность инфицирования, годы, Me [LQ; UQ]	7,95 [5,2;11,6]	9,25 [6,0;12,0]	7,5 [3,0;10,5]	-
rs12979860 (C>T)				
CC, n (%)	16 (20%)	8 (16,7%)	8 (25,0%)	12 (48,0%)
CT, n (%)	50 (62,5%)	30 (62,5%)	20 (62,5%)	11 (44,0%)
TT, n (%)	14 (17,5%)	10 (20,8)	4 (12,5%)	2 (8,0%)
rs8099917 (T>G)				
TT, n (%)	39 (48,75%)	22 (45,8%)	17 (53,1%)	16 (64,0%)
TG, n (%)	39 (48,75%)	25 (52,1%)	14 (43,8%)	8 (32,0%)
GG, n (%)	2 (2,5%)	1 (2,1)	1 (3,1%)	1 (4,0%)
sCD134, pg/ml, Me [LQ; UQ]	355,1 [1,98;820,9]	342,65 [1,98;852,3]	407,43 [6,39;774,7]	1,76 [1,68;1,9]
TNF- α , pg/ml, Me [LQ; UQ]	0,78 [0,38;45,5]	0,69 [0,44;1,77]	0,9 [0,4;101,9]	2,29 [2,27;2,31]
IL-1, pg/ml, Me [LQ; UQ]	0,39 [0,34;3,56]	0,37 [0,33;1,67]	1,58 [0,34;3,9]	1,95 [1,94;1,968]
IL-6, pg/ml, Me [LQ; UQ]	0,54 [0,47;2,63]	0,51 [0,47;2,54]	0,62 [0,5;4,1]	3,30 [2,8;3,6]
IP-10, pg/ml, Me [LQ; UQ]	221,8 [144,1;367]	215,4 [146,4;291]	249,9 [125,3;390,6]	165,7 [162,7;171,5]
АФП, ME/ml, Me [LQ; UQ]	3,84 [1,66;7,52]	4,36 [1,69;8,25]	2,87 [1,6;6,1]	1,35 [0,7;3,12]

*G – генотип HCV

В зависимости от генотипа HCV обследованную группу (n=80) детей разделили на 2 подгруппы: с генотипом 1, RF_2k/1b – 48 детей и с генотипами 2,3 – 32 ребенка. Обе подгруппы были сопоставимы по полу, возрасту. Медиана

возраста в общей группе составила 9,2 [6,0;12,0] лет, у пациентов с генотипом 1, RF_2k/1b - 9,5 [6,0;12,3] лет, с генотипами 2,3 – 9,25 [5,95;12,4] лет. Длительность инфицирования ХГС в общем 7,95 [5,2;11,6] лет, у пациентов, инфицированных генотипом 1, RF_2k/1b - 9,25 [6,0;12,0] лет, а у детей с генотипами 2,3 – 7,5 [3,0;10,0] лет.

У детей с ХГС исследованы аллельные вариации гена *IFNL3* в локусах rs12979860 (C>T) и rs8099917(T>G) (рис. 15)

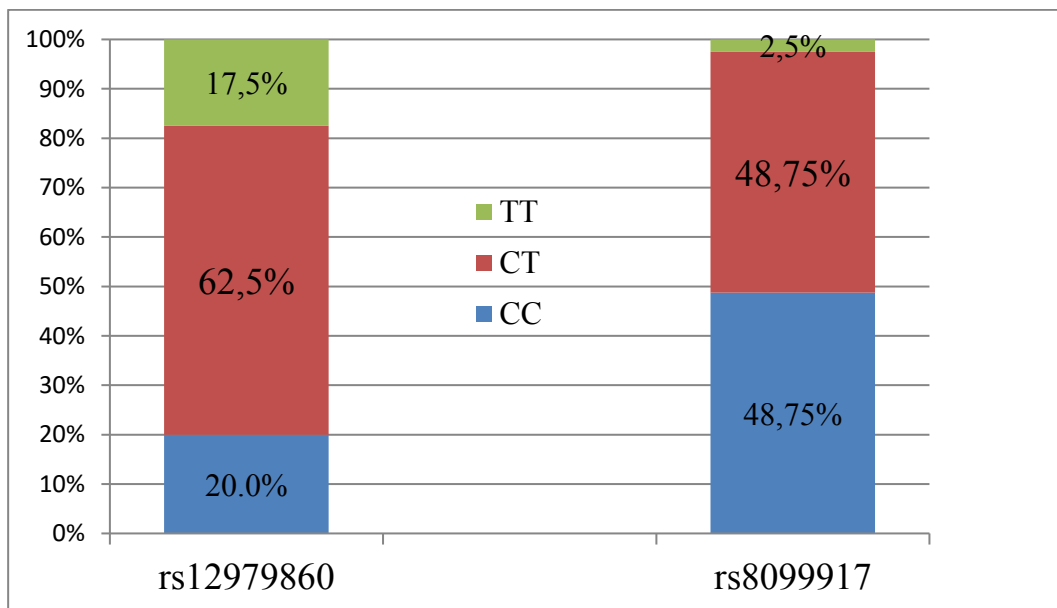


Рисунок 15– Частота аллельных вариаций гена *IFNL3* в локусах rs12979860 (C>T) и rs8099917(T>G)

В локусе rs12979860 C>T гомозигота CC выявлена у 16 детей (20%), гетерозигота CT – у 50 пациентов (62,5%), гомозигота TT у 14 детей (17,5%). В локусе rs 8099917 T>G генотипы TT и TG обнаружены у одинакового количества пациентов – у 39 (48,75%), а генотип GG – лишь у 2 детей (2,5%).

При изучении частоты встречаемости полиморфного маркера rs12979860 и rs8099917 гена *IFNL3* у детей с ХГС и в контрольной группе (здоровые дети, n=25) были получены следующие результаты (табл. 11).

Таблица 11 - Распределение частот аллелей и генотипов гена *IFNL3* у детей с ХГС и в контрольной группе

Аллели, генотипы	Частоты аллелей и генотипов		OR [95% CI]	p
	Дети с ХГС (n=80)	Контрольная группа (n=25)		
	rs12979860 C>T гена <i>IFNL3</i>			
Аллель С	0,464	0,700	0,37 (0,18-0,78)	<0,05
Аллель Т	0,536	0,300	2,69(1,28-5,65)	<0,05
Генотип С/С	0,119	0,480	0,15(0,04-0,50)	<0,05
Генотип С/Т	0,667	0,440	2,55(0,92-7,04)	<0,05
Генотип Т/Т	0,214	0,080	3,14(0,62-15,88)	<0,05
	rs 8099917 T>G гена <i>IFNL3</i>			
Аллель Т	0,702	0,800	0,59 (0,26-1,36)	>0,05
Аллель G	0,298	0,200	1,69(0,73-3,91)	>0,05
Генотип Т/Т	0,452	0,640	0,46(0,17-1,29)	>0,05
Генотип Т/G	0,500	0,320	2,13(0,75-5,98)	>0,05
Генотип G/G	0,048	0,040	1,20(0,10-3,95)	>0,05

Как видно из таблицы, у детей с ХГС выявлялась большая частота встречаемости аллеля Т локуса rs12979860 C>T гена *IFNL3* (OR=2,69, p=<0,05) как при гомозиготном Т/Т, так и при гетерозиготном С/Т носительстве генотипа, что даёт основание рассматривать его в качестве прогностического маркера, ассоциированного с риском развития ХГС. Напротив, у здоровых детей чаще обнаруживалось носительство аллеля С (OR=0,37, p<0,05) и генотипа С/С. У здоровых детей в локусе rs12979860 C>T гена *IFNL3* наиболее часто встречается гомозиготный вариант СС – у 12 (48%) пациентов, аллель СТ у 11 (44%) детей и

вариант ТТ у 2 (8%) детей (табл. 10). Нельзя исключить, что носительство этого аллеля является протективным в отношении не инфицирования ХГС. При анализе частоты встречаемости полиморфного маркера rs8099917 Т>G гена *IFNL3* в частоте встречаемости у здоровых детей и больных ХГС различий не выявлено, ни при гомо-, ни при гетерозиготных генотипах.

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что наибольшее прогностическое значение полиморфизма гена *IFNL3* подтверждается у пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV. В таблице 12 проведено сравнение распределения частот у детей с генотипом 1, RF_2k/1b ХГС и у детей контрольной группы.

Таблица 12 - Частота полиморфизмов гена *IFNL3* у детей с генотипом 1, RF_2k/1b HCV и у детей контрольной группы

Генотипы и аллели	Дети с ХГС (n=48)		Контрольная группа (n=25)		χ^2	P	OR (95% CI)
	Абс.	Частота	Абс.	Частота			
rs12979860 C>T гена <i>IFNL3</i>							
C/C	8	0,167	12	0,480	7,40	0,01	0,22 (0,07-0,65)
C/T	30	0,625	11	0,440			2,12 (0,79-5,67)
T/T	10	0,208	2	0,080			3,03 (0,61-15,08)
rs8099917 T>G гена <i>IFNL3</i>							
T/T	22	0,458	16	0,640	2,73	0,26	0,48 (0,18-1,29)
T/G	25	0,521	8	0,320			2,31 (0,84-6,36)
G/G	1	0,021	1	0,040			0,51 (0,03-8,53)

Анализ частоты встречаемости гомозиготного генотипа СС локуса rs12979860 С>Т гена *IFNL3* позволил установить, что чаще эта аллель регистрировалась у детей контрольной группы, неинфицированных HCV, а гомозиготный вариант ТТ локуса rs12979860 С>Т гена *IFNL3* достоверно чаще регистрировался у пациентов с генотипом 1 HCV ($p=0,01$). Исследование полиморфного варианта rs8099917 Т>G гена *IFNL3* у детей с ХГС и у здоровых детей не выявило различий в отношении распределения аллелей ($p=0,26$)

Аналогичное сравнение проведено между пациентами с генотипами 2,3 ХГС и детьми, неинфицированными HCV (табл. 13).

Таблица 13 - Частота полиморфизмов гена *IFNL3* у детей с генотипами 2,3 HCV и у детей контрольной группы

Генотипы и аллели	Дети с ХГС (n=32)		Контрольная группа (n=25)		χ^2	p	OR (95% CI)
	Абс.	Частота	Абс.	Частота			
rs12979860 С>Т гена <i>IFNL3</i>							
С/С	8	0,250	12	0,480	3,27	0,2	0,36 (0,12-1,11)
С/Т	20	0,625	11	0,440			2,12 (0,73-6,16)
Т/Т	4	0,125	2	0,080			1,64 (0,28-9,79)
rs8099917 Т>G гена <i>IFNL3</i>							
Т/Т	17	0,531	16	0,640	0,4	0,53	0,68 (0,23-2,01)
Т/G	14	0,438	8	0,320			1,53 (0,51-4,62)
G/G	1	0,031	1	0,040			0,8 (0,05-13,47)

При анализе частоты встречаемости гомозиготного генотипа СС и ТТ сайта rs12979860 С>Т гена *IFNL3* у детей с генотипами 2,3 HCV достоверно значимой разницы по сравнению с группой контроля не получено ($p=0,2$). При анализе

частоты носительства полиморфных вариантов сайта rs8099917 T>G гена *IFNL3* также не выявлено различий в отношении распределения аллелей ($p=0,53$).

В таблице 14 представлены результаты сравнения полиморфизмов гена *IFNL3* между детьми с различными генотипами вируса.

Таблица 14 - Частота полиморфизмов гена *IFNL3* у детей с генотипами 1, RF_2k/1b и генотипами 2,3 HCV

Генотипы и аллели	Дети с G1*, RF_2k/1b (n=48)		Дети с G 2,3 (n=32)		χ^2	p	OR (95% CI)
	Абс.	Частота	Абс.	Частота			
rs12979860 C>T гена <i>IFNL3</i>							
C/C	8	0,167	8	0,250	1,43	0,49	0,6 (0,2-1,81)
C/T	30	0,625	20	0,625			1,0 (0,4-2,52)
T/T	10	0,208	4	0,125			1,84 (0,52-6,48)
rs8099917 T>G гена <i>IFNL3</i>							
T/T	22	0,458	17	0,531	0,57	0,75	0,75 (0,3-1,83)
T/G	25	0,521	14	0,438			1,4 (0,57-3,43)
G/G	1	0,021	1	0,031			0,66 (0,04-10,94)

* G – генотип HCV

Как видно из таблицы, частота обнаружения гомозиготного генотипа CC и TT сайта rs12979860 C>T гена *IFNL3* у детей в зависимости от генотипа HCV без статистически значимой разницы ($p=0,49$). При анализе носительства полиморфных вариантов сайта rs8099917 T>G гена *IFNL3* также не выявлено различий в отношении распределения аллелей ($p=0,75$).

3.2.2 Прогностическая значимость полиморфизмов гена *IFNL3* для оценки эффективности ПТВ хронического вирусного гепатита С у детей

Все пациенты (n=80) в зависимости от эффекта лечения разделены на 2 группы: группа детей, достигших УВО (52 ребенка - 65%) и группа детей, не ответивших (НО, 28 детей -35%) на ПТВ. В нашем исследовании установлены статистически значимые различия во встречаемости аллельных вариаций гена *IFNL3* в локусе rs12979860 C>T в зависимости от эффективности ПТВ (рисунок 16).

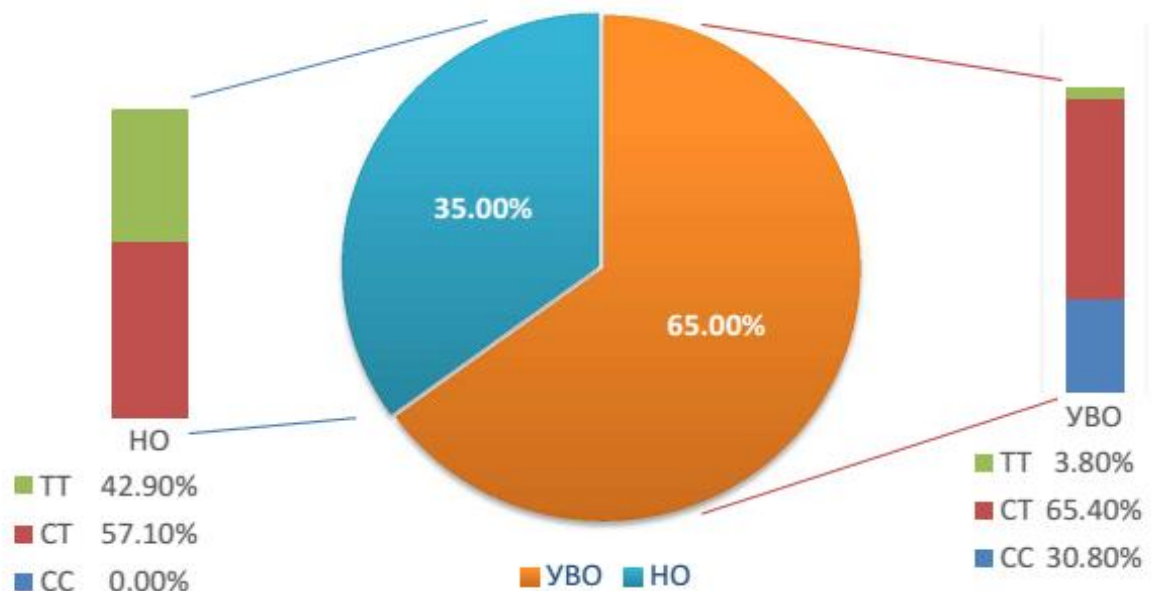


Рисунок 16 – Частота полиморфизмов гена *IFNL3* в локусе rs12979860 C>T в зависимости от эффекта ПТВ

В группе детей с УВО (n=52) аллельная вариация СС выявлена у 30,8% детей, а в группе НО аллель СС не определена ни у одного ребенка (p<0,001). Гетерозиготный вариант СТ обнаружен у 65,4% пациентов с УВО и у 57,1% детей без эффекта от ПТВ (p=0,1). Гомозиготная аллель ТТ выявлена у 3,8% детей с УВО 42,9% пациентов группы НО (p<0,001).

Аналогичный анализ проведен для сайта rs8099917 T>G (рис. 17).

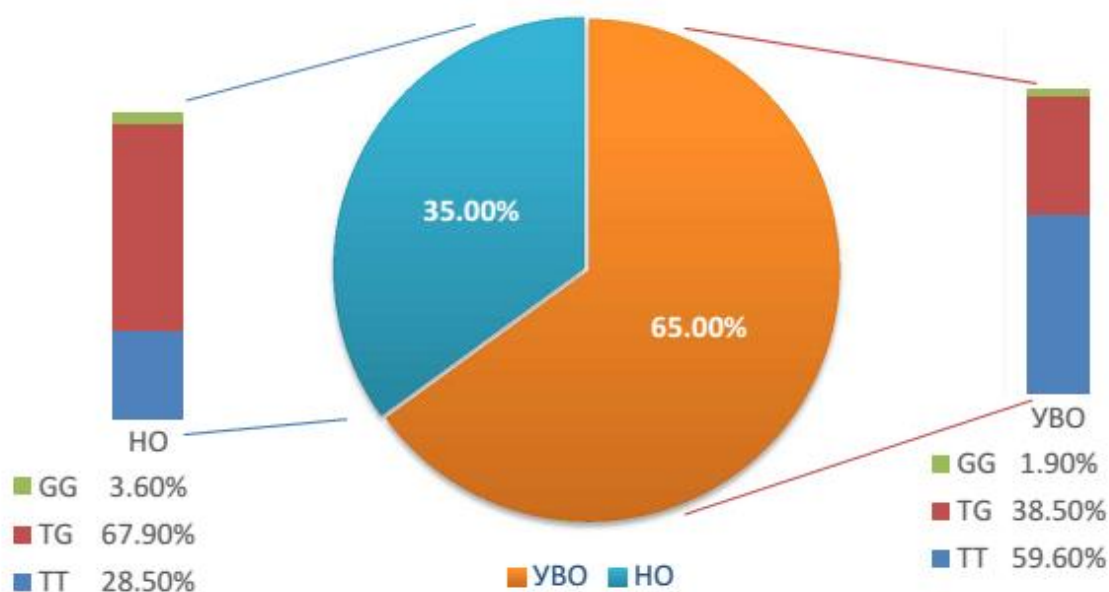


Рисунок 17 – Частота полиморфизмов гена *IFNL3* в локусе rs8099917 T>G в зависимости от эффекта ПВТ

Получены статистически значимые различия у детей в зависимости от ответа на ПВТ и для аллельных вариаций гена *IFNL3* в локусе rs8099917 T>G. В группе детей с УВО (n=52) генотип ТТ обнаружен у 59,6% детей и у 28,5% пациентов группы НО (p <0,001). Гетерозиготный вариант ТG определен у 38,5% пациентов с ответом на ПВТ и у 67,9% детей без ответа на лечение (p <0,001). Гомозиготный аллель GG выявлен у 1,9% детей с УВО и 3,6% пациентов группы НО (p=0,3).

