

Małgorzata Aniszewska, Barbara Kowalik-Mikołajewska, Sabina Dobosz

WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C - PROBLEMY EPIDEMIOLOGII, DIAGNOSTYKI I LECZENIA DZIECI

Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego Instytutu Chorób
Zakaźnych i Pasożytniczych
Akademii Medycznej w Warszawie
P/o Kierownika Kliniki: M. Szczepańska-Put

Dane epidemiologiczne dotyczące zapalenia wątroby typu C u dzieci nie są pełne ze względu na skąpoobjawowy przebieg choroby. Coraz większą rolę odgrywa zakażenie odmatczyne - wewnątrzmaciczne i okołoporodowe. Większość dzieci choruje przewlekle, ale postęp choroby jest wolniejszy niż u dorosłych. Skuteczność leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dzieci jest ograniczona i nie przekracza 40% trwałych odpowiedzi na leczenie interferonem. Być może lepsze efekty przyniesie terapia skojarzona interferonem i ribawiiriną.

WPROWADZENIE

Wirus zapalenia wątroby typu C jest jednoniciowym kwasem rybonukleinowym (RNA), występującym w formie kulistej z otoczką. Wykazuje wrażliwość na standardowe warunki sterylizacji (analogiczne dla wirusa zapalenia wątroby typu B).

Zakażenie wirusem C zapalenia wątroby jest problemem alarmującym służby medyczne w całym świecie. Wraz z wprowadzeniem do kalendarza szczepień szczepienia przeciw wzv B, wirus HC może stać się wkrótce głównym czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za przewlekłe zapalenie wątroby u dzieci (1).

EPIDEMIOLOGIA

Dane epidemiologiczne dotyczące dzieci są niepełne m. in. ze względu na skąpoobjawowy przebieg choroby i późne, często przypadkowe jej rozpoznawanie. Uważa się, że w Polsce zakażenie HCV dotyczy około 2% - 4% populacji. Wydaje się, że odsetek zakażonych dzieci jest mniejszy.

W krajach rozwiniętych oceniany jest na 0,1% - 0,4% populacji dziecięcej (2). Nadal najliczniejszą grupę wśród dzieci zakażonych HCV stanowią pacjenci, którzy mieli przetaczaną krew lub preparaty krwiopochodne - przed wprowadzeniem obowiązkowych testów serologicznych dawców.

Ballauff i wsp. opisują 50 pacjentów, którzy w trakcie terapii choroby nowotworowej (białaczki, chłoniaki, guzy lite, histiocytoza) byli biorcami preparatów krwi. U 15 z nich (30%) potwierdzono zakażenie HCV (3). Wśród 189 dzieci w przeszłości leczonych

transfuzją krwi, badanych w Klinice Pediatrii oraz Chirurgii Dzieci Śląskiej AM - 15 (8%) posiadało przeciwciała anti-HCV (4).

Vogt i wsp. stwierdzili obecność przeciwciał anti-HCV u 67 z 458 dzieci po operacjach kardiochirurgicznych (14,6%) (5). U 37 z nich (55%) potwierdzono obecność materiału genetycznego wirusa w surowicy krwi metodą RT PCR. Wielokrotne przetoczenie krwi lub preparatów krwiopochodnych zwiększa ryzyko zakażenia. Częstość występowania przeciwciał anti-HCV u dzieci z hemofilią oceniana w Klinice Pediatrii Hematologii i Onkologii AM w Warszawie wynosiła 80% (6). Do grup zwiększonego ryzyka należą dzieci przewlekle dializowane, wielokrotnie hospitalizowane (poprzez narażenie na kontakt z materiałem zanieczyszczonym krwią osoby zakażonej - np. w trakcie iniekcji, endoskopii, zabiegów z przerwaniem ciągłości tkanek) (4, 7).

Wprowadzone zasady prewencji, a wśród nich: obowiązkowe testy przesiewowe mające na celu wyeliminowanie krwi od zakażonych dawców oraz produkcja preparatów krwiopochodnych w warunkach inaktywacji HCV sprawiły, że epidemiologia zakażeń, także u dzieci, podlega stopniowej ewolucji (3). Przewiduje się dalszą poprawę bezpieczeństwa przetaczanej krwi dzięki powszechnemu zastosowaniu w najbliższym czasie badania RT PCR.

