

DOI: 10.26693/jmbs04.02.051

УДК 616.36-022.6-053.2

Яковенко Н. О., Зак М. Ю., Жук С. В., Нужна О. К.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С У ДІТЕЙ

Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

kom75577@gmail.com

Вірусний гепатит С є серйозною світовою проблемою. За даними ВООЗ, на гепатит С страждає біля 150–200 млн. осіб, а 350 тис. щорічно помирають від ускладнень. Захворюваність та летальність внаслідок гепатиту С прогресивно збільшується на планеті та, за даними експертів, подвоїться до 2020 року. Хоча, у порівнянні з дорослим населенням розповсюдженість вірусного гепатиту С серед дітей відносно низька, у світі приблизно 5 млн дітей мають активну форму вірусного гепатиту С. Хронічний вірусний гепатит С уражає від 0,1% до 2% дітей в залежності від популяції населення і факторів ризику. Існує ряд відмінностей інфекції у вірусного гепатиту С у дорослих і дітей. Але дані щодо цього питання неоднозначні. У статті були вивчені та узагальнені дані літератури за останні роки щодо особливостей інфікування, перебігу та ускладнень вірусного гепатиту С у дітей.

Вірусний гепатит С – інфекційне захворювання, що викликається вірусом гепатиту С, з гемоконтактним механізмом передачі збудника і переважним ураженням печінки та інших внутрішніх органів. Сьогодні виділяють 11 генотипів вірусу, більше 100 його субтипів та велику кількість так званих квазі-видів. Інфекція вірусного гепатиту С у дітей відрізняється від дорослих в декількох аспектах. Знання про вірусні інфекції гепатиту С у дітей обмежені. Це пов'язано з тим, що набагато менше дітей інфіковані вірусом гепатиту С, і рідше з'являються симптоми зараження. Понад три чверті дітей не мають симптомів. Мінімальні неспецифічні і короткочасні симптоми спочатку виявляються приблизно у 15% дітей. Прогресування вірусної інфекції гепатиту С до таких серйозних наслідків, як цироз і гепатоцелюлярний рак, добре вивчено у дорослих, але мало відомо про віддалені наслідки інфекції у дітей. Вважається, що у дітей спостерігається висока частота спонтанної регресії хронічного вірусного гепатиту С, більш повільна прогресія захворювання, ніж у дорослих, переважно легкий безсимптомний перебіг з невеликим підвищенням рівня трансамінази. Дійсно, за даними ряду досліджень, спонтанна ремісія у дітей зустрічається в 25–40% випадків.

Таким чином, вивчаючи літературні дані, можна зробити висновок, що існує ряд суперечливих даних, які вимагають подальшого вивчення вірусної інфекції гепатиту С у дітей.

Ключові слова: вірусний гепатит С, діти, перебіг захворювання.

Вступ. Вірусний гепатит С (ВГС) є серйозною світовою проблемою. Останніми роками помітна тенденція до збільшення захворюваності на ВГС, в тому числі випадків хронічних форм хвороби. За даними ВООЗ, на гепатит С страждає біля 150–200 млн осіб, а 350 тис. щорічно помирають від ускладнень – прогресуючої печінкової недостатності, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [30, 32]. Варто зазначити, що у дітей частота хронізації захворювань, викликаних гепатотропними вірусами, відрізняється від дорослих та залежить від віку інфікування дитини і є максимальною (до 90%) на першому році життя та в ранньому дитинстві, що зумовлено фізіологічними особливостями дитячого організму та незрілістю імунної системи [8].

За ступенем негативного впливу на здоров'я населення та масштабами захворюваності вірусні гепатити в Україні займають домінуюче місце в структурі інфекційної патології разом із грипом та гострими інфекційними хворобами верхніх дихальних шляхів. Захворюваність та летальність внаслідок гепатитів В і С прогресивно збільшується на планеті та, за даними експертів, подвоїться до 2020 року. Вже зараз загальна кількість пацієнтів з гепатитами у світі в 14–15 разів перевищує кількість ВІЛ-інфікованих. Вірусні гепатити у 50–100 разів є більш контагіозними, ніж ВІЛ [7].

За даними ВООЗ Україна належить до країн із середньою поширеністю гепатиту С – інфіковано приблизно 3% громадян, що складає приблизно 1170000 осіб. Однак, за результатами вибіркового моніторингу груп ризику, рівень інфікування ВГС серед деяких з них значно перевищує середньостатистичні показники і сягає 40–60% [7]. Хоча, у порівнянні з дорослим населенням розповсюдженість вірусного гепатиту С серед дітей відносно

низька, у світі приблизно 5 млн дітей мають активну форму ВГС [25].