Для пациентов, инфицированных генотипом 1 и RF_2k/1b HCV, характерны статистически значимые различия во встречаемости полиморфных вариантов гена *IFNL3* (таблица 15).

Таблица 15 – Эффективность ПВТ у детей с генотипом 1, RF_2k/1b в зависимости от полиморфизмов гена *IFNL3*

Дети с G 1, RF_2k/1b (n=48)	С УВО (n=23)		Без УВО (n=25)		p
	Абс.	Частота (%)	Абс.	Частота (%)	
локус rs12979860 C>T гена <i>IFNL3</i>					
C/C	8	34,8%*	0	0	< 0,001
C/T	15	65,2%	15	60,0%	>0,05
T/T	0	0	10	40,0%*	< 0,001
локус rs8099917 T>G гена <i>IFNL3</i>					
T/T	15	65,2%*	7	28,0%	<0,05
T/G	8	34,8%	17	68,0%*	<0,05
G/G	0	0	1	4,0%	-

Аллельный вариант CC встречался достоверно чаще у пациентов с УВО, чем у больных с НО (p< 0,001). Аллельный вариант TT по локусу rs8099917 T>G также чаще регистрировался у пациентов с УВО, чем с НО (65,2% vs 28,0%, p= 0,005). Аллель G выявлена только у пациента с НО (34,8% vs 68%, p= 0,002).

Аналогичный анализ проведен у детей с генотипом 2,3(табл. 16).

Таблица 16- Эффективность ПВТ у детей с генотипами 2,3 HCV в зависимости от полиморфизмов гена *IFNL3*

Дети с G2, 3 (n=32)	С УВО (n=29)		Без УВО (n=3)	
	Абс.	Частота (%)	Абс.	Частота (%)
локус rs12979860 C>T гена <i>IFNL3</i>				
C/C	7	24%*	0	0
C/T	20	69%*	1	33,3%
T/T	2	7%	2	66,7%
локус rs8099917 T>G гена <i>IFNL3</i>				
T/T	16	55,2%*	1	34,3%
T/G	12	41,4%	2	66,7%
G/G	1	3,4%	0	

* различия достигли статистически значимого уровня

У детей, инфицированных генотипами 2,3, выявлены статистически значимые различия во встречаемости генотипа СС по локусу rs12979860 гена *IFNL3*. Этот аллельный вариант обнаружен только у пациентов с УВО ($p < 0,001$). Аллельный вариант СТ при данных генотипах регистрировался чаще у детей с положительным эффектом на терапию (69% , $p < 0,001$), а аллель ТТ по локусу rs12979860 выявлена одинаково и у детей с УВО, и с НО. В локусе rs8099917 наличие генотипа ТТ обнаружено у 16 детей с УВО и у 1 ребенка без эффекта; аллельная вариация TG зарегистрирована у 12 (41,4%) детей с положительным эффектом от ПВТ и у 2 детей (66,7%) – без эффекта. Гомозиготная аллель GG обнаружена только у 1 ребенка с УВО.

При анализе однонуклеотидных замен в локусах rs12979860 С>Т и rs8099917 Т>G гена *IFNL3* получены статистически значимые сочетания аллельных пар СС и ТТ у лиц, достигших УВО (табл. 17).

Таблица 17 –Сочетания различных аллельных вариаций локусов гена *IFNL3* в зависимости от ответа на ПВТ

rs12979860 С>Т	rs8099917 Т>G	УВО, %	НО, %	p
СС	ТТ	28,9%*	0	<0,001
	TG	1,9%**	0	
	GG	0**	0	
СТ	ТТ	28,9%*	10,7%	<0,001
	TG	36,5%	46,4%	0,1
	GG	0**	0	
ТТ	ТТ	1,9%**	17,9%	
	TG	0	21,4%*	<0,001
	GG	1,9%**	3,6%	
Итого: 80		52	28	

* различия достигли статистически значимого уровня

**сравнение не проводилось вследствие отсутствия данных или недостаточного количества выборок

На основании полученных результатов можно предположить, что наличие аллеля С в локусе rs12979860 С>Т гена *IFNL3* является предиктором благоприятного исхода терапии у детей с ХГС.

3.3 Состояние цитокинового статуса у детей

Принципиально важным следует считать поиск иммунологических маркёров, характеризующих экспрессию гена *IFNL3* у детей с ХГС. Нами изучена концентрация провоспалительных цитокинов sCD134, TNF- α , IL-1 α , IL-6, IP-10 у детей с ХГС (табл. 18).

Таблица 18 - Содержание цитокинов при различных полиморфных вариантах гена *IFNL3* у детей с ХГС, (pg/mL) Me [LQ; UQ]

rs12979860 C>T гена <i>IFNL3</i>					
Генотипы	sCD134	TNF α	IL-1	IL-6	IP-10
1. C/C+C/T	384,9 [1,9;821]	0,8 [0,38;47]	0,69 [0,34;3,7]	0,55 [0,47;2,9]	206,1 [143,7;365]
2. T/T	35,8 [1,8;342,8]	0,64 [0,4;1,1]	0,34 [0,33;0,36]	0,52 [0,49;0,56]	284,1 [221;396,9]
p ₁₋₂	0,1	0,5	0,03	0,4	0,3
rs8099917 T>G гена <i>IFNL3</i>					
1. T/T	410,2 [5,3;1292,5]	1,45 [0,5;260]	1,04 [0,34;4,0]	0,55 [0,49;4,3]	240,2 [177,9;375]
2. G/G+T/G	206 [1,88;429]	0,55 [0,34;1,6]	0,37 [0,32;2,85]	0,52 [0,46;1,3]	198,5 [118,8;365]
p ₁₋₂	0,02	0,01	0,2	0,2	0,2

У детей с ХГС при полиморфном вариантах G/G и T/G rs 8099917 гена *IFNL3* отмечены более низкие уровни sCD134 и TNF α , нежели в группе детей с T/T генотипом. При полиморфном варианте T/T rs1299860 C>T выявлено более низкое содержание IL-1, чем при C/C+C/T. Других изменений концентраций цитокинов не обнаружено.

В таблице 19 представлены сравнительные данные показателей цитокинового статуса у детей в зависимости от достижения эффекта ПВТ.

Таблица 19 -Уровень цитокинов в сыворотке у детей с ХГС в зависимости от эффекта ПВТ, (pg/ml) Ме [LQ; UQ]

Дети с ХГС	sCD134	TNF- α	IL-1	IL-6	IP-10
1. УВО (n=52)	396,4 [1,98; 1190]	0,9 [0,4;101]	1,01 [0,34;3,7]	0,56 [0,47;4,5]	206,1 [129,7;369]
2. НО (n=28)	206 [1,91; 425,9]	0,57 [0,38;1,13]	0,36 [0,33;1,6]	0,5 [0,47;0,68]	252,0 [171,4;315]
P ₁₋₂	p = 0,2	p = 0,2	p = 0,1	p = 0,07	p = 0,5

Статистически значимых различий уровня цитокинов в сравниваемых группах не получено, что свидетельствует об отсутствии протективного действия указанных цитокинов на достижении эффекта.

При сравнении показателей уровня цитокинов в зависимости от генотипа HCV также не получено статистически значимых различий (табл. 20)

Таблица 20- Уровень цитокинов в сыворотке у детей с ХГС в зависимости от генотипа HCV, (pg/ml) Ме [LQ; UQ]

Дети с ХГС	sCD134	TNF- α	IL-1	IL-6	IP-10
1. G1*, RF_2k/1b (n=48)	342,6 [1,98; 852]	0,7 [0,4;1,8]	0,37 [0,3;1,67]	0,51 [0,47;2,5]	215,4 [146,4;291]
2. G 2,3 (n=32)	407,4 [6,4;774,8]	0,9 [0,4;101,9]	1,6 [0,34;3,9]	0,62 [0,51;4,1]	249,9 [125,3;391]
P ₁₋₂	p = 0,4	p = 0,5	p = 0,2	p = 0,1	p = 0,6

* G – генотип HCV.

Таким образом, в нашем исследовании не выявлено влияния уровня различных цитокинов на эффективность ПВТ.

У больных острыми или хроническими гепатитами без признаков ГЦК, описано, что может повышаться уровень альфа фетопротеина, обусловленный повышением патологической регенераторной активности печени [1,22]. При хронических вирусных гепатитах выявлена прямая корреляция между степенью фиброза в печени и уровнем АФП [1]. Нами был исследован уровень у детей при разной длительности инфицирования (более 10 лет или менее 10 лет), не показал статистически значимой разницы (таблица 21).

Таблица 21 -Уровень АФП у детей с разным периодом инфицирования, (МЕ/мл), Me [LQ; UQ]

Группы	АФП
>10 лет инфицирования (n=25)	5,35 [2,3;13,9]
<10 лет инфицирования (n=33)	2,87 [1,6;6,07]
	p= 0,09

Исследование уровня АФП у детей с различной длительностью инфицирования ХГС не выявил статистически значимых различий. Однако, при более длительном сроке заболевания уровень АФП увеличен в 2 раза.

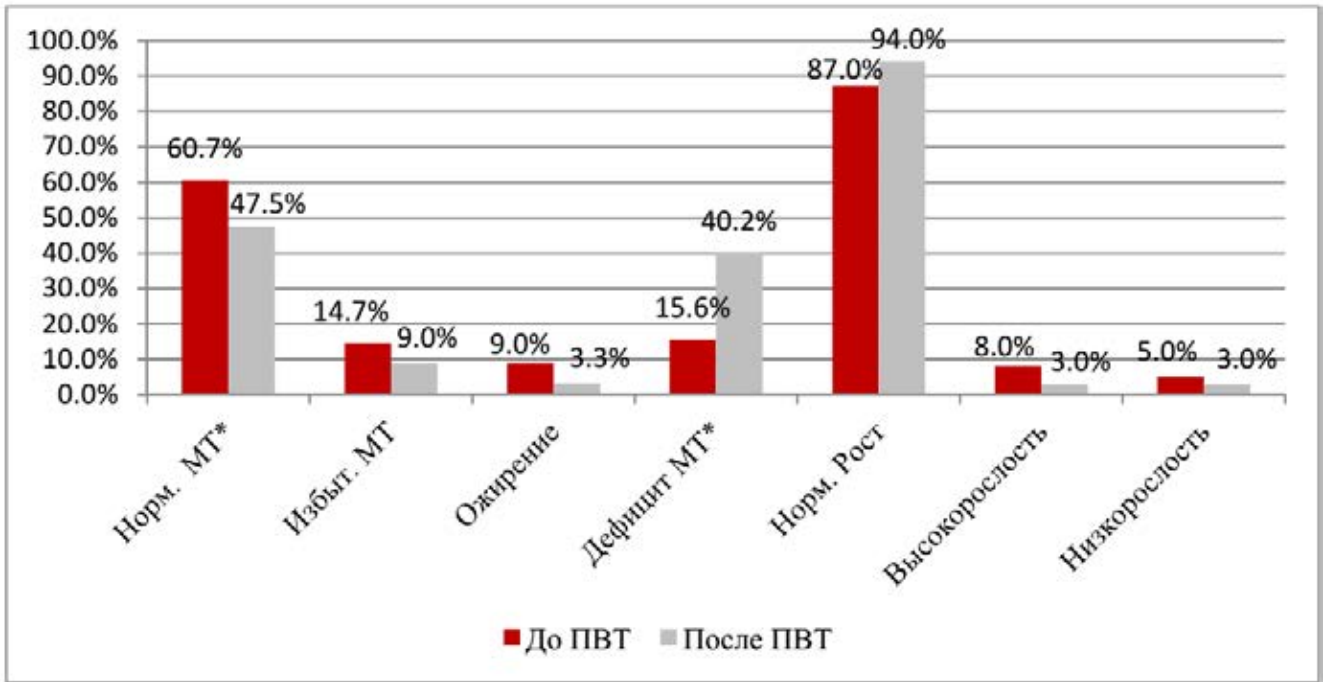
3.4 Оценка нутритивного статуса на фоне ПВТ у детей с хроническим вирусным гепатитом С

3.4.1 Динамика антропометрических показателей у детей на фоне ПВТ

Для своевременной коррекции возникающего дефицита МТ или задержки физического развития целесообразно изучение динамики показателей пищевого статуса, включающая в себя мониторинг антропометрии, композиционного состава тела и основного обмена. Оценку соответствия антропометрических данных индивидуальным границам нормы у детей проводят с использованием критериев, рекомендованных ВОЗ для детей [143]. При хронических заболеваниях печени выявляются нарушения пищевого статуса с развитием недостаточности питания той или иной степени [26].

Все дети в период лечения получали физиологически полноценный для возраста рацион, разработанный в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (приложение, таблицы 1,2,3). Диета включала технологии механического, термического, химического щажения, с исключением жирных, жареных, копченых, острых, соленых, маринованных блюд, пряностей, тугоплавких животных жиров и газированных напитков; пища подается в теплом виде 5-6 раз в сутки. Все рекомендации основаны на нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для детей и подростков РФ (МР 2.3.1.2432-08) [18].

С целью реализации поставленных задач нами проведен анализ антропометрических показателей у детей I группы на фоне проводимой комбинированной ПВТ (рис.18).



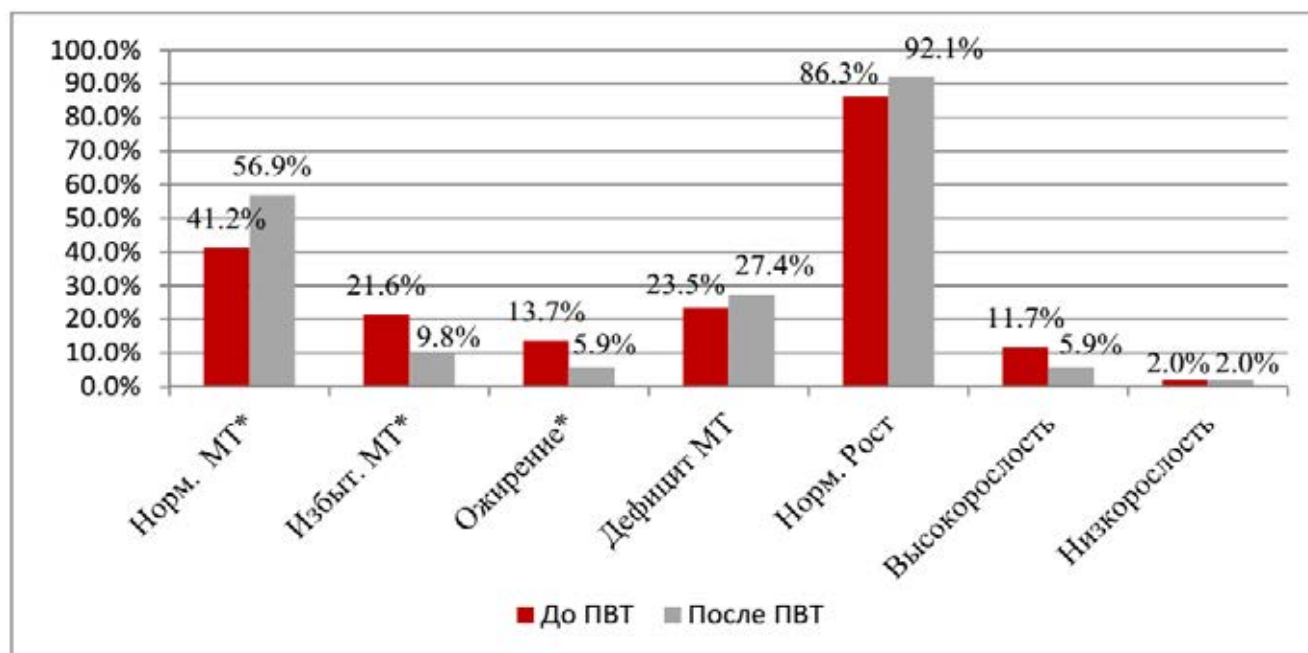
* различия достигли статистически значимого уровня

Рисунок 18 –Динамика антропометрических показателей детей I группы на фоне ПВТ

Нормальные показатели роста выявлены у 106 (86,8%) детей, высокорослость у 10 (8,1%), низкорослость диагностирована у 6 (4,9%) детей. После завершения лечения (через 48 недель) нормальные показатели роста, высокорослость и низкорослость зарегистрированы у 114, 4 и 4 детей (93,4%, 3,3% и 3,3%) соответственно

При анализе показателей МТ обнаружено, что в I группе на момент завершения ПВТ отмечено достоверно значимое уменьшение количества детей с нормальной МТ (74 ребенка - 60,7%, стало 58 детей - 47,5%, $p=0,04$) и увеличение количества детей с дефицитом МТ (19 детей - 15,6%, стало 49 - 40,2%, $p=0,0001$).

Проведен анализ антропометрических показателей у детей II группы на фоне проводимой монотерапии ИФН- α 2а (рис.19).



* различия достигли статистически значимого уровня

Рисунок 19–Динамика антропометрических показателей детей II группы на фоне ПВТ

Как видно из рисунка, нормальные показатели Z-score роста выявлены у 44 (86,3%) на старте и у 47 (92,1%) детей на момент окончания ПВТ. Высокорослость зарегистрирована у 6 (11,7%) детей на старте, у 3 (5,9%) детей при завершении терапии, что свидетельствует о торможении роста. Показатели низкорослости не изменились – лишь у 1 (2%) ребенка до и после терапии.

При анализе показателей МТ во II группе выявлено увеличение количества детей с нормальной МТ до ПВТ - 21 (41,2%) ребенок, после ПВТ– 29 (56,9%) детей, $p=0,01$. Эти изменения произошли за счет достоверно значимого уменьшения количества детей с избыточной МТ до ПВТ – у 11 (21,6%), после – у 5 (9,8%) детей, $p=0,01$ и с ожирением (до – у 7 (13,7%), после – у 3 (5,9%), $p=0,04$). Количество детей с дефицитом МТ практически не изменился: до – у 12 (23,5%), после – у 14 (27,4%), $p=0,3$.

В I группе пациентов исходно дефицит МТ выявлен у 19 (15,6%) детей. При этом у 13 (68,4%) детей имела недостаточность питания легкой степени (Z-score ИМТ от -1 до -1,99), у 5 (26,3%) пациентов - умеренной степени (Z-score ИМТ от -2 до -2,99), у 1 ребенка (мальчик)- недостаточность питания тяжелой степени (Z-

score ИМТ ≥ 3). На момент завершения лечения у 5 (26,4%) детей – недостаточность питания легкой степени, у 10 (52,6%) детей - умеренной и у 4 (21%) тяжелой степени. Различия достигли статистически значимого уровня во всех случаях: уменьшилось количество детей с недостаточностью питания легкой степени (68,4% vs 26,4, $p < 0,001$), увеличилось количество детей с дефицитом МТ умеренной степени (26,3 % vs 52,6%, $p = 0,01$) и дефицитом МТ тяжелой степени (5,3% vs 21%, $p = 0,009$), что свидетельствует о неблагоприятном воздействии ПВТ, которое должно рассматриваться как побочный эффект и требует наблюдения и коррекции диетотерапии (анализ пищевого статуса с оценкой фактического питания, композиционного состава тела, определение основного обмена).