ZAKAŻENIE ODMATCZYNE

Obecnie podkreśla się rolę zakażenia odmatczynego jako częstej przyczyny nowych zakażeń HCV u dzieci (1, 8, 9). Na podstawie obserwacji prowadzonych przez wielu autorów, całkowite ryzyko zakażenia pionowego HCV (w tym okołoporodowe) ocenia się na 3% - 6% (10, 11). Nie opisano żadnego przypadku zakażenia noworodka, jeśli u matki stwierdzano jedynie obecność przeciwciał anti - HCV przy nieoznaczalnej wirēmii (to znaczy przy braku potwierdzenia aktualnego zakażenia metodą RT PCR). Ponadto istnieje ścisły związek między poziomem wirēmii a zakażeniem. Ryzyko zakażenia wzrasta wielokrotnie, gdy wirēmia u matki jest równa lub większa niż 10^6 kopii wirusa/ml. Poziom wirēmii jest zwykle wyższy u kobiet przechodzących ostre wzw oraz przy jednoczesnym zakażeniu HIV. Częstość przeniesienia zwiększa się wówczas do 15% - 36%.

Być może ryzyko wzrasta również przy zakażeniu matki wieloma genotypami wirusa.

Uważa się, że do zakażenia dochodzi najczęściej podczas porodu. Jednak poszukiwanie HCV RNA w surowicy noworodka w pierwszych godzinach czy dobach życia dziecka zwykle nie daje wiarygodnej odpowiedzi. W tym czasie RNA HCV byłby wykrywalny jedynie w przypadku transmisji przezłożyskowej - a tę drogę zakażenia obserwuje się wyjątkowo rzadko (12). Nie udowodniono, że rozwiązanie ciąży cesarskim cięciem mogłoby ograniczyć ryzyko zakażenia HCV (1,2). Prawdopodobnie na zakażenie ma wpływ długość okresu od odejścia wód płodowych do porodu: powyżej 6 godzin ryzyko wzrasta (11, 13). W świetle przedstawionych faktów rozważano wprowadzenie oznaczania przeciwciał anti - HCV u kobiet w ciąży (14). Postępowanie takie umożliwiłoby szybkie rozpoznanie oraz monitorowanie zakażenia u dzieci i w razie wskazań - podjęcie leczenia. Bezpłatne rutynowe badania kobiet ciężarnych w kierunku zakażenia HCV wprowadziły dotychczas Włochy. Przeciwnicy takiego postępowania wskazują na niedużą częstość zakażeń w populacji kobiet ciężarnych (Japonia - 0,6%, UK - 1%, Włochy - 2,5%, USA - 4,5%) oraz brak skutecznego swoistego postępowania

ograniczającego transmisję (15). Być może dobrym rozwiązaniem byłoby przesiewowe badanie anty - HCV obejmujące kobiety ciężarne z grup wysokiego ryzyka zakażenia HCV. Stwierdzenie zakażenia HCV u matki nie pociąga za sobą konieczności izolacji noworodka czy rezygnacji ze szczepień ochronnych. Wskazane jest jedynie ograniczenie kontaktu dziecka z potencjalnie zakaźnym materiałem matczynym tzn. szybkie obmycie z mazi i wód płodowych, odessanie treści z górnych dróg oddechowych. Oczywiście w żadnym przypadku nie można pozwolić na zaniedbania sanitarne, higieniczne dotyczące matki lub dziecka. Nie istnieją inne procedury (w tym swoiste: immunoglobulina, szczepienie) zabezpieczające dziecko przed zakażeniem HCV od matki (16, 17). Większość autorów jest zdania, że karmienie piersią nie zwiększa częstości zakażenia. Oczywiście przeciwwskazany jest kontakt dziecka z krwawiącymi, uszkodzonymi brodawkami matki. W sytuacjach wysokiej wirerii wykrywano wprawdzie materiał genetyczny wirusa w pokarmie matki (około 15% przypadków), nie wpływało to jednak na zakażenie dziecka. Stwierdzono, że poziom wirusa jest wielokrotnie niższy w pokarmie niż we krwi matki. Ponadto być może, dzięki specyficznym właściwościom mleka, aktywność wirusa jest ograniczona. Zalety karmienia naturalnego są powszechnie znane. Pytanie o bezpieczeństwo karmienia piersią pozostaje jednak nadal bez pewnej, jednoznacznej odpowiedzi. Wydaje się, że zakażenie HCV u matki, przebiegające pod postacią ostrego zapalenia wątroby lub zaostrzenia z wysoką wirerią, może stwarzać pewne zagrożenie i wymaga indywidualnego rozważenia problemu karmienia naturalnego - w ramach poradni specjalistycznej (14, 15, 16, 17, 18).

Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego w Warszawie obejmuje obecnie opieką 21 dzieci matek zakażonych HCV. U 5 dzieci stwierdzono obecność HCV RNA w surowicy krwi, potwierdzając tym samym ich zakażenie. Do ukończenia 6 m-ca życia u wszystkich dzieci matek posiadających przeciwciała anty - HGV (zarówno dzieci zdrowych jak i zakażonych) wykryto przeciwciała anty - HCV. Były to przeciwciała matczyne przekazane biernie przez łożysko. Powyżej 12 m-ca życia przeciwciała anty - HCV były obecne jedynie u dzieci zakażonych. Obserwowane dzieci urodziły się: porodem fizjologicznym - 17 (w tym 4 zakażonych) oraz cesarskim cięciem - 4 (w tym 1 zakażone). Dzieci karmiono: piersią - 12 (w tym 4 zakażonych), sztucznie - 9 (w tym 1 zakażone). U zakażonych dzieci karmionych piersią istniały inne czynniki obciążające: pęknięcie krocza matki z masywnym krwawieniem w czasie porodu (2 dzieci), czas od odpłynięcia wód płodowych do porodu powyżej 6 godzin (1 dziecko), objawy ostrego wzw u matki w okresie ciąży oraz poród urazowy (1 dziecko). Problem zakażenia wertykalnego HCV wymaga dalszych badań i obserwacji, które będą prowadzone w Klinice Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego we współpracy z oddziałami noworodkowymi.

PRZENIESIENIE POZIOME

Analizując możliwe choć mniej prawdopodobne drogi zakażenia dziecka należy wziąć pod uwagę także przeniesienie poziome w rodzinie - głównie od matki (ryzyko oceniane na 3%) lub od rodzeństwa, sporadycznie od zakażonego ojca (0,6%) (2, 9,18). Częstość tych zdarzeń znacznie zmniejsza się wraz z przestrzeganiem podstawowych zasad higieny, zabezpieczeniem przed kontaktem zakażonej krwi z krwią dziecka lub innego członka rodziny. Warto zwrócić uwagę na konieczność opatrywania w rękawiczkach nawet drobnych skaleczeń osoby zakażonej, szczególne dbanie o higienę w

czasie menstruacji, używanie oddzielnej szczoteczki do zębów, depilatora, nożyczek i цапków do pielęgnacji paznokci. Codzienne, bliskie kontakty matki z zakażonym dzieckiem, np. głaskanie, całowanie, przytulanie - nie powinny budzić obaw, nie wolno z nich rezygnować. Dzieci starsze, nastolatki, to grupa w której coraz wyraźniej zarysowuje się problem przyjmowania narkotyków a zatem i patogenów (w tym także HCV) przenoszonych w związku z niesterylnymi iniekcjami. Wczesne rozpoczęcie współżycia seksualnego, częsta zmiana partnerów - dotyczy coraz częściej pacjentów pediatrycznych sprzyjając zakażeniu HCV.