Хронічний ВГС уражає від 0,1% до 2% дітей в залежності від популяції населення і факторів ризику. В Україні за даними офіційної статистики в 2014–2015 роках поширеність хронічного ВГС у дітей коливається між 0,25 до 0,3 на 1000, а захворюваність 1,04–0,55 на 100000 дітей віком до 17-ти років [7].

Вірусний гепатит С (ВГС) – інфекційне захворювання, що викликається вірусом гепатиту С, з гемоконтактним механізмом передачі збудника і переважним ураженням печінки та інших внутрішніх органів (позапечінкова локалізація вірусу).

Згідно класифікації вірусних гепатитів (В. Ф. Учайкін, 2002 р.), за формою захворювання гепатити поділяються на типові (жовтянична форма) та атипові (безжовтянична, стерта, субклінічна форми); за тяжкістю на: легкі, середньотяжкі, тяжкі та фульмінантні; за тривалістю процесу виділяють гострий гепатит (до 3 місяців), затяжний (до 6 місяців) та хронічний (більше 6 місяців).

Вірус гепатиту С являє собою однопітквову РНК та належить до сімейства *Flaviviridae*. Основною його особливістю є надзвичайна мінливість, здатність утворювати так звані «квазивіди», внаслідок чого вірус легко втікає з-під імунного пресу, а антитіла, що утворюються в організмі, є лише «свідками», маркерами інфікованості й не захищають від повторного інфікування ВГС як гомологічного, так і іншого штаму.

Сьогодні виділяють 11 генотипів вірусу, більше 100 його субтипів та велику кількість так званих квазивідів. Генотипи 1a, 1b, 2a, 2b, 2c і 3a складають понад 90% всіх ізолятів вірусу, що отримані у Північній та Південній Америці, Європі, Росії, Китаї, Японії, Австралії та Новій Зеландії. Генотипи 4, 5a та 6 відповідно виявляються в Центральній та Південній Африці, Південно-Східній Азії. В Україні відмічається переважання генотипів 1b (біля 70%) та 3a. Генотип не впливає на наслідок хвороби, але дозволяє спрогнозувати ефективність та тривалість лікування. З 1-м та 4-м генотипом частіше пов'язана низька відповідь на інтерферонотерапію; із 3-м генотипом частіше пов'язаний стеатоз печінки.

Основним місцем реплікації HCV є гепатоцити печінки, іншими позапечінковими ділянками реплікації є лімфоцити і мононуклеарні клітини периферійної крові (на них приходиться близько 3,1% вірусного навантаження) [11].

Природна сприйнятливість людей до ВГС велика. Джерелом інфекції є хворі на гострий чи хронічний ВГС та вірусносії. В крові вірус з'являється через 1–3 тижні після інфікування.

Гострий гепатит С – гостра інфекція ВГС у пацієнта, у якого не було виявлено ВГС та ознак гепатиту 6 місяців тому. Гострий ВГС часто перебігає безсимптомно і клінічно не проявляється. Гострий ВГС у новонароджених визначається як виявлення РНК ВГС в крові новонародженого в перші 1–6 місяців життя, зазвичай у контексті передачі ВГС від матері до дитини. Часто у новонароджених відбувається спонтанна регресія ВГС. Неонатальну інфекцію ВГС слід відрізняти від перинатальної перехідної віремії, коли РНК ВГС визначається в периферичній крові в період 0–5 днів після народження.

Гострий ВГС в 20–30% може завершитися одужанням з повною нормалізацією аланінамінотрансферази (АЛТ) і зникненням РНК ВГС протягом 6–12 місяців, але у випадку хронізації гепатиту та прогресування хвороби печінки виникає загроза розвитку цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми. Фульмінантні форми ВГС у дітей зустрічаються дуже рідко. Пацієнти з імуносупресією (ВІЛ-інфекція, онко-гематологічна патологія, цукровий діабет та ін.) мають більш тяжкий перебіг та більш прискорене прогресування хвороби. Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) рідко зустрічається серед дітей, і про неї майже виключно повідомляється у дітей з цирозом. Є повідомлення про те, що у дітей з хронічним ВГС і лейкемією в анамнезі може бути підвищений ризик розвитку ГЦК, але дані обмежені [24]. Дітям з ВГС і супутніми захворюваннями, такими як ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки та вроджені вади серця з підвищеним тиском в правих відділах серця, дітям, які отримують гепатотоксичні препарати, необхідно приділяти більше уваги, більш ретельно контролювати перебіг хвороби на предмет прогресування захворювання [10].

Діагноз хронічного ВГС ставиться у випадках, коли мають місце ознаки активної вірусної інфекції з виявленням РНК ВГС за період не менше 6-ти місяців з прогресуючим ураженням печінки.