Проведено сравнение расчетных показателей Z-score ИМТ и Z-score роста в зависимости от генотипа HCV в I и II группах (табл. 20).

Таблица 20 - Z-score ИМТ и Z-score роста детей I группы на старте в зависимости от генотипа HCV, Me [LQ; UQ]

Генотип	Z-score ИМТ		Z-score роста	
	До ПВТ	После ПВТ	До ПВТ	После ПВТ
G1*, RF2k/1b (n=73)	0,11 [-0,65;1,09]	-0,8 [-1,5;0,1]	0,59 [-0,55;1,2]	0,21 [-0,52;0,93]
G2,3 (n=49)	0,34 [-0,3;0,85]	-0,7 [-1,37;0,1]	0,61 [0,02;1,31]	0,29 [-0,17;0,93]
p	0,7	0,72	0,7	0,3

*G- генотип HCV

В нашем исследовании мы не получили статистически значимых различий динамики расчетных показателей и роста при назначении 24-недельного или 48-недельного курса (т.е. в зависимости от генотипа HCV) комбинированной ПВТ. Таким образом, динамика антропометрических показателей не зависит от длительности ПВТ. Также не получено статистически различий исследуемых показателей при инфицировании различными генотипами HCV у пациентов II группы (табл. 21).

Таблица 21 - Z-score ИМТ и Z-score роста детей II группы в зависимости от генотипа HCV, Me [LQ; UQ]

Генотип	Z-score ИМТ		Z-score роста	
	До ПВТ	После ПВТ	До ПВТ	После ПВТ
G1* (n=25)	0,08 [-0,83;1,13]	0,18 [-1,06;0,53]	0,8 [-0,72;1,53]	1,0 [0,04;1,38]
G2,3 (n=26)	0,64 [-0,1;1,59]	0,5 [0,11;0,9]	0,67 [-0,19;1,5]	1,0 [0,2;1,4]
p	0,39	0,1	0,76	0,6

*G- генотип HCV

У детей II группы также не получено статистически значимых различий Z-score ИМТ и роста в зависимости от генотипа HCV при длительности ПВТ 48 недель.

Анализ изменения медианы роста в процессе лечения (рис.20) показал статистически значимое увеличение абсолютных значений длины тела в обеих группах, соответствующее физиологической динамике роста детей. Известно, что у детей в возрасте 1-15 лет нормальная прибавка роста должна быть не менее 4 см в год [20].

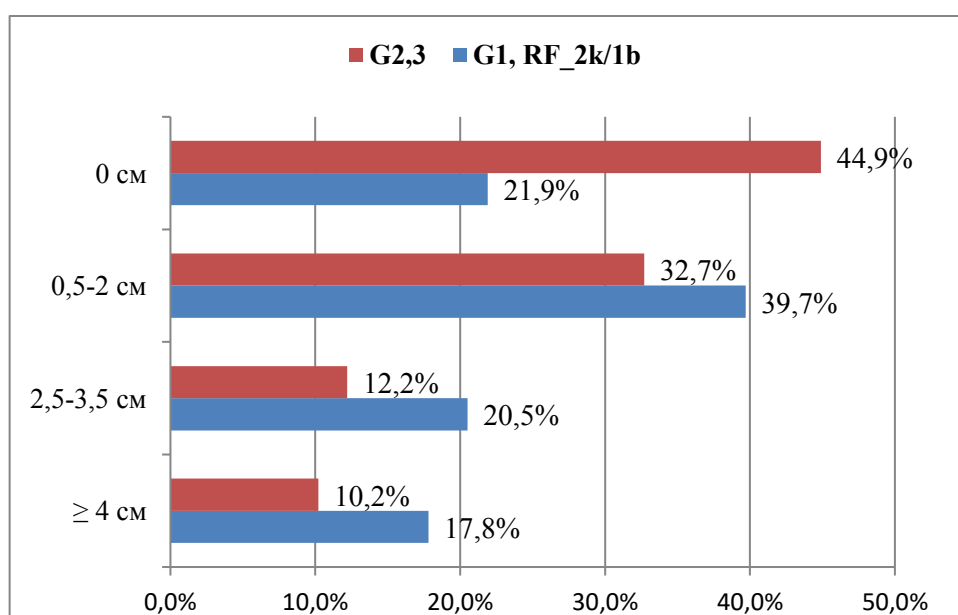


Рисунок 20 –Динамика роста у детей I группы (n=122) в зависимости от длительности ПВТ

В нашем исследовании медиана прибавки роста у детей I группы за период 48- недельного курса ПВТ составила + 1,5 [0,5; 3] см, а у детей с 24-недельным курсом ПВТ прибавка + 0,5 [0;2]см, т.е. абсолютная скорость роста замедляется. Учитывая такую значительную разницу в прибавке роста, отдельно просмотрена скорость роста за 24 недели, которая составила 0,5 [0;2,0] см. Увеличение роста за год (пациенты с G1) ≥ 4 см выявлена лишь у 13 (17,8%) детей, 2,5-3,5 см – у 15 (20,5%) детей, 0,5-2 см – у 29 (39,7%) пациентов и у 16 (21,9%) не было динамики роста. Увеличение длины тела за 24 недели терапии (дети с G2,3 HCV) равная или больше 4 см отмечена у 5 (10,2%) детей, 2,5-3,5 см – у 6 (12,2%), 0,5-2 см - у 16 (32,7%) пациентов и у 22 (44,9%) детей не было прибавки роста. У детей II группы скорость роста за период лечения (48 недель) составила + 4,0 [2,0;5,0] см, т.е. в пределах нормы. Прибавка длины тела за год >4 см выявлена у 27 (53%) детей, 2,5-3,5 см – у 7 (13,7%) детей, 0,5-2 см – у 17 (33,3%) пациентов. Сравнение динамики антропометрических показателей детей обеих групп до и после терапии представлена в таблице 22.

Таблица 22 - Антропометрические показатели обеих групп, Me [LQ; UQ]

Показатели	I группа n=122			II группа n=51		
	До	После	p	До	После	p
Рост, см	138,5 [120;161]	140 [123;164]	<0,001*	127 [109;149]	130 [111;152]	<0,001*
МТ, кг	32 [22,6;49,5]	30 [21,5;48,3]	<0,001*	25,8 [17,8;46]	25 [18,4;47]	0,002*
Z-score ИМТ	0,23 [-0,58;0,92]	-0,78 [-1,42;0,1]	<0,001*	0,4 [-0,83;1,17]	0,37 [-1;0,8]	0,15
Z-score роста	0,59 [-0,3;1,24]	0,23 [-0,5;0,93]	<0,001*	0,78 [-0,65;1,53]	1,0 [0,13;1,4]	0,39

* различия достигли статистически значимого уровня

У детей I группы, несмотря на прибавку роста, отмечалось статистически значимое снижение Z-score роста, что свидетельствует о негативном влиянии комбинированной ПВТ на длину тела. Также отмечалось статистически значимое

уменьшение МТ и и Z-score ИМТ, что подтверждает неблагоприятное воздействие ПВТ на МТ детей. Во II группе такой тенденции не выявлено, наоборот, отмечено повышение индекса рост/возраст (0,78 vs 1,0, p=0,39). Динамический контроль МТ выявил снижение абсолютных значений МТ. Различия Z-score ИМТ у детей на монотерапии ИФН α -2a статистически не значимы. Катамнестическое обследование проведено через 48 недель после окончания лечения. В зависимости от генотипа были проанализированы показатели Z-score ИМТ и Z-score роста внутри I группы (табл. 23).

Таблица 23- Z-score ИМТ и Z-score роста детей I группы через 48 недель после отмены ПВТ, Me [LQ; UQ]

Параметры	G1*, RF2k/1b (n=73)	G2,3 (n=49)	p
Z-score ИМТ	0,5 [-0, 5;1,6]	-0,23 [-0,8;0,4]	0,08
Z-score роста	0,3 [-0,3;0,98]	0,3 [-0,22;0,8]	0,07

*G- генотип HCV

Анализ данных не обнаружил статистически значимой различий между расчетными показателями Z-score ИМТ и Z-score роста (p = 0,08 и 0,07) в зависимости от генотипа HCV, что свидетельствует об отсутствии влияния длительности ПВТ на антропометрические показатели. Поэтому мы объединили всех детей и сравнили средние значения Z-score ИМТ и Z-score роста на момент окончания лечения и через 48 недель после завершения ПВТ (табл. 24).

Таблица 24- Динамика антропометрических показателей у детей I группы через 48 недель ПВТ, Me [LQ; UQ]

Показатель	Окончание ПВТ	48 недель после отмены ПВТ	P
Рост, см	140 [123;164]	150 [137;156,5]	<0,001*
МТ, кг	30 [21,5;48,3]	38,5 [31,7;51]	<0,001*
Z-score ИМТ	-0,78 [-1,42;0,1]	0,16 [-0,59;0,96]	<0,001*
Z-score роста	0,23 [-0,5;0,93]	0,3 [-0,3;0,9]	0,01*

* различия достигли статистически значимого уровня

После завершения курса ПВТ зафиксировано достоверное повышение абсолютных значений роста и МТ ($p < 0,001$ для обоих показателей), расчетных показателей Z-score ИМТ и Z-score роста ($p < 0,001$ и $p = 0,01$ соответственно, Дефицит МТ легкой степени сохранялся у 5 (4 %) детей, средней тяжести - лишь у 2 (1,6%) детей, ожирение и избыточная МТ выявлены у 7 (5,7%) детей.

Полученные результаты свидетельствуют об обратимости побочного эффекта ПВТ на показатели физического развития детей.

3.4.2 Динамика показателей композиционного состава тела у детей на фоне ПВТ

На фоне проводимого лечения отмечается снижение МТ от 0,2 до 14,2 кг у 107 (87,7%) детей в I группе. Определение композиционного состава тела методом биоимпедансометрии проведено у 99 пациентов - у 56 детей с 48-недельным курсом ПВТ и у 43 детей с 24-хнедельным курсом лечения (табл. 25).

Таблица 25 - Динамика показателей состава тела в зависимости от генотипа HCV в I группе, Me [LQ; UQ]

Показатели	До ПВТ n=99			После ПВТ n= 99		
	G1, RF2k/1b (n=56)	G2,3 (n=43)	p	G1, RF2k/1b (n=56)	G2,3 (n=43)	p
Протеины, кг	5,25 [4,2;7,0]	5,5 [4,5;7,5]	0,5	5,1 [4,0;6,9]	5,1 [4,2;7,4]	0,7
Минеральные вещества, кг	1,6 [1,34;2,49]	1,89 [1,47;2,6]	0,4	1,71 [1,34;2,5]	1,81 [1,26;2,54]	0,6
ЖМ, кг	5,3 [2,9;10,85]	4,35 [2,6;10,2]	0,5	4,1 [2,9;8,2]	3,5 [1,7;7,0]	0,2
МСМ, кг	14,55 [9,55;20,4]	14,7 [11,5;20,8]	0,7	13,9 [9,9;21,3]	13,3 [10,6;20,2]	0,6
ОВО, кг	20,3 [16,03;29,7]	20,5 [16,7;28,2]	0,7	19,7 [14,7;28,9]	19,0 [15,7;27,2]	0,6

При сравнении показателей композиционного состава тела в зависимости от длительности терапии (24 или 48 недель), статистически значимых различий не получено, по этой причине мы объединили данные в одну группу (табл. 26). Установлено, что уменьшение МТ на фоне комбинированной ПВТ произошло за счет снижения всех компонентов состава тела: ЖМ, МСМ, ОВО, протеинов.

Таблица 26 - Динамика показателей состава тела детей в I группе на фоне ПВТ, Ме [LQ; UQ]

Показатель	До лечения (n=99)	После ПВТ (n=99)	p
ЖМ, кг	4,8 [2,7;10,5]	3,8 [2,6;8,1]	<0,001
Протеины, кг	5,4 [4,3;7,5]	5,1 [4,0;7,4]	<0,001
Минеральные вещества, кг	1,82 [1,34;2,54]	1,81 [1,27;2,54]	0,3
МСМ, кг	14,3 [11,4;21,3]	13,5 [10;20,3]	<0,001
ОВО, кг	20,05 [16,3;28,6]	19,3 [14,8;27,7]	<0,001

В процессе терапии у детей I группы статистически значимо снижается жировая, мышечная масса, количество общей жидкости, протеинов. При индивидуальной оценке композиционного состава тела установлен дефицит ЖМ до лечения у 37,5% детей, по окончании – у 54% (p=0,01). Дефицит МСМ выявлен у 22,5% детей до лечения, после курса лечения – у 52,6% (p<0,001). Дефицит минеральных веществ, ОВО, протеинов до терапии отмечался соответственно у 47,5%, 23,7%, 22,5%. После завершения ПВТ частота дефицита указанных компонентов составила 54% (p=0,2), 42,1% (p=0,005), 44,7%(p<0,001) соответственно.

Во II группе у 10 (19,6%) детей выявлено снижение МТ от 0,3 до 6,6 кг. Оценка композиционного состава тела проведена 30 пациентам - у 15 детей с G1 и у 15 детей с G2,3 (табл. 27).

Таблица 27 - Динамика показателей состава тела детей в II группе (n=30) в зависимости от генотипа HCV на фоне ПВТ, Ме [LQ; UQ]

Показатели	До ПВТ			После ПВТ		
	G1* (n=15)	G2,3 (n=15)	p	G1 (n=15)	G2,3 (n=15)	p
Протеины, кг	6,75 [5,0;8,0]	5,2 [3,1;10,2]	0,4	7,5 [4,8;8,4]	5,7 [3,1;9]	0,6
Минеральные вещества, кг	2,4 [1,66;2,76]	1,7 [1,01;3,6]	0,4	2,1 [1,7;2,8]	1,77 [1,15;3,85]	0,6
ЖМ, кг	7,1 [3,1;12,1]	4,0 [2,5;9,4]	0,3	4,9 [2,9;12,4]	4,6 [3,2;8,5]	0,8
МСМ, кг	19 [14,1;22,5]	13,6 [7,5;28,6]	0,4	19 [12,6;23,3]	14,75 [7,8;27]	0,6
ОВО, кг	26,2 [19,9;29,9]	19,9 [11,8;37,0]	0,4	28 [18;32,4]	20,2 13;40[]	0,5

*G- генотип HCV

В связи с отсутствием статистически достоверной разницы между показателями состава тела у детей вне зависимости от длительности ПВТ, мы объединили этих пациентов в общую группу (табл. 28).

Таблица 28 - Динамика показателей состава тела детей во II группе на фоне ПВТ, Ме [LQ; UQ]

Показатель	До ПВТ (n=30)	После ПВТ (n=30)	p
ЖМ, кг	4,7 [2,8;12,1]	4,7 [3,0; 8,5]	0,3
Протеины, кг	6,15 [3,7;8,0]	6,6 [4,3;8,4]	0,4
Минеральные вещества, кг	2,12 [1,43;2,78]	2,07 [1,58;2,81]	0,1
МСМ, кг	17,4 [9,2;25]	17,6 [11,2;23,3]	0,3
ОВО, кг	23,7 [14;30]	24 [16,4;32,4]	<0,001

При оценке показателей состава тела у детей во II группе на фоне терапии ИФН- α 2а выявлено статистически значимое повышение ОВО.

Остальные показатели биоимпедансометрии не достигли статистически значимых изменений. При индивидуальной оценке композиционного состава тела установлен дефицит ЖМ до лечения у 36,6 % детей, по окончании – у 26,6 % (p=0,08). Количество детей с дефицитом МСМ до и после курса лечения не

изменилось и составило 13,3%. Дефицит минеральных веществ, ОВО, протеинов до терапии отмечался соответственно у 23,3%, 16,6%, 13,3%. После терапии частота дефицита указанных компонентов составила 30% ($p=0,1$), 16,6% ($p=1$), 16,6% ($p=0,2$) соответственно.

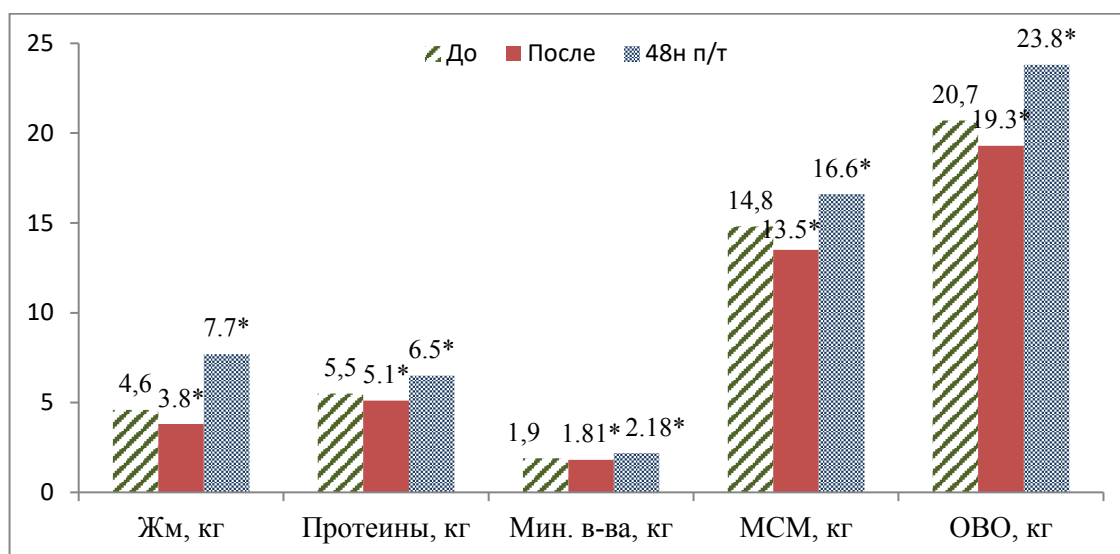
Учитывая, что у 19 (15,6%) детей выявлен дефицит МТ на момент начала ПВТ, у 6 (4,9%) детей зафиксирован дефицит МТ на 3-4 неделе терапии, нами было рекомендовано введение в рацион специализированного лечебного продукта с целью обогащения рациона. Дети были разделены на группы: дети с дефицитом МТ, получавшие дополнительное питание в течение всего периода лечения, и дети (показатель Z-score ИМТ на нижней границе нормы на 3-4 неделе терапии), находившиеся на возрастной диете. При сравнении показателей состава тела на момент окончания терапии получено, что у детей, получавших нутритивную поддержку достоверно выше МСМ (табл. 29).