PRZEBIEG, DIAGNOSTYKA I LECZENIE

Okres wylegania zakażenia HCV wynosi 6 - 12 tygodni (w szerokim zakresie: 2 - 24 tygodnie). Faza ostra zakażenia HCV u dzieci, podobnie jak u dorosłych przebiega zwykle bezobjawowo lub skąpoobjawowo. Sporadycznie występuje zażółcenie powłok, brak łaknienia, uczucie zmęczenia, ból brzucha, wymioty. Rozpoznanie opiera się głównie na stwierdzeniu podwyższonej aktywności aminotransferaz oraz obecności przeciwciał anty - HCV. Przeciwciała anty - HCV są wykrywalne po: 15 tygodniach od ekspozycji - u 80%, 5 m-cach - u 90% i po 6 m-cach - u 97% - zakażonych. U części dzieci przeciwciała anty - HCV nie pojawiają się wcale, pomimo zakażenia. Najczęściej zdarza się tak w przypadku niedoborów immunologicznych wrodzonych lub nabytych (19). Rozpoznanie zakażenia: w okresie okienka serologicznego (już po 2-4 tygodniach od ekspozycji), u dzieci nie produkujących przeciwciał anty - HCV oraz u niemowląt podejrzanych o zakażenie wertykalne - przed ukończeniem 12 m-cy życia - jest możliwe po wykryciu materiału genetycznego wirusa metodą RT PCR. Stosowane obecnie testy serologiczne nie różnicują ostrego, przewlekłego i przebytego zakażenia HCV. Wykrycie HCV RNA metodą RT PCR pozwala potwierdzić aktualne zakażenie. Lekarz zalecający to badanie powinien kierować pacjenta do laboratoriów, które posiadają certyfikat i wykonują dużo oznaczeń przy użyciu zweryfikowanej metody. Wiele pracowni wykonuje badanie RT PCR bez wymaganych kwalifikacji, uzyskując fałszywe, niewiarygodne wyniki. Większość dzieci choruje przewlekle. Uważa się, że częstość samoistnego wyleczenia nie przekracza 10% - 20%, a u dzieci z przeniesieniem okołoporodowym jest jeszcze mniejsza (1, 5, 9). Wiąże się to nie tylko z właściwościami wirusa, ale i z niedojrzałością układu immunologicznego, szczególnie we wczesnym okresie życia (20). Przebieg przewlekłego zakażenia u dzieci w większości przypadków jest łagodny, przez wiele lat nie powoduje poważnego uszkodzenia wątroby (21). Aktywność aminotransferaz zazwyczaj jest w granicach normy, okresowo nieznacznie podwyższona. Tylko nieliczne dzieci chorują z aktywnością aminotransferaz dwukrotnie przekraczającą wartości prawidłowe. Nie wykazano jednak związku pomiędzy poziomem wirerii, aktywnością aminotransferaz i stopniem uszkodzenia wątroby (12). Ocena stanu dziecka przewlekle zakażonego HCV wymaga więc wnikliwej analizy lekarza specjalisty, który w większości przypadków musi oprzeć się na ocenie histopatologicznej bioptatu wątroby. Należy podkreślić, że szczegółowa ocena pobranych poprzez biopsję cienkoigłową wycinków zakażonej wątroby jest trudna i powinna być przeprowadzona przez doświadczonych histopatologów. W biopsji wątroby histopatolodzy stwierdzają u dzieci podobne zmiany jak u pacjentów dorosłych: agregację limfocytów w przestrzeniach wrotnych, destrukcję przewodów żółciowych, stłuszczenie.

Włóknienie oraz naciek zapalny i martwica - oceniane w jednolitej, obowiązującej w świecie skali punktowej - są u dzieci mniej nasilone (1, 22). Być może przyczyna tkwi w krótszym okresie czasu jaki upłynął od zakażenia do oceny histopatologicznej biopsjatu wątroby. Garcia-Monzon i wsp. zaobserwowali jednak mniejsze zaawansowanie zmian u dzieci przy porównywalnym czasie od zakażenia (źródłem zakażenia HCV było przetoczenie krwi) (22). Powolny przebieg choroby u dzieci może być związany z brakiem dojrzałości układu immunologicznego w pierwszych latach życia (9). Sygnalizowane są także pewne różnice w obrębie różnych populacji: większe zmiany histopatologiczne - a zwłaszcza włóknienie u dzieci zakażonych w USA - w porównaniu z grupami dzieci badanymi w Europie i Japonii (9, 23, 24). Zellos i wsp. podkreślają niewielkie odchylenia od normy w obrazie wątroby u dzieci z hemofilią niezależnie od poziomu wirerii (25). Szybszą progresję w kierunku marskości obserwuje się u pacjentów zakażonych jednocześnie HBV lub HIV, a także u dzieci z talasemią oraz z hemosyderozą wywołaną przez częste transfuzje krwi (zakażenie wieloma genotypami wirusa). Rokowanie pogarsza również chemo-, lub sterydoterapia. Późne konsekwencje zakażenia, takie jak zwiększona częstość występowania raka pierwotnego wątroby, chłoniaków niezaiarniczych B - komórkowych - obserwowane są zazwyczaj u pacjentów, którzy wyszli już z opieki pediatrycznej (17). Tak u dzieci jak i u dorosłych przewlekłe wzw C wykazuje ścisły związek z aktywnością procesów autoimmunologicznych: mieszaną krieglobulinemią, chorobami tkanki łącznej, cukrzycą, zapaleniem tarczycy, trombocytopenią, zapaleniem kłębków nerkowych, autoimmunologicznym zapaleniem wątroby. Bortolotti i wsp. badając 40 dzieci zakażonych HCV wykazali obecność przeciwciał przeciwjadrowych (7,5%), przeciw mięśniom gładkim (17,5%) i autoprzeciwciał przeciwko antygenom mikrosomalnym wątroby i nerek (LKM1 *liver, kidney microsomal antibody*) - (10%). Procesy autoimmunologiczne obserwowane są zazwyczaj po wielu latach od zakażenia (9, 26, 27).