Про спонтанну регресію ВГС говорять у випадку зникнення виявлених раніше РНК ВГС без проведення будь-якого лікування, що доведено шляхом отримання двох послідовних негативних тестів на наявність РНК ВГС з інтервалом не менше 6-ти місяців.

Найбільш частими шляхами інфікування дитини ВГС у розвинутих країнах є вертикальна передача вірусу від РНК-позитивної ВГС матері. Ризик передачі HCV від матері до дитини в середньому знаходиться в межах 4,7–6,7% [33, 35]. За даними Московської І. А. (2007), генотип та вірусне навантаження у матері (більш ніж 1 млн. коп/мл) віднесено до факторів підвищеного ризику перинатальної

трансмисії HCV [3]. Наявність у матері ко-інфекції вірусу імунодефіциту (HIV)/HCV збільшує шанси передачі інфекції від матері до дитини на 90% в порівнянні з моноінфекцією HCV, у таких хворих частота вертикальної передачі складає 20% [28, 31]. Внутрішній моніторинг плода, тривалий розрив оболонки плода і гіпоксія плода під час пологів, можуть збільшувати ризик інфікування.

В інших випадках зараження відбувається при контакті із забрудненими продуктами крові, трансплантації інфікованих органів, у пацієнтів, що знаходяться на тривалому діалізі нирок. Крім того, інфікування ВГС зустрічається при сумісному використанні предметів особистої гігієни (зубні щітки, манікюрні ножиці), на яких залишається кров, заражена гепатитом С, при нанесенні татуювання, пірсингу, використанні ін'єкційних наркотиків [10, 25].

У країнах, які розвиваються, превалює горизонтальний шлях інфікування – гемотрансфузії та інфузії компонентів крові [31]. Саме цей шлях передачі вірусу гепатиту С широко вивчався в Єгипті. Як показали результати досліджень єгипетських лікарів, найбільш високими факторами ризику інфікування ВГС були хірургічні втручання та переливання крові. Самим високим фактором ризику персистенції ВГС було лікування зубів і чоловіча стаття, особливо у тих дітей, у яких були високий висхідний рівень АЛТ і коливання АСТ [36, 38, 41].

Певну роль у інфікуванні і подальшому перебігу ВГС мають супутні захворювання. Так, як показали данні зарубіжних дослідників, коморбідні стани були присутні у 45,9% анти-ВГС-позитивних дітей і включали хронічні захворювання крові, такі як таласемія і гемофілія (59%), інсулінозалежний цукровий діабет (12%) та інші супутні захворювання (29%). Діти з супутніми захворюваннями мали більш низький індекс маси тіла і значно більш високу частоту таких симптомів, як болі в животі, жовтяниця, гепатомегалія і спленомегалія [36].

Важливо відмітити, що гепатит С не передається через повітря, непошкоджену шкіру, випадковий соціальний контакт та грудне вигодовування [25, 42].

Встановлено, що є можливість сімейно-побутової передачі HCV-інфекції. За даними ряду авторів ризик передачі HCV не перевищує 2% у сім'ях, де інфікована 1 людина [1], за даними інших авторів – ризик передачі HCV від дитини до дитини в одній сім'ї складає 31%, від матері до дитини – 23%, від батька до дитини – 12% [15]. Немає даних щодо передачі ВГС серед дітей у дитячих садках.

Ризик інфікування ВГС при статевому акті при постійних статевих стосунках незначний, але це не може бути підставою для сексуально активних підлітків ігнорувати правила безпечного сексу.

Існує ряд відмінностей інфекції ВГС у дорослих і дітей. Але данні щодо цього питання неоднозначні. Існує думка, що у дітей має місце вища частота спонтанної регресії хронічного ВГС, більш уповільнені темпи прогресування хвороби ніж у дорослих, переважно м'який безсимптомний перебіг з незначним підвищенням рівня трансаміназ [1, 2, 3, 24, 29]. Так, як показали дослідження ряду авторів, у немовлят, що інфікувалися в результаті вертикальної передачі, рівень спонтанної регресії хвороби, досягав 25–40%. У більшості пацієнтів спонтанна регресія спостерігалась у віці до 24-х місяців життя [5, 28]. За даними італійських досліджень, у 119 дітей з безсимптомним перебігом ВГС, який був діагностований протягом перших 3 років життя, у 5%, 2,5%, 7%, 32% і 6% спостерігалась спонтанна регресія для генотипів 1a, 1b, 2, 3 і 4 відповідно [13]. За даними іншого європейського дослідження, серед 155 дітей, діагноз ВГС яким був виставлений при народженні, спонтанна регресія спостерігалась у 17% пацієнтів до 2 років життя, у 24% до 3 років і у 30% до 5 років життя [19]. Згідно з іншим дослідженням, лише у 6 з 332 (1,8%) інфікованих ВГС дітей в процесі хвороби розвинулася портальна гіпертензія з асцитом і варикозною кровотоцею. У двох пацієнтів ці симптоми і ознаки з'явилися у ранньому віці (2 і 5 років), в той час як у інших 4 у старшому віці – 11–15 років. В іншому європейському дослідженні тільки у 0,5% (у однієї дитини з 194 інфікованих) захворювання зайшло у стадію декомпенсації і потребувало трансплантації печінки у віці 19 років. Всі ці діти були інфіковані генотипом HCV 1a [12, 14].