Таблица 29 - Динамика показателей пищевого статуса у детей, получавших (1) и не получавших (2) нутритивное питание на фоне проведения ПВТ, Ме [LQ; UQ]

Показатель	До ПВТ			После ПВТ		
	1 гр (n=19)	2 гр (n=19)	p	1 гр (n=19)	2 гр (n=19)	p
Z-score ИМТ,	-1,2 [-2,14;0,45]	-1,1 [-1,5;-0,7]	0,9	-2,3 [-2,8;-2,0]	-2 [-2,6;-1,7]	0,4
Z-score роста	0,15 [-0,72;0,5]	0,6 [-1,4;0,8]	0,9	-0,2 [-0,9;0,2]	0,4 [-1,4;0,8]	0,4
ЖМ, кг	3,3 [1,6;6,7]	3,2 [1,4;7,6]	0,8	2,5 [1,8;6,7]	2,8 [1,7;3,4]	0,6
Протеины, кг	5,8 [5,6;6,1]	5,6 [4,1;7,7]	0,7	5,6 [5,3;6,4]	4,9 [4,7,4]	0,7
Минеральные вещества, кг	2,0 [1,8;2,2]	1,8 [1,3;2,5]	0,8	2,0 [1,8;2,2]	1,7 [1,34;2,5]	0,7
МСМ, кг	15,5 [14,9;16,4]	15,0 [10,3;21,4]	0,7	15,2 [13,9;17,0]	12,8 [9,9;20,2]	0,02

Применение нутритивного питания при ПВТ у детей позволяет сохранить массу скелетной мускулатуры, свидетельствующую об удовлетворительных показателях обмена белка в растущем организме ребенка.

Катамнестическое обследование детей I группы проведено через 48 недель после окончания лечения (рис. 21).



* различия достигли статистически значимого уровня

Рисунок 21 - Показатели состава тела у детей I группы на старте, в конце и через 48 недель после лечения

Продемонстрировано статистически значимое снижение всех показателей композиционного состава тела на момент окончания комбинированной ПВТ у детей I группы. Измерение композиционного состава тела через 48 недель после окончания ПВТ выявило полное восстановление показателей ЖМ, МСМ, ОВО, протеинов, минеральных веществ до исходного уровня, что свидетельствует о безопасности применения комбинированной схемы ПВТ на показатели МТ.

3.4.3 Динамика показателей метаболического статуса у детей на фоне ПВТ

При оценке показателей ОО методом непрямой респираторной калориметрии у больных, выявлена тенденция к отклонениям метаболических параметров от нормальных величин, что вероятнее всего связано с несбалансированным питанием

в домашних условиях. Проанализированы показатели основного обмена у детей с 24 и 48 недельными курсами ПВТ (табл. 30 и 31).

Таблица 30 - Динамика показателей основного обмена детей I группы с 24-х недельным курсом ПВТ, Ме [LQ; UQ]

Показатель	До ПВТ			После ПВТ			p
	Ме	Индивидуальная норма		Ме	Индивидуальная норма		
		Ме мин	Ме макс		Ме мин	Ме макс	
ОО, ккал/с	1098 [902;1591]	1066 [913;1259]	1304 [1116;1539]	989 [750;1544]	1005 [903;1207]	1229 [1104;1475]	0,3
СОУ, г/с	102* [43;122,6]	143 [113;192]	214 [168;288,7]	59* [18;107]	136,6 [94;188,6]	205,2 [141,5;283]	0,1
СОЖ, г/с	71** [46,5;95,8]	32 [25,4;43]	64 [50,2;85,5]	72** [54;127]	30,2 [21;42]	61 [42;84]	0,2
СОБ, г/с	41,2 [33,7;59,6]	40 [34,1;48,5]	55,4 [47,3;67,1]	37 [28;58]	38 [34;46]	52,3 [47;63,3]	0,3

*- значение ниже нижней границы нормы, **-выше верхней границы нормы

Таблица 31 - Показатели основного обмена детей I группы с 48 недельным курсом ПВТ, Ме [LQ; UQ]

Показатель	До ПВТ			После ПВТ			p
	Ме	Индивидуальная норма		Ме	Индивидуальная норма		
		Ме мин	Ме макс		Ме мин	Ме макс	
ОО, ккал/сут	1171 [909;1536]	1066 [913;1259]	1304 [1116;1539]	1127 [785;1445]	1005 [903;1207]	1229 [1104;1475]	0,5
СОУ, г/сут	93* [36;140]	143 [113;192]	214 [168;288,7]	67* [35;129]	136,6 [94,3;188,6]	205,2 [141,5;282,6]	0,3
СОЖ, г/сут	67** [50;93]	32 [25,4;43]	64 [50,2;85,5]	76** [46;108]	30,2 [21;41,9]	61 [42;83,7]	0,5
СОБ, г/сутки	44 [34;58]	40 [34,1;48,5]	55,4 [47,3;67,1]	42 [29;58,4]	38 [34;45,6]	52,3 [47;63,3]	0,3

*- значение ниже нижней границы нормы, **- выше верхней границы нормы

Анализ показателей метаболического статуса детей в зависимости от длительности ПВТ не показал статистически значимой разницы ($p > 0,05$), в обеих группах до старта ПВТ выявлено, что СОУ ниже нижней границы индивидуальной нормы, а СОЖ, наоборот, повышена. Показатели ОО и СОБ в норме. По окончании ПВТ также зарегистрированы аналогичные отклонения по сравнению с индивидуальной нормой. По этой причине мы объединили данные в общую группу (табл. 32).

Таблица 32 - Показатели основного обмена детей I группы, Me [LQ; UQ]

Показатель	До ПВТ			После ПВТ		
	Me	Индивидуальная норма		Me	Индивидуальная норма	
		Me мин	Me макс		Me мин	Me макс
ОО, ккал/ сут	1154 [906;1542]	1066 [913;1259]	1304 [1116;1539]	1095 [754;1509]	1005 [903;1207]	1229 [1104;1475]
СОУ, г/сут	93,7* [39;129]	143 [113;192]	214 [168;288,7]	66,1* [25,9;100,7]	136,6 [94,3;188,6]	205,2 [141,5;282,6]
СОЖ, г/сут	67,8** [49;93,3]	32 [25,4;43]	64 [50,2;85,5]	74,4** [51;110]	30,2 [21;41,9]	61 [42;83,7]
СОБ, г/сут	43,1 [34;58,6]	40 [34,1;48,5]	55,4 [47,3;67,1]	41 [28;56,3]	38 [34;45,6]	52,3 [47;63,3]

*- значение ниже нижней границы нормы

** - значение выше верхней границы нормы

У детей I группы до проведения ПВТ отмечено, что медиана скорости окисления углеводов (СОУ) ниже нижней границы нормы, а медиана скорости окисления жиров (СОЖ) выше верхней границы нормы. По окончании лечения достоверной значимой разницы не было, но выявлена тенденция снижения медианы ОО, СОЖ, СОБ, а медиана СОЖ, наоборот, имела тенденцию к повышению.

Исследованы также показатели метаболического статуса у детей II группы, получавших лечение ИФН- α 2а в течение 48 недель (табл. 33).

Таблица 33 - Показатели метаболограммы детей II группы, Me [LQ; UQ]

Показатель	До			После			p
	Me	Индивидуальная норма		Me	Индивидуальная норма		
		Me мин	Me макс		Me Мин	Me макс	
ОО, ккал/сут	1142 [834;1491]	1092 [941;1416]	1335 [1150;1731]	980* [777;1254]	1020 [948;1240]	1347 [1158;1519]	0,2
СОУ, г/сут	201 [118;230]	139 [101;195]	210 [152;292]	121,5* [88;144]	128 [98;156]	192 [147;235]	0,1
СОЖ, г/сут	40 [19,8;66]	31 [22,5;43]	62,3 [45;87]	49 [31;82]	28,4 [22;35]	57 [44;70]	0,4
СОБ, г/сутки	41,5 [31,2;]	41,5 [35;53]	53 [46,8;74]	46 [33;52]	43 [37;47]	60 [52;65]	0,2

*- значение ниже нижней границы нормы

У детей II группы на момент начала терапии медианы всех показателей метаболического статуса – ОО, СОУ, СОЖ, СОБ, имели нормальные значения. По окончании терапии статистически достоверной разницы значений ОО не получено, однако зафиксированы следующие изменения: медиана ОО и СОУ ниже нижней границы нормы, в то время, как медиана значений СОЖ и СОБ сохранился на нормальном уровне.

Сравнивая показатели метаболического статуса у детей I группы в зависимости от исходной МТ (нормальная МТ, дефицит МТ, ожирение и избыточная МТ), выявлены достоверные отличия в уровне ОО, СОЖ и СОБ на старте терапии. СОУ не имела достоверно значимых отличий (таблица 34).

Таблица 34—Сравнение показателей метаболического статуса в зависимости от исходной МТ

Показатель	До ПВТ				Индивидуальная норма		Р	По окончании ПВТ				Индивидуальная норма		Р
	Норм. МТ	Дефицит МТ	Избыток/ожирение	Ме мин	Ме макс	Ме мин		Ме макс	Норм. МТ	Дефицит МТ	Избыток/ожирение	Ме мин	Ме макс	
ОО, ккал/сут	1032* [847;1447]	938* [744;1206]	1536** [1251;1690]	1058 [914;1258]	1294 [1117;1537]	0,000 1	0,000 1	947* [727;1314]	1173 [984;1345]	1346 [1122;1754]	1011 [904;1206]	1235 [1104;1474]	0,06	
СОУ, г/сут	96* [54,5;132]	86,4* [36;118]	93* [16,3;129,5]	114 [113;192]	216 [167;287]	0,4	0,4	60,9* [21;129]	67* [33;92,7]	67* [41;89;3]	137 [95;185]	206 [142;277]	0,8	
СОЖ, г/сут	59** [42;87]	65,7** [55;75]	101,7** [84;130]	32 [26;43]	64 [51;85]	0,000 1	0,000 1	65** [48;102]	86,4** [71,9;112]	89,7** [55;132]	30 [21;41]	61 [42;82]	0,1	
СОБ, г/сутки	38,9* [32;54]	35* [28;45]	58** [47;63,4]	40 [34;47]	55 [47;66]	0,000 2	0,000 2	35,6* [27,2;49]	43 [36,8;50]	50,4 [42;65]	38 [34;45]	53 [47;63]	0,06	

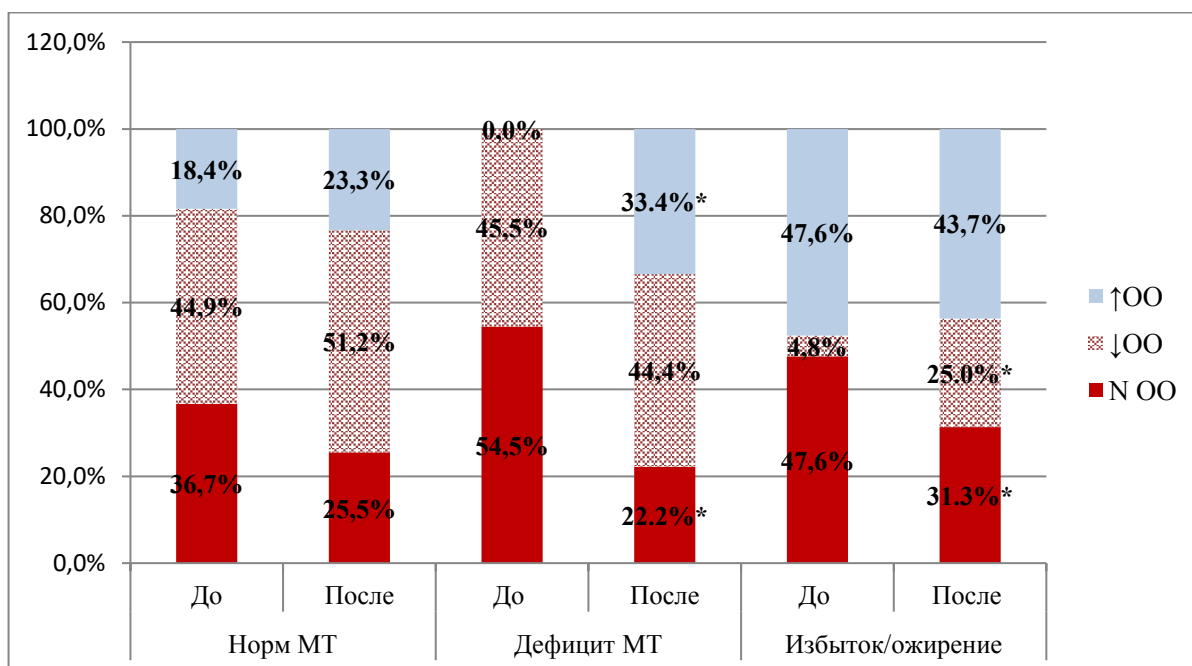
* - значение ниже нижней границы нормы

** - значение выше верхней границы нормы

Уровень ОО был достоверно выше у детей с ожирением и избыточной МТ, чем у детей с нормальной МТ или дефицитом МТ. Значения СОЖ и СОБ также выше у данной группы. У пациентов с нормальной МТ при сравнении с индивидуальной нормой выявлено, что уровень ОО и СОБ снижены, такие же изменения и у детей с дефицитом МТ. Иные изменения выявлены у детей с избыточной МТ и ожирением – показатели ОО и СОБ были выше индивидуальных показателей верхней границы нормы.

Сравнение показателей метаболического статуса у пациентов в зависимости от МТ по окончании ПВТ не выявило статистически значимой разницы. По окончании ПВТ уровень ОО и СОБ ниже индивидуальной нормы только у пациентов, имеющих на старте нормальную МТ. У пациентов с дефицитом МТ отмечается повышение до нормальных значений уровня ОО и СОБ. Возможная причина – это интенсивность процессов катаболизма у этих детей, связанная с повышением температуры тела, снижением аппетита. Сохранение СОБ на нормальном уровне свидетельствует о неглубоких изменениях энергетического обмена и сохранении способности для нормального роста и развития.

Учитывая полученные изменения метаболического статуса на фоне проводимой ПВТ, у детей I группы проведена индивидуальная оценка изменений показателей основного обмена в зависимости от массы тела (рис. 22)



* различия достигли статистически значимого уровня

Рисунок 22. Индивидуальная оценка показателей ОО у детей I группы в зависимости от массы тела

При индивидуальной оценке показателей метаболического статуса у пациентов с нормальной МТ определен нормальный уровень ОО у 36,7% детей, сниженный – 44,9%, повышенный – у 18,4%. По окончании ПВТ уменьшилось процент детей с нормальными значениями ОО, увеличилось количество детей со сниженным и повышенным ОО, но данные изменения статически недостоверны. У пациентов с дефицитом МТ не выявлено повышенного ОО, а при завершении терапии повышенный ОО определен уже у 33,4% детей. С избыточной МТ нормальный и повышенный уровень ОО выявлен у одинакового количества детей, по окончании ПВТ изменения статистически недостоверны, но увеличивается количество пациентов с повышенным ОО.

При катамнестическом исследовании энерготрат покоя у детей I группы через 48 месяцев после окончания ПВТ (табл. 35).

Таблица 35 - Показателей метаболограммы в I группе через 48 недель после ПВТ, Me [LQ; UQ]

Показатель	После окончания терапии			Через 48 недель после ПВТ			p
	Me	Me мин	Me макс	Me	Me Мин	Me макс	
ОО, ккал/сут	1095 [754;1509]	1005 [903;1207]	1229 [1104;1475]	1359 [1142;1630]	1134 [1095;1188]	1386 [1339;1451]	0,005
СОУ, г/сут	66,1* [25,9;100,7]	136,6 [94;188,6]	205,2 [141;283]	69* [30;115]	170 [142;203]	254 [214;305]	0,8
СОЖ, г/сут	74,4** [51;110]	30,2 [21;41,9]	61 [42;84]	106** [73;132]	38 [32;45]	76 [634;91]	0,001
СОБ, г/сутки	41 [28;56,3]	38 [34;45,6]	52,3 [47;63]	51 [43;61]	42 [41;44]	59 [57;62]	0,001

*- значение ниже нижней границы нормы

**-значение выше верхней границы нормы

Как видно из таблицы, зафиксировано достоверно значимое повышение медианы уровня ОО, СОЖ, СОБ. Уровень СОУ остался примерно на том же значении, как при окончании терапии.

Для проведения сравнительного анализа выделены показатели биоимпедансометрии и основного обмена, которые имели достоверные статистические изменения на фоне проводимой ПВТ (табл. 36).

Таблица 36–Корреляция показателей пищевого статуса у пациентов I (n=122) группы до ПВТ

	до ПВТ	после ПВТ	
Показатель	Spearman, r	Spearman, r	*p
ОО и СОБ	0,70	0,99	<0,001
МСМ и СОБ	0,55	0,84	<0,001
Протеины и СОБ	0,54	0,83	<0,001
Мин. вещ-ва и протеины	0,99	0,98	<0,001
ОО и МСМ	0,84	0,84	<0,001

*p – непараметрический корреляционный анализ Спирмена

Высокая прямая корреляция выявлена между показателями ОО и СОБ до и после ПВТ, ОО и МСМ, минеральных веществ и протеинов, что подтверждает взаимосвязь ОО и белкового обмена.

Среди детей, получавших лечение в течение 24 или 48 недель, показатели Z-score роста, Z-score ИМТ, композиционного состава тела, энерготрат покоя и энергетических субстратов продемонстрировали полное восстановление до исходных значений в течение 48 недель после окончания лечения.

Глава 4. Диагностический алгоритм и тактика лечения детей с хроническим вирусным гепатитом С

На основании проведенных нами исследований составлен диагностический алгоритм при поступлении в стационар и предложены подходы по оптимизации проведения комбинированной ПВТ (рис. 23).