Tak poważne konsekwencje zakażenia pomimo powolnego przebiegu choroby, skłaniają do podjęcia prób leczenia już w wieku rozwojowym, szczególnie u dzieci z dużym zaawansowaniem zmian w obrazie histopatologicznym wątroby lub z okresowo wysoką aktywnością aminotransferaz. Niestety dotychczasowe informacje na temat terapii dotyczą niewielkich grup dzieci, często z zaburzeniami odporności (wynikającymi ze schorzenia podstawowego lub leczenia immunosupresyjnego). W związku z tym interpretacja wyników powinna być ostrożna (8, 28). Wydaje się, że skuteczność leczenia interferonem jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych. Trwałe wyleczenia, rozumiane jako eradykacja wirusa i normalizacja aktywności aminotransferaz obserwowane co najmniej przez 12 m-cy od zakończenia leczenia oceniane są na 8% - 40% (2, 4, 29, 30, 31, 32, 33). Na leczenie interferonem lepiej odpowiadają dzieci z niską wirerią. Zakażenie HCV typu 1b, przeważające w Polsce, wiąże się z gorszą odpowiedzią na terapię (30). Wielu autorów podkreśla pozytywny wpływ leczenia interferonem na zahamowanie procesu włóknienia, nawet w przypadku braku trwałej eradykacji wirusa. Obecnie w leczeniu zakażenia HCV u osób dorosłych znalazła zastosowanie terapia skojarzona interferonem i ribawiryną (33). Jej skuteczność jest oceniana na 40% - 50%.

Ribawiryna nie jest do tej pory zarejestrowana do leczenia dzieci. Dzieci z przewlekłym zakażeniem HCV bez objawów marskości i niewydolności wątroby zazwyczaj dobrze

tolerują dietę odpowiednią do wieku i nie wymagają ograniczeń dietetycznych. Pozytywną rolę odgrywa wzbogacenie diety dziecka w niezbędne fosfolipidy (34).

M Aniszewska, B Kowalik-Mikołajewska, S Dobosz

HEPATITIS C - EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT IN CHILDREN

SUMMARY

Objective: Epidemiology dates of hepatitis C in children are not well known because of usually asymptomatic course of disease.

Vertical transmission has become one of the most common route of hepatitis C virus infection in children.

Methods and main observations: Twenty one infants of twenty HCV positive mothers were studied from 1998 to 2000 in the Clinic of Infectious Disease in Childhood of Medical University in Warsaw. Five of the infants were HCV RNA positive. All uninfected children became HCV -antibody negative by 12 months.

Results and conclusions: Chronic infection is common in most cases of HCV infection, but the disease progression is slower than in adults. Experience of treatment of chronic hepatitis C in children is limited, with about 40% having sustained response to the interferon therapy. Combined therapy with interferon and ribavirin may give a better response.

Key words: HCV, hepatitis C, vertical transmission, treatment, children.

PIŚMIENNICTWO

1. Resti M. Mother to infant transmission of hepatitis C virus. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999 Aug-Sep; 31(6):489-93.
2. Ruiz-Moreno M, Leal-Orozco A, Millian A. Hepatitis C virus infection in children. *Hepatol* 1999; 31(suppl):124-9.
3. Ballauff A, Krahe J, Jansen B. Chronic liver disease after treatment of malignancies in children. *Klin Padiatr* 1999; 211; 49-52.
4. Mossor K, Biskupska-Karasińska M, Wiczkowski A i in. Częstość występowania zakażeń HCV u dzieci wielokrotnie hospitalizowanych-doniesienie wstępne. *Nova Padiatria* 1999; 63-5.
5. Vogt M, Long T, Frosner G. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999;16;341(12):866-70.
6. Adamowicz-Salach A, Pawelec K, Łoch T. Incidence and treatment of hepatitis C virus infection in children with haemophilia in Poland. *Haemophilia* 1999; 5(6); 436-40.
7. Serfaty L. Non-transfusional and non-intravenous drug addiction related transmission of hepatitis C virus; *Presse Med* 1999 Jun12;28(21): 1135-40.
8. Kumar RM, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV infected mothers. *J Hepatol* 1998;29,191-7.
9. Tovo PA, Newell ML. Hepatitis C in children. *Curr Opin Infect Dis* 1999; 12: 245-50.
10. Mazza C, Ravaggi A, Rodella A. Prospective study of mother to infant transmission of hepatitis C virus (HCV) infection. Study Group for vertical transmission. *J Med. Virol* 1998; 54:12-9.
11. Bernard O. Mother-to-infant transmission of hepatitis C: *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61:192-4.
12. Azzari C, Resti M, Bortolotti F. Serum levels of hepatitis C virus RNA in infants and children with chronic hepatitis C. *J Padiatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29; 314-7.