Згідно даних інших міжнародних досліджень, ризик прогресування є більш високим при інфікуванні у ранньому дитинстві, ніж у дорослому віці, майже у 85% пацієнтів, що інфікувалися ВГС у дитинстві, захворювання переходить у хронічну стадію, у 20–30% відбувається розвиток цирозу печінки через 20 років [7]. Це підтверджується і результатами дослідження, проведеного в клініці акад. РАМН, проф. В. Ф. Учайкіна, з 204 дітей з ХГС через 10–13 років у 97% було виявлено фіброзування тканини печінки, а в 10% випадків вже в перші 5-8 років сформувався цироз печінки. Тривала спонтанна ремісія спостерігалась лише у 8% дітей. У 82% хворих на ХГС перебігав малосимптомно, але з довготривалою активністю процесу (підвищення активності АЛТ) і вірусної реплікацією (виявлення РНК ВГС в ПЛР) [6]. Більш ніж у половини дітей при повторних пункційних біопсіях печінки було виявлено наростання фіброзу, причому основним фактором, що визначав темп цього наростання (за відсутності ко-факторів гепатотоксичності, таких як алкоголь, наркотики, супутні важкі

захворювання і порушення обміну, медикаментозне навантаження, стреси і т. д.), була тривалість інфікування, особливо при наявності вірусної реплікації [6].

Схожі дані були отримані й іншими дослідниками. Ретроспективний аналіз даних 105 анти-HCV позитивних єгипетських дітей, показав, що РНК ВГС була виявлена більш ніж у половині обстежених. Шістдесят відсотків РНК-позитивних дітей з ВГС пройшли діагностичну біопсію печінки, при якій хронічний гепатит був виявлений у 73% обстежених, цироз – тільки у одного, а у семи дітей (27%) була нормальна гістологічна картина печінки [34].

Таким чином, можна припустити, що ВГС далеко не завжди є доброякісною хворобою в дитинстві.

Питання перебігу хронічного ВГС у дітей, строки формування цирозу печінки, умови прогресування хвороби і частота розвитку раку печінки ще до кінця вивчені.

Своєчасна діагностика інфікування ВГС у дітей ускладнена через переважно мінімальну клінічну симптоматику. Понад три чверті дітей не мають симптомів. Мінімальні неспецифічні і короткочасні симптоми на початку захворювання виявляються приблизно у 15% дітей (лихоманка, летаргія, анорексія, нудота, блювота і біль в животі). Ці симптоми можуть супроводжуватися темним забарвленням сечі, світлими випорожненнями, артралгією і жовтушністю шкірних покривів і склер.

Швидкість прогресування ХВГ у дітей, як і у дорослих, визначається особливостями фіброгенезу в печінці. У зв'язку з цим, надзвичайно важливим є своєчасна діагностика стадій фіброзу, що в значній мірі визначає необхідність проведення протівірусної терапії (ПВТ). Темпи прогресування фіброзу печінки є індивідуальними і визначаються як факторами хазяїна (перевантаження залізом, стеатоз, тривалість інфікування та ін.), так і факторами вірусу (генотип вірусу, вірусне навантаження) [21, 37, 40].

Стадіювання захворювання у дітей може бути виконано за допомогою фізичного обстеження та оцінки звичайних лабораторних показників, включаючи рівень альбуміну, сироваткової амінотрансферази, загального білірубіну, міжнародного нормального відношення (INR) і кількості тромбоцитів кожні 6-12 місяців [10]. Слід зазначити, що рівні амінотрансферази в сироватці не завжди відображають тяжкість захворювання у дітей. В одному дослідженні майже 33% дітей мали нормальні рівні амінотрансферази, незважаючи на виражене запалення і некроз при біопсії [15].

Для дітей, з прогресуючим захворюванням печінки, рекомендується спочатку візуалізувати печінку для оцінки спленомегаії або венозних колате-

ралей, використовуючи УЗД печінки замість КТ або МРТ через його широку доступність і відсутність іонізуючого випромінювання [10].