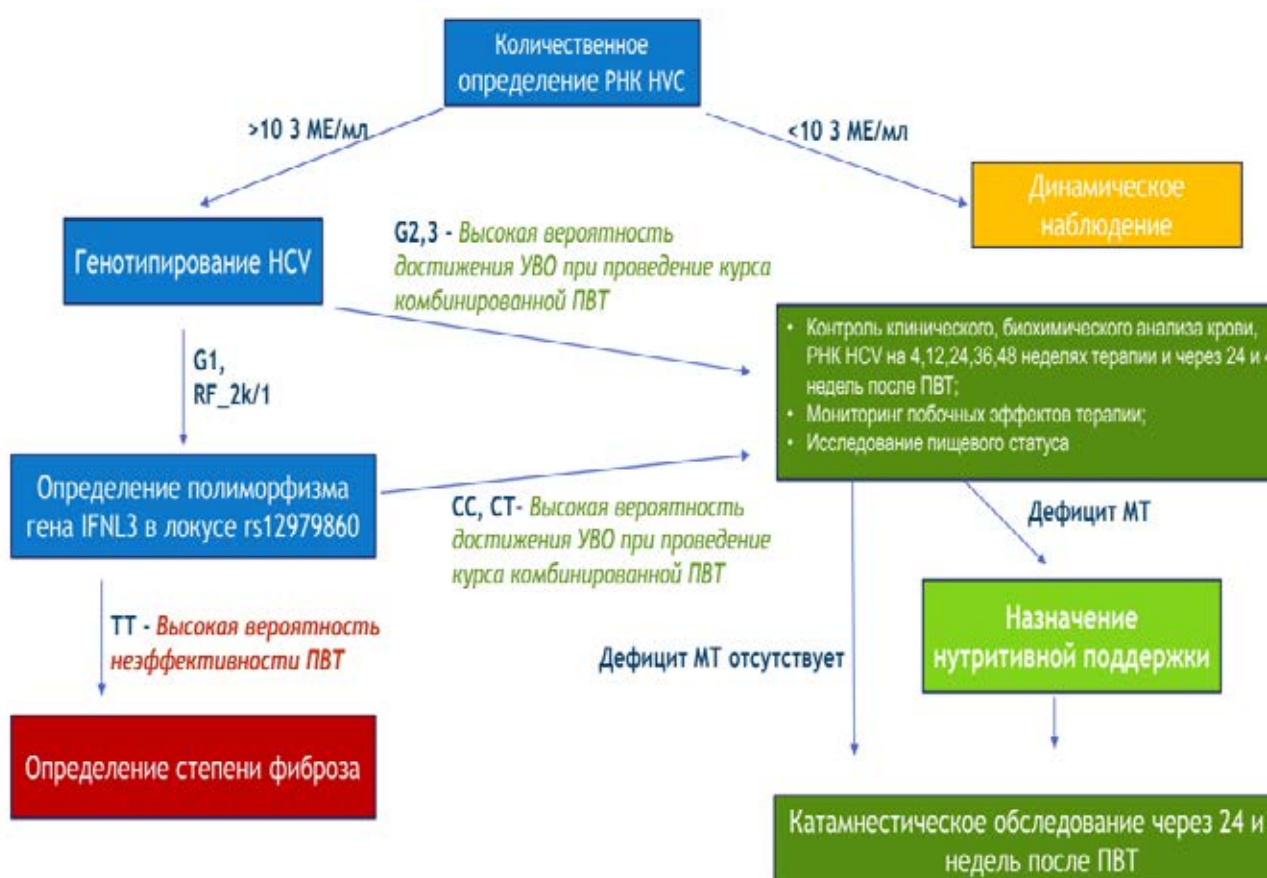


Рисунок 23 – Алгоритм обследования и лечения ХГС у детей

*G – генотип HCV

Всем детям с установленным диагнозом ХГС старше 3 лет показано количественное определение уровня РНК HCV и определение генотипа HCV. Выявление генотипов 2 и 3 диктует необходимость исследования ПЦР для исключения межгенотипных рекомбинантных форм вируса. При выявлении

генотипов 2,3 HCV вероятность эффективности ПВТ выше, чем при генотипе 1. Наличие уровня HCV выше 10^3 МЕ и отсутствие абсолютных противопоказаний назначается курс комбинированной ПВТ, длительностью 24 недели. Контроль показателей крови (клинический, биохимический анализы), оценка эффективности (РНК HCV) рекомендовано проводить на 4,12,24, 36, 48 неделях терапии и через 24 и 48 недель после завершения ПВТ(таблица 2). Мониторинг побочных эффектов ПВТ необходимо оценивать при каждом визите пациента. Исследование пищевого статуса (МТ, рост, расчетные показатели Z-Score, биоимпедансометрию, основной обмен) следует проводить перед началом, при окончании ПВТ, а также через 48 недель после завершения курса терапии.

В процессе проведения курса комбинированной ПВТ необходимо измерение не только абсолютных значений массы тела и роста, но и важным является расчет Z-score этих показателей. Оценку соответствия антропометрических данных индивидуальным границам нормы у детей проводят с использованием критериев, рекомендованных ВОЗ для детей.

При выявлении 1 генотипа HCV, RF-2k/1b и при отсутствии абсолютных противопоказаний курс комбинированной ПВТ составляет 48 недель. При наличии инфицирования 1 генотипом HCV необходимо определение полиморфизма гена *IFNL3*. Определение аллельных вариантов СС и СТ в локусе rs 12979860 (C>T), лечение имеет наиболее благоприятные исходы; при выявлении аллеля ТТ в локусе rs 12979860 (C>T) – у пациента велика вероятность неэффективности терапии. В случае инфицирования генотипом 1 HCV пациентов младше 12 лет, при наличии аллельного варианта ТТ локуса rs 12979860 (C>T), высокой степени фиброза печени, вопрос о необходимости проведения курса комбинированной ПВТ решается индивидуально с учетом данных о невысокой эффективности, вероятности развития побочных эффектов ПВТ и темпов прогрессирования цирроза.

При диагностировании дефицита массы тела до старта или в процессе ПВТ следует проводить оценку пищевого статуса и коррекцию питания в зависимости

от выявленных отклонений с обогащением рациона специализированными лечебными продуктами. Это позволит минимизировать выраженность побочных эффектов лечения. Рекомендуется назначение нутритивной поддержки - изокалорийной смеси в объеме 250 мл ежедневно в течение всего курса ПВТ.

Глава 5. Обсуждение собственных результатов

Инфекция, вызванная HCV является одной из главных причин развития цирроза печени и ГЦК, от которых ежегодно умирают около 700000 человек [97-98,142]. Это также самое распространенное хроническое заболевание гепатобилиарной системы и основной показатель к проведению трансплантации печени у взрослого населения США [51,97].

Исторически вирусный гепатит С считался заболеванием, связанным с переливанием крови у детей и подростков. Однако с появлением скрининга доноров крови в Соединенных Штатах с 1994 года не выявлено случаев острого гепатита С, связанных с переливанием инфицированных препаратов крови [131]. На сегодняшний день передача вируса от матери ребенку в перинатальный период стала наиболее распространенной и составляет примерно 60% случаев [82], что подтверждается данными как зарубежных исследований [80,99,100,107,117], так и в отечественных [9,12]. В нашем исследовании перинатальный путь инфицирования был установлен у 121 (69,9%) ребенка с ХГС, что подтверждалось отсутствием парентеральных вмешательств, обнаружением anti-HCV в роддоме и в течение первых месяцев жизни и совпадением генотипов HCV матери и ребенка.

Следует понимать, что при увеличении длительности периода инфицирования, увеличивается период воздействия патологического фактора воздействия на печень и, как следствие, прогрессирование заболевания и развитие цирроза в молодом и трудоспособном возрасте.

Известно, что течение ХГС протекает латентнее у детей по сравнению со взрослыми [110], однако есть данные о развитии фиброза и цирроза печени, о проведении трансплантации печени в подростковом возрасте [37,71,83,121]. В связи с этим встает вопрос о необходимости проведения ПВТ у всех детей с диагностированным ХГС. Применение противовирусных препаратов прямого действия одобрено только для детей в возрасте старше 12 лет в России с февраля 2019 года [3], США и Европе с 2018 года [57]. Учитывая, что данные препараты

недоступны для лечения многим пациентам в России по причине высокой бюджетной нагрузки, применение комбинации ПЕГ-ИНФ- α 2b и РБВ у детей сохраняет свою актуальность.

ХГС протекает у детей малосимптомно: увеличение печени выявлялось у 33 (19,1%) детей, у которых край выстоял на 0,5-2 см из-под края правой реберной дуги. Синдром цитолиза зарегистрирован у 95 (54,9%) детей, Почти у половины пациентов (45,1%) уровень трансаминаз соответствовал референсным значениям. У остальных – превышал норму в 1,5- 8 раз: в 1,5-2 N – у 39,9%, в 2-5N- у 12,7%, 5-8N – У 2,3% детей.

Перед стартом ПВТ высокая концентрация HCV определена у 61 (35,3%) пациентов, а низкая – у 112 (64,7%) детей с ХГС. Заболевание было ассоциировано в 55,5 % случаев с инфицированием генотипом 1 HCV , в 5,2% с генотипом 2, в 38,2 % с инфицированием генотипом 3, у 1,2% детей (из I группы) выявлен межгенотипный рекомбинантный вариант RF_2k/1b.

Медиана длительности инфицирования в общей группе составила 7,5 [4,5;12] лет: в I группе - 8 [5,0;12,3], во II - 6 [4,0;10,0] лет, $p=0,01$. Медиана уровня АЛТ в общей группе – 43,4 [29,0;65,7] ед/л: в I группе – 38,0 [27,0;63,0], во II – 54,0 [32,0;70,0] ед/л, $p=0,06$.

Таким образом, ХГС у детей протекает с уменьшением уровня печеночных трансаминаз по мере увеличения длительности инфицирования, что подтверждается результатом, полученным в работе Строковой Т.В. [28]. Различий концентрации трансаминаз при разных генотипах не выявлено.

Нами проведена сравнительная оценка эффективности двух схем ПВТ, в связи с чем все обследованные дети с ХГС были разделены на две группы: I - пациенты, которым была назначена комбинированная схема ПВТ (ПЕГ-ИНФ- α 2b + РБВ), II- дети, получившие курс монотерапии ИФН- α 2a. Группы не различались по полу, пути инфицирования. Дети I группы были достоверно старше детей II группы ($p=0,007$). Учитывая, что основным способом передачи инфекции является перинатальный в обеих группах, то и предполагаемая длительность

инфицирования HCV до установления диагноза ХГС была также больше у детей I группы (более взрослые дети) и составила 8 лет [5,0;12,3], во II группе - 6 лет [4,0;10,0] ($p=0,01$). Также группы различались по генотипам HCV и уровню вирусной нагрузки. Во II группе достоверно больше пациентов, инфицированных генотипом 3 HCV ($p=0,02$). Оценка эффективности терапии проводилась в зависимости от генотипа HCV. Критерием эффективности ПВТ было достижение УВО. Оценка основных биохимических показателей, ПЦР проводилась при генотипе 1 и RF_2k/1b - на 4, 12, 24, 36 и 48 неделях лечения, при генотипах 2,3 - на 4,12,24 неделях лечения, а также на 24 и 48 неделях после отмены лечения. Отсутствие РНК HCV в сыворотке крови в ходе лечения и на момент окончания ПВТ расценивалось, как достижение первичной вирусологической ремиссии. В зависимости от сроков снижения РНК HCV до неопределяемого уровня на фоне лечения выделяли:

- быстрый вирусологический ответ (БВО) – элиминация вируса на 4 неделе лечения;
- ранний вирусологический ответ (РВО) – элиминация вируса на 12 неделе терапии;
- медленный вирусологический ответ – снижение вирусной нагрузки более, чем на 2 log ME/мл от исходного уровня на 12 неделе, элиминация вируса к 24 неделе лечения и до конца терапии;
- устойчивый вирусологический ответ (УВО) - сохранение элиминации HCV спустя 24 недели после окончания лечения, что является основным критерием эффективности лечения.

При оценке динамики АЛТ на фоне ПВТ выявлено достоверное снижение уровня цитолиза уже на 4 неделе лечения: нормализация АЛТ отмечена у 72% детей, инфицированных генотипом 1 и RF_2k/1b и у 61% пациентов с генотипом 2 и 3 HCV ($p<0,05$). На 24 неделе терапии нормальный уровень печеночных трансаминаз определялся у 85,5% детей с генотипом 1 и RF_2k/1b. На момент завершения терапии (24 неделя) у 97,9% пациентов с генотипами 2,3 определялся

нормальный уровень трансаминаз. На 48 неделе ПВТ у 92,1% детей с генотипом 1 и RF_2k/1b, нормальный уровень АЛТ. У всех детей с сохраняющимся синдромом цитолиза не произошло элиминации HCV. В ряде зарубежных работ описано, что повышенная активность печеночных трансаминаз является предиктором эффективности терапии препаратами ИФН [113,122,146]. В нашем исследовании УВО достигнут у 33% детей с исходно нормальным уровнем АЛТ и у 25% детей с исходно повышенной концентрацией АЛТ ($p>0,05$). Таким образом, наличие синдрома цитолиза не является предиктором эффективности терапии ИФН.

У детей, получавших монотерапию ИФН- α 2а на 4 неделе ПВТ нормализация АЛТ отмечена у 41% детей, инфицированных генотипом 1, и у 91% – с генотипами 2,3. На 24 неделе терапии нормальный уровень печеночных трансаминаз определялся у 53% детей с генотипом 1 HCV и у 71% – с генотипами 2,3 2,3; на 48 неделе – у 70 и 86% детей, инфицированных генотипом 1 и генотипами 2,3 соответственно. У остальных пациентов сохранялся цитолиз до 3 норм.

Таким образом, выявлено, что биохимический эффект (нормализация АЛТ) наступает быстрее при проведении комбинированной схемы ПВТ, чем при монотерапии ИФН- α 2а.

В зависимости от уровня вирусной нагрузки до старта ПВТ установлено, что в I группе УВО достигнут у 45,9% детей с высокой стартовой вирусемией HCV и у 62,3% детей с низким уровнем HCV в крови ($p=0,01$). В зависимости от генотипа, получено следующее распределение: у пациентов, инфицированных генотипом 1, RF_2k/1b, имеющих стартовую высокую концентрацию HCV, УВО достигнут в 63,6% случаев, а при низкой концентрации – в 45% случаев ($p=0,005$). У пациентов с генотипам 2,3 с высоким стартовым уровнем HCV эффективность составила 86,6%, при низкой вирусемии – 88% ($p=0,5$). В группе детей, получавших монотерапию ИФН- α 2а УВО достигнут у 41,7% пациентов с изначальной высоким уровнем HCV и у 40,7% детей с низким базовым уровнем HCV ($p=0,5$). У детей, инфицированных генотипом 1 HCV, имеющих высокую концентрацию HCV на

старте терапии, УВО зарегистрирован у 20% детей, а при низком уровне – у 33,3% ($p=0,05$). При инфицировании генотипами 2,3 УВО достигнут у 57,1% пациентов с высокой вирусемией и у 50% детей с низкой вирусемией HCV ($p=0,2$). Учитывая вышеизложенные результаты, установлено, что базовая концентрация HCV является предиктором эффективности при проведении комбинированной ПВТ, в особенности у пациентов, инфицированных генотипом 1.

Результат эффективности комбинированной ПВТ показал, что УВО достигнут у 63% детей, получавших лечение. При инфицировании генотипом 1 и RF_2k/1b УВО достигнут у генотипами 49% детей, у 87,8% пациентов с 2,3. БВО зарегистрирован у 31,5% детей с генотипом, RF 2k_1b и у 81,6% с генотипами 2,3 ($p<0,001$) пациентов. Достижение РВО выявлено у 24,7% с генотипом 1, RF 2k_1b и у 6,1% с генотипами 2 и 3. Первичная вирусологическая ремиссия диагностирована у 57,7% детей с генотипом 1, у 85,7% пациентов с генотипом 2, у 88% детей с генотипом 3, у 1% - с RF_2k/1b. У 4% детей, инфицированных генотипом 1, зафиксирован рецидив. У 14% пациентов с генотипом 1 и у 4% детей, инфицированных генотипом 3 HCV, наблюдался вирусологический прорыв на разных сроках лечения, вследствие чего ПВТ была прекращена.

При оценке эффективности монотерапии ИФН α -2а установлено, что УВО достигнут у 41% детей: у 28% пациентов, инфицированных генотипом 1 и у 54% пациентов, инфицированных генотипами 2,3. БВО выявлен у 24% с генотипом 1 и у 50% с генотипами 2,3. РВО зарегистрирован у 8% с генотипом 1 и у 11,5% с генотипами 2,3. Первичная вирусологическая ремиссия у пациентов зафиксирована у 32% детей с генотипом 1 и у 54% пациентов с генотипами 2,3. Вирусологический прорыв отмечен у 20% пациентов с генотипом 1 и у 19,2% детей с генотипами 2,3 на разных сроках ПВТ.

В работе Каганова Б. С. и соавт. (2005) эффективность монотерапии ИФН α -2а составила 31,6% без разделения на генотипы, курс лечения составил 24 недели. У 50% детей произошел рецидив[8]. В нашем исследовании эффективность комбинированной ПВТ превосходит монотерапию ИФН α -2а и по частоте

достижения УВО и по нормализации уровня печеночных трансаминаз, несмотря на то, что у пациентов II группы достоверно меньше длительность инфицирования.

Результаты исследования эффективности комбинированной схемы ПВТ в работе Wirth et al (2010) показали, что УВО достигли 70 (65%) детей. Генотип HCV был основным предиктором ответа: при 1 генотипе - 53%; генотипы 2,3 - 93%; генотип 4 80%. Базовая вирусная нагрузка была основным предиктором ответа в когорте пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV [146].

В мета-анализе Indolfi et al (2018) обобщены данные 11 различных исследований эффективности комбинированной схемы ПВТ у детей с ХГС. В целом, эффективность данного лечения была выше у детей, инфицированных генотипами 2 и 3 HCV, и составила 90%, чем у детей, инфицированных генотипом 1 (48%). У всех детей с УВО исходно была повышенная активность печеночных трансаминаз, а исходная вирусная нагрузка была низкой [81].

В исследовании Sokal (ПЕГ-ИНФ- α 2a + РБВ) РВО наблюдался у 83% пациентов с генотипами 2,3 и у 57% пациентов группы с генотипами 1,4,5,6 ($p < 0,05$). Устойчивый вирусологический ответ сохранялся у 89% пациентов с генотипами 2,3 и у 57% пациентов с генотипами 1,4,5,6 ($p < 0,01$). У 10 детей ПВТ прекращена преждевременно: у 2 из-за серьезных НЯ (острый гепатит и тиреотоксикоз) и у 8 из-за отсутствия вирусологического ответа на 24 неделе [131].

В работе Pawlowska M et al (2010) УВО достигнут у 49,1% детей, получавших ПЕГ-ИНФ- α 2b + РБВ: у 48% детей, инфицированных генотипом 1 и у 50% детей с генотипом 4 HCV. Наиболее важным предиктором эффективности лечения было достижение РВО. Распространенность рецидивов составила 17%, вирусологического прорыва 11%. У всех детей с МВО произошел рецидив. Уровень РНК HCV был достоверно ниже у пациентов, достигших УВО, чем у детей без эффекта от лечения. Исходный уровень АЛТ был выше у пациентов с УВО, но результаты статистически недостоверны [113].

В работе Jara P. et al (2008) УВО достигнут у 50% пациентов (у 100% детей с генотипом 3; у 44,4% детей с генотипами 1,4), получавших ПЕГ-ИНФ-

$\alpha 2b$ +РБВ. РВО диагностирован у 52% пациентов, а у 72% на 12 неделе ПВТ наблюдалось снижение вирусной нагрузки $> 2 \log_{10}$ по сравнению с исходным уровнем; 87% и 71% этих пациентов, соответственно, достигли УВО [82].

Предикторы успешного ответа на терапию можно разделить на 2 группы: со стороны пациента и со стороны вируса. Определяющими факторами HCV являются: генотип, степень вирусной нагрузки. Со стороны человека можно выделены следующие предикторы: полиморфизм гена *IFNL3*, возраст, раса, стадия фиброза печени, инсулинорезистентность, ко-инфицирование ВИЧ, гемохроматоз [138-139].