13. Spenser JD, Latt N, Beeby PJ. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Viral Hepat* 1997;4: 395-409.
14. Michielsen PP, VanDamme P. Viral hepatitis and pregnancy. *Acta Gastroenterol Belg* 1999; 62; 21-9.
15. Zein NN. Vertical transmission of hepatitis C: to screen or not to screen. *J Pediatr* 1997; 130: 859-61.
16. Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B. Zakażenie wirusem C zapalenia wątroby u dzieci. *Terapia* 2000, 5: 14-6.
17. Aniszewska M. Dziecko matki zakażonej wirusem C zapalenia wątroby. *Przewodnik Lekarza* 2001; 3: 74-6.
18. Halfon P, Quentin Y, Roguelaure B. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: molecular evidence of superinfection by homologous virus in children. *J Hepatol* 1999 ; 30: 970-8.
19. Brojer E. Miejsce biologii molekularnej w diagnostyce wirusowego zapalenia wątroby. *Hepatologia Polska* 1998; 5 (supl 3): 20-6.
20. Kowalik-Mikołajewska B. Wirusowe zapalenie wątroby typu B - odrębności u dzieci i współczesne możliwości leczenia zapalenia przewlekłego. *Przewodnik Lekarza* 2001; 3: 69-72.
21. Tovo PA, Pembrey LJ, Newell ML. Persistence Rate and Progression of Vertically Acquired Hepatitis C Infection. *J Infect Dis* 2000 Feb; 181: 419-24.
22. Garcia-Monzon C, Jara P, Fernandez-Bermejo M i in. Chronic Hepatitis C in Children: A Clinical and Immunohistochemical comparative Study With Adult Patients, *Hepatol* 1998;28:1696-701.
23. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ i in. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatol* 1998;28:1416-23.
24. Kage M, Fujisawa T, Shiraki K i in. and the Child Liver Study Group in Japan: Pathology of Chronic Hepatitis in Children. *Hepatol* 1997;26:771-5.
25. Zellos A, Thomas DL, Mocilnicar C. High viral load and mild liver injury in children with haemophilia compared with other children with chronic hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29: 418-23.
26. Henog D, Yamamoto AM, Jara P. Sera of children with hepatitis C infection and anti-liver-kidney microsome-1 antibodies recognize different CYP2D6 epitopes than adults with LKM+/HCV+ sera. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29;551-5.
27. Bortolotti F, Vajro Pietro, Balii F, i in. Non-organ specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;25:614-20.
28. Pensati P, Iorio R, Botta S. Low virological response to interferon in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31: 604-11.
29. Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP. Interferon alpha treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 241-6.
30. Bortolotti F. Treatment of chronic hepatitis C in children. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1:201-4.
31. Al-Tawil Y, Nelson C. Interferon treatment of children with chronic hepatitis C. *Hepato-gastroenterology* 1998; 45;345-8.
32. Spiliopoulou I, Repanti M, Katinakis S. Response to interferon alpha 2b therapy in multitransfused children with beta-thalassemia and chronic hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:709-15.
33. Sokal EM, Bortolotti F. Update on prevention and treatment of viral hepatitis in children. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:384-9.
34. Gundermann KJ, Schumacher R. Niezbędne fosfolipidy w leczeniu chorób wątroby. *Przegląd badań klinicznych u dzieci. Pediatr Pol*;1998;73: 919-27.

Adres autorek:

Małgorzata Aniszewska

Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego AM

ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa

TeL: O-prefiks-22 632-06-83