«Золотим стандартом» для оцінки стадії фіброзу печінки як у дорослих, так і у дітей все ще залишається пункційна біопсія печінки, однак, її проведення пов'язано з ризиком серйозних ускладнень та потребує наявності підготовлених фахівців. Саме тому, активно проводяться дослідження інформативності неінвазивних методів діагностики фіброзу печінки. Значимість прямих (визначення в сироватці крові гіалуронової кислоти (ГК), колагенів I і IV типу, проколагену III типу, тканьового інгібітору металопротеаз I і II типу, тканьової металопротеази II і III типу) та непрямих (Фібро Тест (FT), Фібро Метр, Фібро Макс та ін.) методів оцінки фіброзу печінки вивчена переважно у дорослих [5, 6, 16, 18]. В дитячому віці такі дані поодинокі і потребують подальшого дослідження.

Для визначення стадії захворювання печінки широко використовується індекс гістологічної активності (HAI), вперше запропонований Кноделем (Knodell, 1981 р.). Оцінку виставляють у градації від 0 до 18 балів. У дослідженні італійських та іспанських лікарів, при обстеженні дітей з гепатитом С було встановлено, що у більшості пацієнтів індекс гістологічної активності (HAI) був низьким, із середнім значенням 3,6 (в діапазоні від 0 до 11). Нормальна гістологія печінки або мінімальні зміни були виявлені в 14 з 80 випадків, хронічний гепатит з низькою активністю в 48 випадках і високою активністю в 17 випадках. Ті діти, у яких був діагностований хронічний гепатит з високою активністю, були значно старше (12 років), ніж діти з хронічним гепатитом з низькою активністю або мінімальними ураженнями печінки (8 років). Тільки один з 80 дітей (1,3%) мав цироз печінки [14]. Показники фіброзу при цьому достовірно корелювали з тривалістю захворювання та портальним запаленням [39]. У більш пізньому звіті за результатами даного дослідження фіброз печінки оцінювався за простішою системою, так званою шкалою METAVIR. Згідно з цією шкалою, стадію гістологічної активності класифікують, як легку (A1), помірну (A2) або виражену (A3). Дослідження виявило сильну кореляцію між стадією фіброзу, віком дітей при біопсії і тривалістю їх інфекції. Використовуючи лінійний аналіз прогресії, була підрахована середня швидкість прогресування фіброзу, що становила $0,227 \pm 0,372$ одиниці METAVIR в рік із середнім значенням 0,142, і, таким чином, середній час до розвитку цирозу складав 28 років [26].

В останні роки з'явилися публікації, присвячені ролі генетичних факторів хазяїна в перебігу хронічних вірусних гепатитів. На сучасному етапі

молекулярно-генетичними методами встановлено, що зміни у кластері генів цитокінів, які знаходяться на 19 хромосомі людини є основним фактором, що визначає особливості противірусного захисту організму. Найбільшу значимість має поліморфізм у регіоні, який прилягає до гену інтерлейкін (ІЛ)-28В [23]. Встановлено, що поліморфізми гену ІЛ-28В визначають можливість прогнозу самочинної елімінації HCV, ефективність противірусної терапії та впливають на прогресування фіброзу. Носії генотипів rs12979860 C/C та rs8099917 T/T пов'язані зі спонтанною елімінацією вірусу гепатиту С [22]. Є публікації, які підтверджують, що генотип ІЛ-28В є незалежним та найбільш достовірним прогностичним фактором відповіді на ПВТ у хворих на ХГС. Також встановлено зв'язок поліморфізму rs12979860 з частотою ранньої та стійкої вірусологічної

відповіді (СВВ) [20]. В літературі є лише поодинокі публікації, що присвячені вивченню зв'язку варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В з прогресуванням фіброзу. Встановлена кореляція між поліморфізмом гену ІЛ-28В, рівнем гамаглютамілтрансферази (ГГТ), активністю та стадією фіброзу печінки у хворих на ХГС [9, 17, 27].

Заключення. Як показали данні літератури, не всі положення щодо перебігу гепатиту С у дітей є однозначними, залишається цілий ряд відкритих питань, що потребує подальшого вивчення цієї проблеми. Бо саме правильна діагностична тактика, своєчасне встановлення діагнозу, визначення форми та стадії процесу, призначення адекватної терапії позитивно впливає на перебіг хвороби, дозволяє уникнути ускладнень та зберегти пацієнту повноцінне життя.