В нашем исследовании у 5 детей были выявлены мутации наследственного нарушения обмена железа (гемохроматоз), только у одного ребенка была достигнута вирусологическая ремиссия. У 3 детей диагностирована инсулинорезистентность. Достижение УВО отмечено у одного ребенка с инсулинорезистентностью, инфицированным 3 генотипом HCV.

Известно, что однонуклеотидные полиморфизмы в локусах rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) гена *IFNL3* связаны с возможностью спонтанного выздоровления при остром гепатите С и вероятностью достижения УВО при лечении ХГС. Благоприятным генотипом является C/C (по сравнению с C/T и T/T) в локусе rs12979860 и T/T (по сравнению с T/G и G/G) в локусе rs8099917. Наибольшее прогностическое значение вышеназванные полиморфизмы имеют при лечении ХГС, вызванного 1 и 4, в меньшей степени – 2 и 3 генотипами вируса [138-139]. В нашем исследовании установлено, что у детей, инфицированных генотипом 1 и RF_2k/1b HCV и достигших УВО, достоверно чаще выявлены аллельные гомозиготные варианты C/C локуса rs12979860 и T/T локуса rs8099917. Генотип T/T локуса rs12979860 обнаружен только у детей с отсутствием эффективности от лечения. Гетерозиготный вариант C/T (rs12979860) обнаружен с одинаковой частотой у пациентов с УВО и НО. Наличие аллеля G (rs8099917) достоверно чаще зарегистрировано у детей без эффекта от ПВТ. У пациентов, инфицированных генотипами 2 и 3 и достигших УВО, также выявлены аллельные гомозиготные

варианты С/С локуса rs12979860 и Т/Т локуса rs8099917. Аллельный вариант СТ при данных генотипах регистрировался чаще у детей с положительным эффектом на терапию, а аллель ТТ (rs12979860) выявлена одинаково и у детей с УВО, и с НО. В локусе rs8099917 наличие аллеля G не повлияло на исходы ПВТ.

По данным. Shaker O.G и соавт., выявлена статистически достоверная разница ($p < 0,005$) в частоте достижения УВО в зависимости от полиморфизма *IFNL3* в локусе rs12979860 (С>Т) у детей, инфицированных генотипом 4. У пациентов с УВО вариант СС встречался чаще, чем варианты СТ и ТТ (60%, 30%, 10% соответственно), у пациентов с генотипом СС в 2 раза чаще развивается УВО, чем у пациентов с генотипами СТ / ТТ [124].

При анализе концентраций иммунологических маркеров (TNF- α , IL-1 α , IL-6, sCD134, IP-10) у детей с ХГС и без ХГС достоверных различий не выявлено. Не получено достоверной разницы в группах с эффектом или без эффекта от ПВТ, также в зависимости от генотипа ХГС. В работе Колотвина А.В. проведен анализ влияния генетических полиморфизмов цитокинов (TNF- α , IL-1B, IL-6, IP-10, *IFNL3*) на эффективность противовирусной терапии ХГС и развитие фиброза печени у пациентов восточнославянского происхождения. Было продемонстрировано, что с увеличением количества «мутантных» генов цитокинов (IL-1B, *IFNL3*) уменьшает вероятность достижения УВО. Увеличением количества «мутантных» аллелей гена TNF- α увеличивается вероятность ускоренного фиброгенеза [10].

Альфа-фетопротеин - белок сыворотки крови, является маркером развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), также его уровень может повышаться у больных острыми или хроническими гепатитами без признаков ГЦК, что обусловлено повышением патологической регенераторной активности печени [1,22]. При хронических вирусных гепатитах выявлена прямая корреляция между степенью фиброза в печени и уровнем АФП [1]. Повышение уровня АФП характерно и для ЦП [70], поскольку при этом заболевании также нарушаются клеточно-матриксные взаимодействия гепатоцитов вследствие усиления

фиброзообразования в печени. В исследовании Kobayashi M. и соавт. повышенный уровень АФП при компенсированном ЦП ассоциировался с меньшей выживаемостью больных [93]. В настоящей работе ни у одного из пациентов не был диагностирован цирроз печени в исходе ХГС. Исследование уровня АФП у детей с различной длительностью инфицирования ХГС не выявил различия, однако, при более длительном сроке заболевания уровень данного показателя увеличен в 2 раза.

У всех (100%) детей отмечались нежелательные явления (НЯ) лечения в разной степени выраженности. Прекращение терапии вследствие НЯ (III степень по шкале NCI CTCAE, версия 4) проведено у 2 (2%) детей. Повышение температуры тела (от 37,5° до 40,5° С) у 100% детей после введения препарата ИФН наблюдалось в течение 1-2 дней на протяжении первых 4-6 инъекций. Астеновегетативный синдром, выражающийся в виде появления слабости, быстрой утомляемости отмечался у 72% пациентов. Миалгии/артралгии выявлены у 27,9% детей. Головная боль после инъекции интерферона зарегистрирована у 30,3%. На фоне проводимого лечения снижение массы тела отмечалась у 87,7% детей. Психоневрологические нежелательные эффекты (раздражительность, лабильность настроения, агрессия) отмечались у 14,8% детей. Из редких побочных эффектов (менее 14%) отмечались рвота, выпадение волос, обострение атопического дерматита, носовые кровотечения, патология со стороны щитовидной железы, AV-блокада I степени.

Лейкопения (уровень лейкоцитов $1,5-3,9 \cdot 10^9/\text{л}$) была выявлена у 63% пациентов. Абсолютная нейтропения ($0,3-1,0 \cdot 10^9/\text{л}$) диагностирована у 53,3% детей. Анемия выявлена у 25,4% детей. Тромбоцитопения ($<150 \cdot 10^9/\text{л}$) выявлена у 28% детей. Введения стимуляторов лейкопоза не потребовалось ни в одном случае.

В работе Wirth S. et al (2010) НЯ были в основном легкой или средней степени тяжести. Доза была изменена из-за НЯ у 25% детей; 2% детей лечение прекращено из-за тромбоцитопении [146]. В работе Pawlowska M. et al (2010)

показано, что среди побочных эффектов: гриппоподобный синдром (66%), лейкопения (64,2%), лихорадка (50,2%), головная боль (45,3%), снижение массы тела (43,4%) и другие. Модификация дозы РБВ проведена 5,6% из-за анемии, изменения дозы ИФН не потребовалось. Ни у одного из пациентов ПВТ не была отменена из-за побочных эффектов [113]. В исследовании Jara P. et al (2008) терапия была прекращена у 10% пациентов в результате побочных эффектов. Никому из пациентов не потребовалось снижения дозы РБВ, доза ПЕГ-ИФН- $\alpha 2b$ была снижена у 23% пациентов в связи с нейтропенией [82]. В другом зарубежном исследовании побочные эффекты, связанные с лечением, включали лихорадку и гриппоподобные симптомы (54%), раздражительность и изменение настроения (34%), рвоту (23%), боли в животе (38%), снижение аппетита (21,5%) и локальный дерматит (29%). Доза ПЕГ-ИФН- $\alpha 2a$ + РБВ была скорректирована у 15 пациентов (23%), у 11(17%) из-за нейтропении и у 3(5%) пациентов из-за анемии [131].

У всех (100%) пациентов, получавших монотерапию препаратом ИФН, отмечались НЯ терапии, но они были менее выражены, чем при проведении комбинированной ПВТ. Ни у кого из пациентов в связи с НЯ терапия не отменялась. Гриппоподобный синдром встречался у 84% детей. Повышение температуры тела (от 37,5° до 40,5° С) отмечено у 82,3% детей. Астеновегетативный синдром - у 47% детей. Миалгии/артралгии выявлены у 25,5% пациентов. Головная боль после инъекции интерферона зарегистрирована у 27,5% детей. Снижение массы тела – у 19,6% пациентов. Редкие побочные эффекты (менее 10%): выпадение волос, атопический дерматит, агрессивность поведения патология щитовидной железы. При мониторинге клинического анализа крови признаки лейкопении, абсолютной нейтропении, тромбоцитопении диагностированы у 17,6% детей, анемия обнаружена у 8% пациентов. Введения стимуляторов лейкопоэза не потребовалось.

В работе Каганова Б.С. и соавт. (2005) побочные эффекты терапии ИФН- $\alpha 2a$ включали гипертермию (100%), гриппоподобный синдром (40,0%), астенический синдром (50,0%), снижение в крови уровня тромбоцитов (50,0%) и

лейкоцитов (40,0%), отмена терапии проведена у 1 пациента лечение в связи с развитием атриовентрикулярной блокады III степени [8].

Питание при хронических заболеваниях печени должно способствовать нормализации нарушенных метаболических процессов, создавая благоприятные условия для функционирования и восстановления структуры печени. Значение нутритивной поддержки обусловлено необходимостью обеспечения синтеза белка, коррекции и профилактики дисбаланса аминокислотного состава плазмы, предупреждения дефицита витаминов и микроэлементов, т.е. для обеспечения нормального роста и активности ребенка [26].

В нашем исследовании отмечено достоверное увеличение абсолютных значений медианы роста детей в I и II группах, однако у пациентов I группы выявлена недостаточная прибавка роста, что свидетельствует о замедлении скорости роста, т.е. негативном влиянии препаратов комбинированной ПВТ. У пациентов II группы скорость роста за период лечения (48 недель) в пределах нормы (+ 4 см). На фоне ПВТ зарегистрировано снижение МТ от 0,2 до 14,2 кг у 87,7 % детей в I группе. При анализе показателей МТ выявлено, что в I группе на момент завершения ПВТ отмечено достоверно значимое уменьшение количества детей с нормальной МТ (74 ребенка - 60,7%, стало 58 детей - 47,5%, $p=0,04$) и увеличение количества детей с дефицитом МТ (19 детей - 15,6%, стало 49 - 40,2%, $p=0,0001$). Во II группе у 19,6% детей выявлено снижение МТ от 0,3 до 6,6 кг. При анализе показателей МТ во II группе выявлено увеличение количества детей с нормальной МТ (41,2% ($p=0,01$)) за счет уменьшения количества детей с избыточной массой тела и ожирением, процент пациентов с дефицитом массы тела остался на прежнем уровне.

Оценка динамики расчетных показателей Z-score рост/возрасту до и после терапии продемонстрировала достоверное снижение данного показателя ($p<0,001$) у пациентов I группы, а у пациентов II группы такой тенденции не выявлено ($p=0,39$). Статистически значимое уменьшение Z-score ИМТ зафиксировано только

у пациентов I группы ($p < 0,001$). Различия Z-score ИМТ у детей на монотерапии ИФН α -2а не достоверны ($p = 0,15$).

В связи с этим, мониторинг только абсолютных значений МТ и роста детей, используемый в рутинной клинической практике, является недостаточным и должен быть дополнен расчетом Z-score этих показателей.

При определении композиционного состава тела методом биоимпедансометрии у детей в I группы установлено, что уменьшение МТ произошло за счет снижения компонентов состава тела: ЖМ, МСМ, ОВО, протеинов. Сравнение показателей композиционного состава тела в зависимости от длительности терапии (24 или 48 недель) разницы не выявило.

При оценке показателей состава тела у детей во II группы на фоне терапии ИФН- α 2а выявлено статистически значимое повышение ОВО, остальные показатели не достигли статистически значимых изменений.

При оценке показателей ОО методом непрямой респираторной калориметрии у детей I группы до проведения ПВТ отмечено, что медиана СОУ ниже нижней границы нормы, а медиана СОЖ выше верхней границы нормы, данные отклонения можно связать с несбалансированным питанием в домашних условиях. По окончании лечения достоверной значимой разницы не было, но выявлена тенденция снижения медианы ОО, СОЖ, СОБ, а медиана СОЖ, наоборот, имела тенденцию к повышению.

У детей II группы на момент начала терапии медианы всех показателей метаболического статуса – ОО, СОУ, СОЖ, СОБ, имели нормальные значения. По окончании терапии статистически достоверной разницы значений ОО не получено, однако зафиксированы следующие изменения: медиана ОО и СОУ ниже нижней границы нормы, в то время, как медиана значений СОЖ и СОБ сохранился на нормальном уровне

При катamnестическом обследовании через 48 недель после окончания ПВТ зафиксировано достоверное повышение расчетных показателей Z-score ИМТ и Z-score роста ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно).

Анализ показателей роста показал, что медиана скорости роста составила 7 [4;10,5] см, и это свидетельствует об обратимости побочного эффекта ПВТ на показатели физического развития детей. Измерение композиционного состава тела спустя 12 месяцев после отмены терапии выявлено восстановление показателей ЖМ, МСМ, ОВО, протеинов, минеральных веществ до исходного уровня. При катамнестическом исследовании энерготрат покоя зафиксировано достоверно значимое повышение медианы уровня ОО, СОЖ, СОБ. Уровень СОУ остался примерно на том же значении, как при окончании терапии. Среди детей, получавших лечение в течение 24 или 48 недель, показатели Z-score роста, Z-score ИМТ, композиционного состава тела, энерготрат покоя и энергетических субстратов продемонстрировали полное восстановление до исходных значений в течение 48 недель после окончания лечения.

Согласно литературным данным длительность комбинированной ПВТ оказывает влияние на показатели физического развития, а именно, в исследовании Haber V. et al. (2017) показано, что неблагоприятный эффект ПВТ на показатели Z роста был более выраженным у пациентов, получавших лечение в течение 48 недель по сравнению с пациентами с 24-недельным курсом ПВТ (Z роста -0,13, $p < 0,0001$ при 24-недельном курсе и -0,44, $p < 0,001$ при 48-недельном курсе). Среди пациентов, получавших лечение в течение 24 недель, полное восстановление z-score роста до исходного уровня наблюдалось к концу 1 года наблюдения, тогда как у детей с 48-недельным курсом лечения наблюдалось только частичное восстановление показателей роста в течение 5 лет. Аналогичные закономерности наблюдались для показателей Z-score ИМТ [74].

В исследовании PEDS-C [85,86] интерферонотерапия была связана со значительными изменениями массы тела, линейного роста, индекса массы тела и состава тела у детей с ХГС. Оценку антропометрических показателей проводили у детей, получавших курс лечения в течение 24, 48, 72 недель, а также спустя 2 года после отмены ПВТ. Наблюдение за детьми, включенными в PEDS-C, показало значительное торможение роста у детей, получавших пегинтерферон и РБВ,

особенно среди детей, получавших лечение не менее 48 недель. Среди небольшой подгруппы пациентов, наблюдавшихся в течение 6 лет после лечения, не было выявлено долгосрочных эффектов на рост, которые можно было бы отнести к лечению ХГС. Наибольшие изменения МТ, ИМТ и роста были выявлены у пациентов, получавших 72-недельный курс терапии. При оценке состава тела с помощью денситометрии также было зафиксировано значительное снижение жировой и тощей (безжировой) массы тела во время лечения, такие изменения приводят к снижению массы тела, а значит к снижению дозировок лекарственных препаратов, что может привести к уменьшению эффективности ПВТ.

Аналогичным образом, Kelly и соавторы [91] сообщили об ингибировании роста у детей, получавших курс комбинированной ПВТ с частичным восстановлением Z-score роста. Среди 97 детей, получавших ИФН- α и РБВ (70% из которых наблюдались в течение 5 лет), средний перцентиль роста составил 48 в начале лечения, 37 перцентиль - в конце 24 недели лечения, 40- через 24 недели после окончания лечения. Медиана продолжительности наблюдения составила 284 недели, при этом у 21 пациента наблюдалось снижение роста на 15%. При последующих визитах нарушение роста не было восстановлено.

Негативное влияние ПВТ на нутритивный статус может быть обусловлено следующими факторами: превалированием процессов катаболизма на фоне побочной реакции, протекающей с гипертермией; снижением аппетита на фоне длительной ПВТ; гиподинамией вследствие длительной госпитализации; отсутствием индивидуальной коррекции нарушений пищевого статуса в процессе лечения

При оценке показателей состава тела на фоне ПВТ выявлено, что в процессе терапии у детей I группы статистически значимо снижается жировая и мышечная масса, а также уменьшается количество общей жидкости, протеинов и минеральных веществ. При индивидуальной оценке композиционного состава тела установлен дефицит ЖМ до лечения у 30% детей, по окончании – у 43%. Дефицит МСМ выявлен у 18% детей, после курса лечения – у 34%. Дефицит минеральных

веществ, ОВО, протеинов до терапии отмечался соответственно у 30%, 24%, 19%. После терапии частота дефицита указанных компонентов составила 34%, 30%, 26% соответственно.

При оценке показателей состава тела у детей во II группы на фоне терапии IFN α -2a не выявлено статистически значимых отклонений. При индивидуальной оценке композиционного состава тела установлен дефицит ЖМ до лечения у 15% детей, по окончании – у 43%. Дефицит МСМ выявлен у 18% детей, после курса лечения – у 34%. Дефицит минеральных веществ, ОВО, протеинов до терапии отмечался соответственно у 7%, 24%, 19%. После терапии частота дефицита указанных компонентов составила 34%, 30%, 26% соответственно.

Учитывая, что у 19 (15,6%) детей выявлен дефицит МТ на момент начала ПВТ, у 6 (4,9%) детей зафиксирован дефицит МТ на 3-4 неделе терапии, нами было рекомендовано введение в рацион специализированного лечебного продукта с целью обогащения рациона. Дети были разделены на группы: дети с дефицитом МТ, получавшие дополнительное питание в течение всего периода лечения, и дети (показатель Z-score ИМТ на нижней границе нормы на 3-4 неделе терапии), находившиеся на возрастной диете. При сравнении показателей состава тела на момент окончания терапии получено, что у детей, получавших нутритивную поддержку достоверно выше МСМ, что свидетельствует об удовлетворительных показателях обмена белка в растущем организме ребенка.

При оценке метаболического статуса методом непрямой респираторной калориметрии у больных, выявлена тенденция к отклонениям метаболических параметров от нормальных величин. Так, у I группы больных выявлено снижение скорости окисления углеводов ($p < 0,001$) на фоне проведения комбинированной ПВТ, по остальным показателя достоверной разницы не получено, хотя имеется тенденция к снижению всех параметров. У детей на монотерапии ИФН- α -2 достоверно значимой разницы не получено ни по одному из параметров.

Таким образом, проведение комбинированной схемы противовирусной терапии у детей с ХГС приводит к достоверному снижению МТ, ИМТ и Z-score ИМТ и роста; при оценке данных композиционного состава тела снижаются показатели жировой, мышечной массы, протеинов, общей жидкости, но все НЯ регрессируют через 48 недель после окончания ПВТ.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что дети, получающие курс ПВТ, нуждаются в мониторинге показателей пищевого статуса. При выявлении признаков нутритивной недостаточности необходима ее своевременная коррекция с использованием как нутритивной поддержки, так и пищевых добавок и своевременной коррекции.