References

1. Berezenko VS. *Kliniko-patogenetichni osoblivosti fibrogenezu pechinki pri hronichnih gepatitah u ditej ta shljahi jogo medikamentoznoi korekciї*: Abstr. Dr. Sci. (Med.). K; 2007. 37 s. [Ukrainian]
2. Denisova MF. Nauchno-prakticheskie prioritety detskoj gepatologii. *Suchasna gastroenterologija*. 2009; 6(50): 115-8. [Russian]
3. Moskovskaja IA. *Bolezni pecheni u detej*. Ed by MJa Studenikin. Tula: Grif i K; 2007. 536 s. [Russian]
4. Sirchak ES, Petrichko OI, Ivachevskij MM, et al. Neinvazivni metodi diagnostiki fibrozu pechinki. *Ukrainskij zhurnal hirurgii*. 2012; 1(16): 76-83. [Ukrainian]
5. Pirogova IJu, Pyshkin SA. Algoritm differencial'noj diagnostiki hronicheskogo gepatita i cirroza pecheni u bol'nyh s hronicheskoi HCV- i HBV-infekciij. *Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii*. 2011; 2: 19-26. [Russian]
6. Rejzis AR. *Gepatit C u detej i podrostkov* [digital resource]: Medicinskij nauchno-prakticheskij portal. *Lechashhij vrach*. Moskva. Available from: <https://www.lvrach.ru/2003/03/4530166/> [Russian]
7. Nakaz Ministerstva ohoroni zdorov'ja Ukraїni № 729 vid 18.07.2016. Unifikovanij klinichnij protokol pervinnoi, vtorinnoi (specializovanoi), tretinnoi (visokospecializovanoi) medicnoi dopomogi ditjam z virusnim gepatitom C. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0729282-16> [Ukrainian]
8. Uchajkin VF, Nisevich NI, Cherednichenko TV. *Virusnye gepatity ot A do TTV u detej*. M: Novaja volna; 2003. 432 s. [Russian]
9. Car'ova OV. *Kliniko-diagnostichni kriterii progresuvannja hronichnih virusnih gepatitiv v ta s u ditej*: Abstr. PhDr. (Med.). K; 2017. 182 s. [Ukrainian]
10. American Association for the Study of Liver Diseases: HCV guidance: Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C [digital resource]. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/children>
11. Baré P. Hepatitis C virus and peripheral blood mononuclear cell reservoirs. *World J Hepatol*. 2009; 1: 67–71. PMID: 21160967. PMCID: PMC2999261. DOI: 10.4254/wjh.v1.i1.67
12. Bortolotti F, Muratori L, Jara P, Hierro L, Verucchi G, Giacchino R, et al. Hepatitis C virus infection associated with liver-kidney microsomal antibody type 1 (LKM1) autoantibodies in children. *J Pediatr*. 2003; 142: 185–90. PMID: 12584542. DOI: 10.1067/mpd.2003.45
13. Bortolotti F, Resti M, Marcellini M, Giacchino R, Verucchi G, Nebbia G, et al. Hepatitis C virus (HCV) genotypes in 373 Italian children with HCV infection: changing distribution and correlation with clinical features and outcome. *Gut*. 2005; 54 (6): 852–7. PMID: 15888796. PMCID: PMC1774540. DOI: 10.1136/gut.2004.053744
14. Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1900–7. PMID: 18439604. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.082
15. Casiraghi M, Antonietta, De Paschale M, Romanò L, Biffi R, Assi A, Binelli G, et al. Long-term outcome (35 years) of hepatitis C after acquisition of infection through mini transfusions of blood given at birth. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2004; 39(1): 90-6. PMID: 14752827. DOI: 10.1002/hep.20030
16. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012; 142: 1293-302. PMID: 22537436. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.017
17. Abe H, Ochi H, Maekawa T, Ochi H, Hayes CN. Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients. *J Hepatol*. 2010; 53(3): 439-43. PMID: 20576307. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.022

18. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol*. 2010; 53: 1013-21. PMID: 20850886. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.035
19. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 45–51. PMID: 15937762. DOI: 10.1086/430601
20. Li W, Jiang Y, Jin Q, et al. Expression and gene polymorphisms of interleukin 28B and hepatitis B virus infection in a Chinese Han population. *Liver Int*. 2011; 31(8): 1118-26. PMID: 21745278. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02507.x
21. Goodman ZD, Stoddard AM, Bonkovsky HL, Fontana RJ, Ghany MG, Morgan TR, et al. Fibrosis Progression in Chronic Hepatitis C: Morphometric Image Analysis in the HALT-C Trial. *Hepatology*. 2009; 50(6): 1738-49. PMID: PMC3707633. DOI: 10.1002/hep.23211
22. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*. 2010; 138(4): 1338-47. PMID: 20060832. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.056
23. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461(7262): 399-401. PMID: 19684573 DOI: 10.1038/nature08309
24. Gonzalez-Peralta RP, Langham MR, Andres JM, Mohan P, Colombani PM, Alford MK, et al. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009; 48(5): 630-5. PMID: 19412012. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318170af04
25. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2014; 61(1 Suppl): 45-57. PMID: 25086286. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.027
26. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, Jara P, Hierro L, Larrauri J, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 660–3. PMID: 12650803. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07293.x
27. Fabris C, Falletti E, Cussigh A, Bitetto D, Fontanini E, Bignulin S, et al. IL-28B rs12979860 C/T allele distribution in patients with liver cirrhosis role in the course of chronic viral hepatitis and the development of HCC. *J Hepatol*. 2011; 54(4): 716-22. PMID: 21146242. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.019
28. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(8): 1123-31. PMID: 17366462. DOI: 10.1086/512815
29. Jara P, Hierro L. Treatment of hepatitis C in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 4: 51–61. PMID: 20136589. DOI: 10.1586/egh.09.76
30. Jhaveri R. Diagnosis and management of hepatitis C virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30: 983–5. PMID: 21997662. DOI: 10.1097/INF.0b013e318236ac37
31. Mast EE, Hwang L-Y, Seto DSY, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005; 192(11): 1880-9. PMID: 16267758. DOI: 10.1086/497701
32. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015; 61: 77–87. PMID: 25069599. PMID: PMC4303918. DOI: 10.1002/hep.27259
33. Pawlowska M, Domagalski K, Pniewska A, Smok B, Halota W, Tretyn A. What's new in hepatitis C virus infections in children? *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 10783–9. PMID: 26478670. PMID: PMC4600580. DOI: 10.3748/wjg.v21.i38.10783
34. Raziky MS, Hawary M, Koofy N, et al. Hepatitis C virus infection in Egyptian. *J Viral Hepat*. 2004; 11: 471–6. PMID: PMC2151778. PMID: 17464514. doi: 10.1111/j.1365-2893.2004.00535.x
35. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis*. 2005; 192(11): 1880-9. PMID: 16267758. DOI: 10.1086/497701
36. Esmat G, Hashem M, El-Raziky M, et al. Risk factors for hepatitis C virus acquisition and predictors of persistence among Egyptian children. *Liver Int*. 2012; 32(3): 449-56. PMID: 22098096. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02643.x
37. Trepo E, Potthoff A, Pradat P, Bakshi R, Young B, Lagier R, et al. Role of a cirrhosis risk score for the early prediction of fibrosis progression in hepatitis C patients with minimal liver disease. *J Hepatol*. 2011; 55(1): 38-44. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.10.018
38. Saleh DA, Shebl FM, El-Kamary SS, Magder LS, Allam A, Abdel-Hamid M, et al. Incidence and risk factors for community-acquired hepatitis C infection from birth to 5 years of age in rural Egyptian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010; 104(5): 357–63. PMID: 20153495. PMID: PMC3278396. DOI: 10.1016/j.trstmh.2010.01.009
39. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Mod Pathol*. 2007; 20 (Suppl 1): S3–S14. PMID: 17486049. DOI: 10.1038/modpathol.3800693
40. Valva P, Casciato P, Diaz Carrasco JM, Gadano A, Galdame O, Galoppo MC, et al. The Role of Serum Biomarkers in Predicting Fibrosis Progression in Pediatric and Adult Hepatitis C Virus Chronic Infection. *PLoS One*. 2011; 6(8): e23218. PMID: 21858035. PMID: PMC3157356. DOI: 10.1371/journal.pone.0023218

41. Waheed Y, Shafi T, Safi SZ, Qadri I. Hepatitis C virus in Pakistan: a systematic review of prevalence, genotypes and risk factors. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 5647–53. PMID: 19960560. PMCID: PMC2789216. doi: 10.3748/wjg.15.5647
42. World Health Organization. Fact Sheet 2015, No 164. WHO Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection [digital resource]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>

УДК 616.36-022.6-053.2

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ

Яковенко Н. А., Зак М. Ю., Жук С. В., Нужная Е. К.

Резюме. Вирусный гепатит С является серьезной мировой проблемой. По данным ВОЗ, гепатитом С страдает около 150–200 млн человек, а 350 тыс. ежегодно умирают от осложнений. Заболеваемость и смертность от гепатита С прогрессивно увеличивается на планете и, по данным экспертов, удвоится к 2020 году. Несмотря на то, что распространенность вирусного гепатита С среди детей относительно низкая, по сравнению со взрослым населением, в мире примерно 5 млн детей имеют активную форму вирусного гепатита С. Хронический ВГС поражает от 0,1% до 2% детей в зависимости от популяции населения и факторов риска. Существует ряд отличий инфекции вирусного гепатита С у взрослых и детей. Но данные по этому вопросу неоднозначны. В статье были изучены и обобщены данные литературы за последние годы об особенностях инфицирования, течения и осложнениях вирусного гепатита С у детей.