Наши данные согласуются с результатами крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых изучалась эффективность комбинированной ПВТ. Для детей младше 12 лет, инфицированных HCV, в настоящее время отсутствует возможность лечения без препаратов ИФН. При принятии решения о начале терапии необходимо учитывать генотип HCV, степень фиброза заболевания печени (по результатам непрямой эластометрии), возможности побочных эффектов, вероятности ответа и наличия сопутствующих заболеваний. Учитывая высокий процент эффективности комбинированной ПВТ у детей, инфицированных 2 или 3 генотипами HCV, мы рекомендуем проведение лечения препаратами ПЕГ-ИФН- $\alpha 2b$ и РБВ для детей младше 12 лет, инфицированными этими генотипами.

Выводы

1. Достижение устойчивого вирусологического ответа при комбинированной противовирусной терапии у детей с хроническим гепатитом С зависит от генотипа вируса гепатита С: эффективность лечения при генотипе 3 составляет – 90%, при генотипе 2 – 86% , при генотипе 1 – 51%. Устойчивый ответ зарегистрирован у половины детей с межгенотипной рекомбинантной формой RF_2k/1b.

2. Назначение комбинированной противовирусной терапии приводит к появлению большого спектра побочных эффектов у детей. Наиболее часто регистрируются гипертермия (100%), астенический синдром (100%), снижение массы тела (87,7%) и задержка роста (82,2%), лейкопения (62%), тромбоцитопения (28%), анемия (25%). Все нежелательные явления полностью регрессируют спустя 48 недель после окончания лечения.

3. Аллель ТТ в локусе rs12979860 C>T гена *IFNL3* встречается с частотой 65,2% у детей восточнославянского происхождения, инфицированных генотипом 1 вируса гепатита С, и является предиктором резистентности к противовирусной терапии.

4. Аллель СС в локусе rs 12979860 C>T гена *IFNL3* встречается с частотой 34,8% у детей восточнославянского происхождения, инфицированных генотипом 1 вируса гепатита С, и является предиктором эффективности противовирусной терапии.

5. Полиморфный вариант Т>G локуса rs 8099917 гена *IFNL3* не влияет на исходы терапии и встречается с одинаковой частотой как у здоровых, так и у детей с хроническим гепатитом С .

6. Применение комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С у детей оказывает влияние на антропометрические показатели за счет снижения Z-score роста и Z-score ИМТ, а также приводит к изменению параметров композиционного состава тела и основного обмена.

Дополнительное нутритивное питание при терапии хронического гепатита С у детей позволяет сохранить возрастную массу скелетной мускулатуры.

Практические рекомендации

1. С целью прогнозирования эффективности комбинированной противовирусной терапии всем детям с установленным диагнозом хронического гепатита С, ассоциированного с 1 генотипом HCV, необходимо определять полиморфизм гена *IFNL3* в локусе rs12979860 C>T до начала ее проведения.

2. Все дети с установленным диагнозом хронического гепатита С, ассоциированного с генотипом 2 HCV, которым планируется назначение комбинированной ПВТ, обязательно должны быть обследованы на межгенотипные рекомбинантные варианты для определения длительности курса лечения и прогноза ее эффективности.

3. При проведении курса ПВТ необходим мониторинг не только абсолютных величин роста и массы тела, но расчет показателей z-score ИМТ и z-score роста до, на фоне и через 48 недель после окончания лечения с целью своевременной коррекции нарушений нутритивного статуса.

4. Дети, имеющие дефицит массы тела, перед началом ПВТ или в процессе лечения, нуждаются в назначении дополнительной нутритивной поддержки.

5. Всем детям перед началом комбинированной ПВТ необходимо определение вирусной нагрузки РНК и генотипа вируса гепатита С. При наличии инфицирования 1 генотипом HCV необходимо определение полиморфизма гена *IFNL3* в локусе rs 12979860 C>T. На фоне проведения курса ПВТ необходимо измерение абсолютных значений массы тела и роста и расчет Z-score этих показателей. При диагностировании дефицита массы тела до старта терапии необходима нутритивная поддержка.

Список сокращений и условных обозначений

- АЛТ – аланинаминотрансфераза;
- АСТ – аспаргатаминотрансфераза;
- ВИЧ – инфекция – заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ);
- ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза;
- ГЦК - гепатоцеллюлярная карцинома;
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
- ИГА – индекс гистологической активности;
- ИМТ – индекс массы тела;
- ИФА – иммуноферментный анализ;
- ИФН- α 2а – интерферон-альфа2а;
- кДа – килодальтон;
- кПа – килопаскаль;
- НТО – нетранслируемая область;
- ОВО – общая вода организма;
- ОГС – острый гепатит С;
- ОТ- ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией.
- РБВ – рибавирин;
- ПЕГ-ИНФ- α 2b - пегилированный интерферон альфа-2b;
- ПВТ - противовирусная терапия;
- ПТВ – протромбиновое время;
- ПТИ – протромбиновый индекс;
- ПЦР – полимеразная цепная реакция;
- РНК HCV – рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С;
- УЗИ – ультразвуковое исследование;
- ХГС – хронический гепатит С;
- УВО - устойчивый вирусологический ответ;

ЩФ – щелочная фосфатаза;

ЦП – цирроз печени;

Anti – HCV – антитела к антигенам вируса гепатита С;

HCV – вирус гепатита С;

HCV-инфекция – инфекция, вызванная вирусом гепатита С;

IgM (G) – иммуноглобулин M (G);

IL – интерлейкин;

IFNL3 – интерферон – лямбда3;

LQ – нижний (25-й) квартиль;

METAVIR – шкала, предложенная французская группой METAVIR, разграниченная стадии фиброза;

Me (median) – медиана значений;

F – стадия фиброза;

NS 4,5 – неструктурные белки вируса гепатита С;

STAT – сигнальный белок-трансдуктор и активатор транскрипции (signaltransducerandoftranscription);

TNF- α – фактор некроза опухоли альфа (Tumor necrosis factor-alpha);

UQ- верхний (75-й) квартиль.

Библиографический список

1. Абелев Г. И. Альфа-фетопротеин: биология, биохимия, молекулярная генетика / Г. И. Абелев // Иммунология. – 1994. – № 3. – С. 4–10.
2. Афанасьев, А. Ю. ИФА диагностика в разграничении гепатита С острого и хронического течения / А. Ю. Афанасьев, С. В. Зубов, Ю. Е. Жданов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1995. – Т. 5, № 3, прил. 1, 12.
3. Государственный реестр лекарственных средств. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
4. Ершова, О. Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи и совершенствование профилактики этой инфекции : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.30 / Ершова Ольга Николаевна. – М., 2006. – 38 с.
5. Ершова, О. Н. Характеристика активности перинатальной передачи вируса гепатита С / О. Н. Ершова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – С. 39–41.
6. Есауленко, Е. В. Распространение генотипов вируса гепатита С в Санкт-Петербурге / Е. В. Есауленко, Т. А. Ветров, Н. В. Дунаева // Вирусные гепатиты: перспективы и достижения. – 2014. – С. 14–16.
7. Желудкова, О. Г. Современные аспекты ХГС у детей / О. Г. Желудкова // Гепатологический форум. – 2011. – № 3. – С. 14–21.
8. Каганов, Б. С. Хронический гепатит С у детей: клиническое течение и эффективность терапии интерфероном / Б. С. Каганов, Т. В. Строкова, И. И. Орлова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – № 3 (4). – С. 5–12.
9. Кистенева, Л. Б. Перинатальный гепатит С: комплексная оценка факторов риска / Л. Б. Кистенева, С. Г. Чешик, Е. И. Самохвалов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 2. – С. 58–63.

10. Колотвин, А.В. Прогностическая значимость генетического полиморфизма патогена и хозяина для оценки эффективности терапии и развития фиброза печени при хроническом гепатите С: дис. ... канд. мед. наук:03.01.03/ Колотвин Андрей Васильевич. – М., 2014. –173с.

11. Кузин, С. Н. Структура генотипов вируса гепатита у пациентов с хроническим гепатитом С / С. Н. Кузин, Е. И. Самохвалов, Е. Е. Заботина [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 3. – С. 33–38.

12. Лейбман, Е. А. Клинико-диагностическое и прогностическое значение обнаружения core-антигена вируса гепатита С у инфицированных детей : дис. ... канд. мед. наук : 03.02.02 / Лейбман Елена Александровна. – М., 2017.

13. Мартынова, Г.П. Эффективность комбинированной противовирусной терапии у детей с хроническим гепатитом С / Г.П. Мартынова, И.А.Соловьева, Т.А. Жуковская, А.Б. Белкина // Журнал инфектологии–2013.–Т.5. – №2. – С. 37–42.

14. Национальный институт рака (NCI CTCAE, версия 4) [Электронный ресурс]. – 2010. – URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-14_QuickReference_5x7.pdf.

15. Никитин, И. Г. Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения / И. Г. Никитин, Г. И. Сторожаков / Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2001. – № 3. – С.7–10.

16. Николаева, Л. И. Вирус гепатита С: антигены вируса и реакция на них иммунной системы макроорганизма : информационно-методическое пособие / Л. И. Николаева. – Новосибирск : «Вектор-Бест». – 2009. – 78с.

17. Николаева, Л. И. Специфический гуморальный иммунитет при вирусном гепатите С: автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 03.00.06 / Николаева Людмила Ивановна. – М., 2006. – 45 с.

18. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические

рекомендации: – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора.- 2009. –С.36.

19. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году : государственный доклад / Федеральный центр гигиены и эпидемиологии а. – М., 2010. – 431 с.

20. Петеркова, В.А. Справочник педиатра по детской эндокринологии: Методическое пособие/ В.А. Петеркова, А.В. Витебская, Н.А. Геппе [и др.] // М.: Верди. -2016. -С.140.

21. Пименов, Н. Н. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора / Н. Н. Пименов, В. П. Чуланов, С. В. Комарова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 3. – С. 4–10.

22. Рачковский, М. И. Оценка прогностической роли альфа-фетопротеина при циррозе печени: результаты 3-летнего наблюдения / М. И. Рачковский, Г. Э. Черногорюк, Е. В. Белобородова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9-4. – С. 724–728.

23. Рейзис, А. Р. Лечение ХГС у детей и подростков интерфероном сс-2а (Роферон А) / А. Р. Рейзис // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 17–21.

24. Роспотребнадзор. – Режим доступа: http://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php. ELEMENT ID=2938.

25. Скворцова Т.А. Обоснование индивидуализированной терапии хронического вирусного гепатита С у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08/ Скворцова Тамара Андреевна.-М.,- 2015.

26. Строкова, Т. В. Лечебное питание при болезнях печени в детском возрасте / Т. В. Строкова, Е. В. Павловская // Вопросы диетологии. – 2011. – № 1 (1). – Р. 50–55.

27. Строкова, Т. В. Эффективность двенадцатимесячного курса интерферонотерапии при хроническом гепатите С у детей / Т. В. Строкова, А. И.

Зубович, Е. Л. Туманова Е.Л. [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – № 4. – С. 5–8.

28. Строкова, Т.В. Клинико-лабораторные проявления хронических вирусных гепатитов у детей в условиях комплексной терапии: дис. ... доктора мед. наук: 14.00.09 / Строкова Татьяна Викторовна. – М., 2007. –257с.

29. Филимонов, П. Н. Патоморфология хронических сочетанных вирусных гепатитов у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.15 / Филимонов Павел Николаевич. – Новосибирск, 2006. – 45 с.

30. Шахгильдян, И. В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И. В. Шахгильдян. – М. : ГОУ ВУННМЦ МЗ РФ, 2003. – С. 173–236.

31. Шехтман, М. М. Острые вирусные гепатиты: перинатальные исходы / М. М. Шехтман // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 4. – С. 3–6.

32. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. – AASLD-IDSA, 2017 Sept. 20.

33. Ades, A. E. ХГС prevalence in pregnant women in the UK / A. E. Ades, S. Parker, J. Walker [et al.] // Epidemiol. Infect. – 2000 – N 125. – P. 399–405.

34. American Academy of Pediatrics. Hepatitis C // Report of the Committee on Infectious Diseases / L. K. Pickering, editor. American Academy of Pediatrics. – 26th ed. – Elk. Grove Village, IL : Redbook, 2003. – P. 336–340.

35. Aniszewska, M. Mother-to-infant ХГС transmission –rate and course of ХГС infection in children / M. Aniszewska // Przegl. Epidemiol. – 2007. – N 11 (6). – P. 7–15.

36. Arber, N. Elevated serum iron predicts poor response to interferon treatment in patients with chronic ХГС infection / N. Arber, M. Moshkowitz, T. Konikol [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2001. – N 40. – P. 2431–2433.

37. Barshes, N. R. The natural history of hepatitis C virus in pediatric liver transplant recipients / N. R. Barshes, I. W. Udell, T. C. Lee [et al.] // Liver. Transpl. – 2006. – N 12 (7). – P. 1042–1043.

38. Benova, L. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis / L. Benova, Y. A. Mohamoud, C. Calvert C. [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2014.
39. Bortolotti, F. Changing epidemiologic pattern of chronic hepatitis C virus infection in Italian children / F. Bortolotti, M. Resti, R. Giacchino [et al.] // *J. Pediatr.* – 1998. – N 133. – P. 378–381.
40. Bortolotti, F. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease / F. Bortolotti, G. Verucchi, C. Cammà [et al.] // *Gastroenterology.* – 2008. – V. 134 (7). – P. 1900–1907.
41. Brook, G. European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections / G. Brook, V. Soriano, C. Bergin // *Int. J. STD AIDS.* – 2010. – N. 21. – P. 669–678.
42. Bruening, J. The role of type III interferons in hepatitis C virus infection and therapy / J. Bruening, B. Weigel, G. Gerold // *J. Immunol. Res.* – 2017. – P. 7232–7361.
43. Chen, C. H. Clinical significance of elevated alpha (fetoprotein (AFP) in chronic hepatitis C without hepatocellular carcinoma / C. H. Chen, S. T. Lin, C. L Kuo [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2008. – N 85 (55). – P. 1423–1427.
44. Cho, S. W. In situ detection of hepatitis C virus RNA in liver tissue using a digoxigenin-labeled probe created during a polymerase chain reaction / S. W. Cho, S. G. Hwang, D. C. Han [et al.] // *J. Med. Virol.* – 1996. – Vol. 48 (3). – P. 227–233.
45. Choo, Q. Algenetic organization and diversity of the hepatitis C virus / Q. Choo, K. Richman, J. Han [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1991. – N 15. – V. 88 (6). – P. 2451–2455.
46. Das, B. R. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in India / B. R. Das, B. Kundu, R. Khandapkar [et al.] // *J. Pathol. Microbiol.* – 2002. – N 45. – P. 323–328.
47. Davis, G. L. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C / G. L. Davis, J. B. Wong, J. G. McHutchison [et al.] // *Hepatology.* – 2003. – N 38. – P. 645–652.

48. Davison, S. M. Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management / S. M. Davison, G. Mieli-Vergani, J. Sira [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2006. – N 91. – P. 781–785.
49. De Ledinghen, V. Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. / V. De Ledinghen, B. Le Bail, L. Rebouissoux [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2007. – № 45 (4). – P. 443–450.
50. Delgado-Borrego, A. Expected and actual case ascertainment and treatment rates for children infected with hepatitis C in Florida and the United States: epidemiologic evidence from statewide and nationwide surveys / A. Delgado-Borrego, L. Smith, M. M. Jonas [et al.] // J. Pediatr. – 2012. – N 161 (5). – P. 915–921.
51. Denniston, M. M. Chronic hepatitis C virus infection in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey / M. M. Denniston, R. B. Jiles, J. Drobeniuc [et al.] // Annals of internal medicine. – 2014. – N 160 (5). – P. 293–300.
52. Desmet, V. J. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging / V. J. Desmet, M. Gerber, J. H. Hoofnagle, M. Manns, P. J. Scheuer // J. Hepatology. – 1994. – № 6 (19). – P. 1513–1520.
53. Di Bisceglie, A. M. Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B / A. M. Di Bisceglie, J. H. Hoofnagle // Cancer. – 1989. – N 10 (64). – P. 2117–2120.
54. Di Lorenzo, C. Hepatitis C virus evasion mechanisms from neutralizing antibodies / C. Di Lorenzo, A. G. Angus, A. H. Patel // Viruses. – 2011. – N 3. – P. 2280–2300.
55. Domagalski, K. Impact of IL-28B polymorphisms on pegylated interferon plus ribavirin treatment response in children and adolescents infected with XFC genotypes 1 and 4 / K. Domagalski, M. Pawlowska, A. Tretyn [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2013 Jun. – N 32 (6). – P. 745–754.
56. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016 / EASL // J. Hepatol. – 2017. – N 66. – P. 153–194.

57. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018 / EASL // *J. Hepatol.* – 2018. – N 69 (2). – P. 461–511.
58. Egli, A. The impact of the interferon-lambda family on the innate and adaptive immune response to viral infections / A. Egli, D. M. Santer, D. O'Shea [et al.] // *Emerg. Microbes Infect.* – 2014 Jul. – N 3(7). – P. e51..
59. El-Kamary, S. S. Prevalence of hepatitis C virus infection in urban children / S. S. El-Kamary, J. R. Serwint, A. Joffe [et al.] // *J. Pediatr.* – 2003. – N 143 (1). – P. 54–59..
60. El-Sayed, M. Global estimate of XFC infection in the pediatric and adolescent population / M. El-Sayed, H. Razavi // *J. Hepatol.* – 2015. – N 62. – P. 831–832.
61. Esmat, G. Risk factors for hepatitis C virus acquisition and predictors of persistence among Egyptian children / G. Esmat, M. Hashem, M. El-Raziky [et al.] // *Liver Int.* – 2012. – N 32. – P. 449–456.
62. Esteban, J. L. Hepatitis C: molecular biology, pathogenesis, epidemiology, clinical Features and Prevention / J. L. Esteban, J. Genesca, H. J. Alter // *Progresses in Liver Diseases.* – 1992. – N 10. – P. 253–282.
63. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* – 2011. – N 55. – P. 245–264.
64. European Pediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex – but not elective Cesarean section – effect on mother-to-child transmission of XFC infection // *J. Infect. Dis.* – 2005 Dec 1. – N 192 (11). – P. 1872–1879.
65. Farinati F, Cardin R, Bortolami M, Guido M, Rugge M. Oxidative damage, pro-inflammatory cytokines, TGF- α and c-myc in chronic XFC -related hepatitis and cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* 2006. V.12. P. 2065–2069.
66. Fried, M. W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M. W. Fried, M. L. Shiffman, K. R. Reddy [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – N 347. – P. 975–982. .

67. Gale, M. Jr. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus / M. Gale Jr., E. M. Foy // *Nature*. – 2005. – N 436. – P. 939–945.
68. Ge, D. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge, J. Fellay, A. J. Thompson [et al.] // *Nature*. – 2009. – N 461. – P. 399–401.
69. Ghany, M. G. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update / M. G. Ghany, D. B. Strader, D. L. Thomas [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – N 49. – P. 1335–1374.
70. Goldstein N. S. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C : relationships with serum alanine aminotransferase values, histologic activity index, and hepatocyte MIB-1 scores / N. S. Goldstein, D. E. Blue, R. Hankin [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1999. – N 6 (111). – P. 811–816.
71. Gonzales-Peralta, R. Hepatocellular carcinoma in two young adolescents with chronic hepatitis / R. Gonzales-Peralta, M. R. Langham Jr., J. M. Andres [et al.] // *C. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2009 May. – N 48 (5). – P. 630–635.
72. Gonzalez, S. A. IL-28B As a Predictor of Sustained Virologic Response in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection / S. A. Gonzalez, E. B. Keeffe // *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. – 2011 Jun . – N 7 (6). – P. 366–373.
73. Gower, E. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection / E. Gower, C. Estes, S. Blach [et al.] // *J. Hepatol.* – 2014. – N 61. – P. 45–57.
74. Haber, B. Long-term follow-up of children treated with peginterferon and ribavirin for hepatitis c virus infection / B. Haber, E. Alonso, A. Pedreira [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2017. – N 64. – P. 89–94.
75. Hadziyannis, S. J. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose / S. J. Hadziyannis, H. Jr. Sette, T. R. Morgan [et al.] // *Ann. Intern. Med.* // 2004. – N 140. – P. 346–355.

76. Halfon, P. IL-28B polymorphism and hepatitis C: impact on viral clearance – prolonged, spontaneous and after treatment with antiviral drugs / P. Halfon, P. Cacoub // *Rev. Med. Interne.* – 2011. – N 32 (5). – P. 271–274.

77. Hu, K. Q. Clinical significance of elevated alpha (fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma / K. Q. Hu, N. L. Kyulo, N. Lim // *Am. J. Gastroenterology.* – 2004. – N 5 (99). – P. 860–865.

78. Hutyrova B., Pantelidis P., Drabek J., Zůrková M., Kolek V., Lenhart K., Welsh K.I., Du Bois R.M., Petrek M.. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis // *Am J. Respir Crit Care Med.* 2002. V.165. P.148– 151.

79. Ijaz, B. Association of laboratory parameters with viral factors in patients with hepatitis C / B. Ijaz, A. Waqar, T. Fouzia [et al.] // *Virology Journal.* – 2011. – N 361 (8). – P. 1–9.

80. Indolfi, G. Perinatal transmission of hepatitis C virus / G. Indolfi, C. Azzari, M. Resti // *J. Pediatr.* – 2013. – N 163. – P. 1549–1552. Bortolotti, F. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease / F. Bortolotti, G. Verucchi, C. Cammà [et al.] // *Gastroenterology.* – 2013. – V. 134 (7). – P. 1900–1907.

81. Indolfi, G. Treatment of chronic hepatitis c virus infection in children: a position paper by the hepatology committee of european society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition / G. Indolfi, L. Hierro, A. Dezsofi [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* – 2018. – N 66 (3) – P. 505–515.

82. Jara, P. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection / P. Jara, L. Hierro, A. de la Vega A [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2008. – N 27. – P. 142–148.

83. Jara, P. Treatment of hepatitis C in children / P. Jara, L. Hierro // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – N 4 (1). – P. 51–61

84. Jia, Hu. Treatment of hepatitis C in children: a systematic review / Hu Jia, K. Doucette, L. Hartling [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – N 5 (7). – P. e11542.

85. Jonas, M. M. Peginterferon for Chronic Hepatitis C in Children affects Growth and Body Composition: Results from the Pediatric Study of Hepatitis C (PEDS-C) Trial. / M. M. Jonas, W. Balistreri / *Hepatology*. – 2012. – N 56 (2). – S. 523–531. *Hepatology*. 2012 Aug; 56(2): 523–531.
86. Jonas, M. M. Long-term growth outcomes in children treated for chronic hepatitis C / M. M. Jonas, K. B. Schwarz, R. Gonzalez-Peralta [et al.] // *J. Pediatr.* – 2014. – N 165. – P. 1252–1254.
87. Juki, N. Relation of disease activity during chronic hepatitis C infection to complexity of hyper-variable region 1 quasispecies / N. Juki, N. Hayashi, T. Moribe [et al.] // *Hepatology*. – 1997. – N 25. – P. 439–444.
88. Kalinina, O. A Natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg / O. Kalinina, H. Norder, S. Mukomolov [et al.] // *Society*. – 2002. – N 76. – P. 4034–4043.
89. Kamal, S. M. Hepatitis C genotype 4: What we know and what we don't yet know / S. M. Kamal, I. A. Nasser // *Hepatology*. – 2008. – N 47. – P. 1371–1383.
90. Kelly, C. Interferon lambdas: the next cytokine storm / C. Kelly, P. Klenerman, E. Barnes // *Gut*. – 2011. – Vol. 60. – P. 1284–1293.
91. Kelly, D. A. Durability of sustained response shown in paediatric patients with chronic hepatitis C who were treated with interferon alfa-2b plus ribavirin / D. A. Kelly, B. Haber, R. P. Gonzalez-Peralta [et al.] // *J. Viral. Hepat.* – 2012. – N 19. – P. 263–270..
92. Kershenobich, D. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America / D. Kershenobich, H. A. Razavi, J. F. Sánchez-Avila [et al.] // *Liver Int.* – 2011. – N 31 (Suppl. 2). – P. 18–29.
93. Kobayashi, M. Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections / M. Kobayashi, K. Ikeda, T. Hosaka [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2006. – N 4 (78). – P. 459–465.

94. Kolykhalov, A. A. Identification of a highly conserved sequence element at the 3' terminus of hepatitis C virus / A. A. Kolykhalov, S. M. Feinstone, C. M. Rice // *J. Virol.* – 1996. – V. 70. – P. 3363–3371.
95. Lee, A. Chronic Hepatitis C Infection in Children: current treatment and new therapies / A. Lee, J. Rajanayagam, M. Abdel-Hady // *J. Clin. Transl. Hepatol.* – 2015. – N 3 (1). – P. 36–41.
96. Li, C. Diagnostic accuracy of desgamma-carboxy prothrombin versus α fetoprotein for hepatocellular carcinoma: a systematic review / C. Li, Z. Zhang, P. Zhang [et al.] // *Hepatol. Res.* – 2014. – N 44. – P. 11–25.
97. Lingala, S. Natural history of hepatitis C. Natural history of hepatitis C / S. Lingala, M. G. Ghany // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2015. – N 44 (4). – P. 717–734.
98. Lozano, R. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // *Lancet.* – 2012 Dec 15. – N 380 (9859). – P. 2095–2128.
99. Mack, C. L. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents / C. L. Mack, R. P. Gonzalez-Peralta, N. Gupta [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2012. – N 54. – P. 838–855.
100. Mangia A. Individualizing treatment duration in hepatitis C virus genotype 2/3-infected patients // *Liver International.* 2011. V.31, №. 1. P. 36–41.
101. Manos, M. M. Distribution of hepatitis C virus genotypes in a diverse US integrated health care population / M. M. Manos, V. A. Shvachko, R. C. Murphy [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2012. – N 84 (11). – P. 1744–1750.
102. Martell, M. Hepatitis C virus (X₁C) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of X₁C genome distribution / M. Martell, J. Esteban, J. Quer [et al.] // *J. Virol.* – 1992. – V. 66 (5). – P. 3225–3229.
103. Mathurin, P. X₁C burden in Europe and the possible impact of current treatment / P. Mathurin // *Dig. Liver Dis.* – 2013. – N 45 (Suppl. 5). – S. 314–317.

104. Micallef, J. M. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies / J. M. Micallef, J. M. Kaldor, G. J. Dore // *Journal Viral Hepatitis*. – 2006. – Vol. 13 (1). – P. 34–41.
105. Miller, R. H. Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestiviruses and Flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups / R. H. Miller, R. H. Purcell // *Pnas. (USA)*. – 1990. – V. 87. – P. 2057–2061..
106. Moghaddam, A. ... / A. Moghaddam, E. Melum, N. Reinton [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – V. 53. – P. 746–754. Szabo, E. Viral hepatitis: new data on hepatitis C infection / E. Szabo, G. Lotz, C. Paska [et al.] // *Pathology oncology research : POR*. – 2003. – N 9 (4). – P. 215–221.
107. Mohd, H. K. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence / H. K. Mohd, J. Groeger, A. D. Flaxman [et al.] // *Hepatology*. – 2013. – N 57 (4). – P. 1333–1342.
108. Mortada, H. El-Sh. Burden of pediatric hepatitis C / H. El-Sh. Mortada, N. M. Kamal // *World J. Gastroenterol*. – 2013. – N 19 (44). – P. 7880–7888.
109. Mukomolov, S. Hepatitis C in the Russian Federation: challenges and future directions / S. Mukomolov, G. Trifonova, I. Levakova [et al.] // *Hepat. Med*. – 2016. – V. 8. – P. 51–60.
110. Murray, K. F. Liver histology and alanine amino transferase levels in children and adults with chronic hepatitis C infection / K. F. Murray, L. S. Finn, S. L. Taylor [et al.] // *Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. – 2005. – N 41 (5). – P. 634–638.
111. Napoli, N. Predictive value of early virological response to treatment with different interferon-based regimens plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C / N. Napoli, G. Giannelli, C. V. Parisi [et al.] // *New Microbiol*. – 2005. – N 28 (1). – P. 13–21.
112. Pawlotsky, J. M. EASL recommendations on treatment of hepatitis C / J. M. Pawlotsky, A. Aghemo, D. Back [et al.] // *J. Hepatol*. – 2015. – N 63. – P. 199–236.

113. Pawlowska, M. Virologic response to treatment with pegylated interferon alfa-2b and Ribavirin for chronic hepatitis C in children / M. Pawlowska, M. Pilarczyk W. Halota // *Med. Sci. Monit.* – 2010. – N 16. – P. 616–621.
114. Pier-Angelo, T. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression / T. Pier-Angelo, C. Calitri, C. Scolfaro [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016 Jan 28. – N 22 (4). – P. 1382–1392.
115. Polis, C. B. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis / C. B. Polis, S. N Shah, K. E. Johnson [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – N 44. – P. 1123–1131.
116. Prince, A. M. Visualization of hepatitis C virions and putative defective interfering particles isolated from low-density lipoproteins / A. M. Prince, T. Huima-Byron, T. S. Parker [et al.] // *J. Viral. Hepatitis.* – 1996. – V. 3. – P. 11–17.
117. Resti, M. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs / M. Resti, C. Azzari, L. Galli L. [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2002. – N. 185. – P. 567–572.
118. Robbins, P. W. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (X₁C) and related viruses: proposal for standardization. International committee on virus taxonomy / P. W. Robbins, G. Myers, C. Howard [et al.] // *Arch. Virol.* – 1998. – V. 143. – P. 2493–2503.
119. Roberts, E. A. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection / E. A. Roberts, L. Yeung // *Hepatology.* – 2002. – N 36. – P. 106–113
120. Rosen, I Pegylated interferon alfa and ribavirin for children with chronic hepatitis C / I. Rose, M. Kori, O. E. Adiv [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – N 19 (7). – P. 1098–1103.
121. Rumbo, C. Hepatitis C in children: a quaternary referral center perspective / C. Rumbo, R. L. Fawaz, S. H. Emre [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2006. – N 43. – P. 209–216.

122. Schwarz, K. B. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C / K. B. Schwarz, R. P. Gonzalez-Peralta RP, K. F. Murray [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011. – N 140. – P. 450–458.

123. Schwarz, K. Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 24 Weeks is Safe and Effective in Adolescents with Genotype 2 or Genotype 3 Chronic Hepatitis C Infection (presented at AASLD, November 11-15, 2016) / K. Schwarz, P. Rosenthal, R. Gonzalez-Peralta [et al.]. – Boston, MA, 2016.

124. Shaker. Single-Nucleotide Polymorphisms of IL-10 and IL-28B as Predictors of the Response of IFN Therapy in XFC Genotype 4-infected Children / Shaker, G. Olfat, Nassar [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2013. – N 2 (57). – P. 155–160.

125. Sherlock, S. Viral hepatitis C / S. Sherlock // *Current opinion in gastroenterology*. – 1993. – N 9. – P. 341–348.

126. Shiraki, K. Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants / K. Shiraki, H. Ohto, N. Inaba [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2008. – N 50. – P. 138–140.

127. Sievert, W. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt / W. Sievert, I. Altraif, H. A. Razavi [et al.] // *Liver. Int.* – 2011. – N 31 (Suppl. 2). – P. 61–80.

128. Simmonds, P. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region / P. Simmonds, E. C. Holmes, S. W. Cha [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 1993. – V. 74. – P. 2391–2399.

129. Simmonds, P. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes / P. Simmonds, A. Alberti, H. J. Alter [et al.] // *Hepatology*. – 1994. – N 19. – P. 1321–1324.

130. Smith, D. B. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 Subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource / D. B. Smith, J. Bukh, K. Kuiken [et al.] // *Hepatology*. – 2014. – V. 59. – P. 318–327.

131. Sokal, E. M. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents / E. M. Sokal, A. Bourgois, X. [et al.] // *J. Hepatol.* – 2010. – N 52. – P. 827–831.

132. Stättermayer, A. F. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naive patients with chronic hepatitis C / A. F. Stättermayer, R. Stauber, H. Hofer [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – N. 9. – P. 344–350.

133. Suzuki, T. Morphogenesis of infectious hepatitis C virus particles / T. Suzuki // *Front Microbiol.* – 2012. – V. 7 (3). – N 38 – P. 1–11.

134. Syriopoulou, V. Mother to child transmission of hepatitis C virus: rate of infection and risk factors / V. Syriopoulou, G. Nikolopoulou, G. L. Daikos [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2005. – N 37. – P. 350–353..

135. Szabo, E. Viral hepatitis: new data on hepatitis C infection / E. Szabo, G. Lotz, C. Paska [et al.] // *Pathology oncology research : POR.* – 2003. – N 9 (4). – P. 215–221.

136. Tanaka, Y. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / Y. Tanaka, N. Nishida, M. Sugiyama [et al.] // *Nat. Genet.* – 2009. – N 41. – P. 1105–1109.

137. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008;48(2):418–31.

138. Thomas, D. L. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus / D. L. Thomas, C. L. Thio, M. P. Martin [et al.] // *Nature.* – 2009. – N 461. – P. 798–801.

139. Thompson, A. J. Genetic factors and hepatitis C virus infection / A. J. Thompson // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 142. – P.1335—1339.

140. Thursz, M. XFC transmission in industrialized countries and resource-constrained areas / M. Thursz, A. Fontanet // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – N 11. – P. 28–35.

141. Uhanova, J. A population-based study of the epidemiology of hepatitis C in a North American population / J. Uhanova, R. B. Tate, D. J. Tatarzyn [et al.] // *J. Hepatol.* – 2012. – N 57. – P. 736–742.
142. WHO. Global Hepatitis Report 2017. – Geneva : World Health Organization, 2017. – URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (accessed 20.08.2017).
143. WHO. Growth reference data for 5–19 years. – URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (accessed 13.09.2016).
144. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. – WHO, April 2016.
145. Wilson L.E., Torbenson M., Astemborski J., Faruki H., Spoler C., Rai R., Mehta S., Kirk G.D., Nelson K., Afdhal N., Thomas D.L. Progression of liver fibrosis among injection drug users with chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2006. V.43. №.4. P. 788–795
146. Wirth, S. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin / S. Wirth, C. Ribes-Koninckx, M. A. Calzado [et al.] // *J. Hepatol.* – 2010. – N 52. – P. 501–507.
147. WMA Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. – Helsinki, 2013.
148. Yeung, L. T. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus / L. T. Yeung, S. M. King, E. A. Roberts // *Hepatology*. – 2001. – N 34. – P. 223–229.
149. Yeung, L. T. Spontaneous clearance of childhood hepatitis C virus infection / L. T. Yeung, T. To, S. M. King [et al.] // *J. Viral. Hepat.* – 2007. – N 14 (11). – P. 797–805.
150. Younossi, Z. M. High efficacy and significant improvement of quality of life (QoL) in Adolescent patients with hepatitis c genotype 1 (GT1) treated with sofosbuvir (SOF) and ledipasvir (LDV) (presented at AASLD, November 11-15, 2016) / Z. M. Younossi. – Boston, MA, 2016.

151. Zekri A.R., El-Din A.M., Hassan A., El-Din A.H., El-Shehaby A., Abu-Shady M.A. Cytokine profile in Egyptian hepatitis C virus genotype-4 in relation to liver disease progression // World J. Gastroenterol. 2005. V.11. P.6624–6630.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1 - Среднесуточное содержание пищевых веществ и энергетическая ценность диеты 5Д1 (3-6 лет)

Дни недели	Белки	Жиры, г	Углеводы, г
Понедельник	61,1	52,1	206,1
Вторник	66,4	68,9	211,2
Среда	57,5	58,2	191,0
Четверг	73,5	64,6	243,5
Пятница	59,2	69,0	207,8
Суббота	55,7	49,8	190,0
Воскресенье	69,9	58,1	194,8
Среднее (за неделю)	63,3	60,1	206,3
Хлеб	11,0	11,8	95,8
Всего:	74,3	71,9	302,1
Итого	69,8	63,2	274,9

Среднесуточная энергетическая ценность – 1948 ккал.

Таблица 2 - Среднесуточное содержание пищевых веществ и энергетическая ценность диеты 5Д2 (7-11 лет)

Дни недели	Белки	Жиры, г	Углеводы, г
Понедельник	79,6	67,3	252,8
Вторник	76,7	81,9	263,2
Среда	86,5	82,2	255,7
Четверг	79,9	74,1	276,1
Пятница	69,6	82,8	254,5
Суббота	67,3	53,5	207,5
Воскресенье	76,9	67,6	256,3
Среднее (за неделю)	76,6	72,7	252,3
Хлеб	12,3	12,0	102,6
Всего:	88,9	84,7	354,9
Итого	83,5	74,5	323,0

Среднесуточная энергетическая ценность – 2296 ккал.

Таблица 3 - Среднесуточное содержание пищевых веществ и энергетическая ценность диеты 5ПВ (12-18 лет).

Дни недели	Белки	Жиры, г	Углеводы, г
Понедельник	93,9	74,1	229,5
Вторник	102,2	95,0	224,3
Среда	105,7	93,0	238,4
Четверг	101,4	80,3	221,5
Пятница	83,1	58,4	231,9
Суббота	89,5	69,4	241,2
Воскресенье	93,1	64,6	248,6
Среднее (за неделю)	95,5	76,4	233,6
Хлеб	14,4	4,2	113,8
Всего:	109,9	80,6	347,4
ИТОГО	103,3	70,9	316,1

Среднесуточная энергетическая ценность – 2315ккал.