Вирусный гепатит С – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом гепатита С, с гемоконтактных механизмом передачи возбудителя и преимущественным поражением печени и других внутренних органов. Сегодня выделяют 11 генотипов вируса, более 100 его субтипов и большое количество так называемых квазивидов. Инфекция вирусного гепатита С у детей отличается от взрослых в нескольких аспектах. Знания о вирусной инфекции гепатита С у детей ограничены. Это связано с тем, что гораздо меньше детей инфицированы вирусом гепатита С, и реже появляются симптомы заражения вирусом гепатита С. Более трех четвертей детей не имеют симптомов. Минимальные неспецифические и кратковременные симптомы первоначально обнаруживаются примерно у 15% детей. Прогрессирование вирусной инфекции гепатита С до таких серьезных исходов, как цирроз и гепатоцеллюлярный рак, хорошо изучено у взрослых, но мало известно об отдаленных последствиях инфекции у детей. Считается, что у детей наблюдается высокая частота спонтанной регрессии хронического вирусного гепатита С, более медленная прогрессия заболевания, чем у взрослых, преимущественно легкое бессимптомное течение с небольшим повышением уровня трансаминазы. Действительно, по данным ряда исследований, спонтанная ремиссия у детей встречается в 25–40% случаев.

Таким образом, изучая литературные данные, можно сделать вывод, что существует ряд противоречивых данных, которые требуют дальнейшего изучения вирусной инфекции гепатита С у детей.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, дети, течение заболевания.

UDC 616.36-022.6-053.2

Features of the Course of Viral Hepatitis C in Children

Iakovenko N. O., Zak M. Y., Zhuk S. V., Nuzhna O. K.

Abstract. Viral hepatitis C is a serious global problem. According to the WHO, about 150–200 million people suffer from hepatitis C, and 350 thousand people die each year from complications. Hepatitis C morbidity and mortality is progressively increasing and, according to experts, will double by 2020. Although the prevalence of chronic viral hepatitis C is lower in children than adults, about 5 million children worldwide have active viral hepatitis C infection.

Results and discussion. Viral hepatitis C is an infectious disease caused by the hepatitis C virus, with a hemocontact mechanism of transmission of the pathogen and a primary lesion of the liver and other internal organs. 11 viral hepatitis C genotypes are known. Viral hepatitis C infection in children differs from adults in several aspects. But the data on this issue is ambiguous. As compared to adults, knowledge of hepatitis C virus infection in children is limited. This is because far fewer children are infected with hepatitis C virus, and children are less likely to have symptoms from their hepatitis C virus infection. More than three quarters of the children are symptomless. Minimal nonspecific and brief symptoms are initially found in approximately 15% of children. These symptoms can be in the form of hyperpyrexia, lethargy, anorexia, nausea, vomiting, and abdominal colic. They can present with deep-colored urine, light-colored feces, arthralgia and yellowish discoloration of skin and sclera. In developed countries the children are infected mainly through vertical transmission during deliveries,

while in developing countries it is still due to horizontal transmission from adults. Vertical transmission in infants and children can affect 4% to 10% of infants born to viral hepatitis C infected mothers. The risk of vertical transmission escalates when mothers have high viral load and when there is maternal co-infection with human immunodeficiency virus. When the density of maternal viral hepatitis C was 1 million particles per milliliter, the rate of vertical transmission reached 36%. The progression of viral hepatitis C infection to such serious outcomes as cirrhosis and hepatocellular cancer is well studied in adults, but little is known about the long-term outcome of infection in children. It is believed that in children there is a high frequency of spontaneous regression of chronic viral hepatitis C, a slower rate of disease progression than in adults, a predominantly mild asymptomatic course with a slight increase in transaminase level. Indeed, according to a number of investigations, spontaneous remission in children occurs in 25–40% of cases. But we have found and other studies. According to these studies, 60% of the viral hepatitis C RNA-positive children, whom a diagnostic liver biopsy was made, showed chronic hepatitis in 73%, cirrhosis in only one, while seven children (27%) had normal liver biopsies. So, viral hepatitis C infection is frequently not a benign disease during childhood.

Conclusions. Thus, studying the literature data, we can conclude that there are number of contradictory data that require further study of viral hepatitis C infection in children.

Keywords: viral hepatitis C, children, course of the disease.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 02.02.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування