

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

На правах рукопису

ЦАРЬОВА ОЛЕНА ВІКТОРІВНА

УДК 616.33-002-036.12-022.6-006.327-092-053.2

**КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ПРОГРЕСУВАННЯ
ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В ТА С У ДІТЕЙ**

14.01.10 – педіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Березенко Валентина Сергіївна
доктор медичних наук,
старший науковий співробітник

Київ – 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І	
ТЕРМІНІВ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНИХ	
ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В ТА С У ДІТЕЙ (огляд літератури).....	12
1.1 Особливості перебігу HBV- та HCV-інфекції в дитячому віці. Сучасні	
погляди на діагностику фіброзу печінки у хворих на хронічний	
вірусний гепатит В та С	12
1.2 Роль молекулярно-генетичних факторів в прогресуванні	
хронічних вірусних гепатитів В та С.....	23
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	33
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА	
ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С ТА В У ДІТЕЙ.....	38
3.1 Клініко-параклінічна характеристика хронічного вірусного гепатиту С	
у дітей.....	38
3.2 Клініко-параклінічна характеристика хронічного вірусного гепатиту В	
у дітей.....	49
РОЗДІЛ 4 ХАРАКТЕРИСТИКА ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ЗА ОКРЕМИМИ	
ПРЯМИМИ ТА НЕПРЯМИМИ МАРКЕРАМИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМИ	
ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ С ТА В	63
4.1 Особливості фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом	
С.....	63
4.2 Особливості фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом	
В.....	76
РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ І ПРОГРЕСУВАННЯ	
ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С ТА В З РІЗНИМИ	
ВАРІАНТАМИ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ ІЛ-28В.....	92

5.1 Клініко-параклінічна характеристика та особливості фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом С залежно від варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В.....	92
5.2 Клініко-параклінічна характеристика та особливості фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом В залежно від варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В.....	102
РОЗДІЛ 6 ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ТА ПРЕДИКТОРИ	
ПРОГРЕСУЮЧОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ	
С ТА ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В У ДІТЕЙ.....	115
6.1 Визначення діагностичних критеріїв прогресуючого перебігу хронічного вірусного гепатиту С у дітей.....	116
6.1.1 Визначення предикторів прогресуючого перебігу хронічного вірусного гепатиту С у дітей.....	120
6.2 Визначення діагностичних критеріїв прогресуючого перебігу хронічного вірусного гепатиту В у дітей.....	122
6.2.1 Визначення предикторів прогресуючого перебігу хронічного вірусного гепатиту В у дітей.....	126
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	129
ВИСНОВКИ.....	148
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	152
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	155

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І ТЕРМІНІВ

Абс.ч.- абсолютне число

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

ГК – гіалуронова кислота

ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома

ІЛ – інтерлейкін

ІФН – інтерферон

ПВТ – протівірусна терапія

ПНП – простий нуклеотидний поліморфізм

ХВГ – хронічний вірусний гепатит

ХГВ – хронічний вірусний гепатит В

ХГС – хронічний вірусний гепатит С

ЦП – цироз печінки

APRI - Aspartate-aminotransferase-to-Platelet Ratio Index

CI – довірчий інтервал

HBV – вірус гепатиту В

HCV – вірус гепатиту С

LR – відношення правдоподібності

Me – медіана

OR – відношення шансів

PV – прогностична цінність результату

RR – відносний ризик

Se - чутливість

Sp - специфічність

TGF- β_1 – трансформуючий фактор росту

LQ-UQ – інтерквартильний інтервал

ВСТУП

Хронічні вірусні гепатити (ХВГ) є однією з актуальних проблем сучасної гепатології в зв'язку з їх значною розповсюдженістю та здатністю призводити до тяжких наслідків - цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). 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 [1]. Розповсюдженість ХВГ в дитячій популяції, за даними деяких авторів [2], складає 0,5 %. Витоки зростання захворюваності на хронічний гепатит (ХГ) у дорослих в більшості випадків знаходяться в дитячому віці.

Відомо, що вірус гепатиту В (HBV) у дітей і підлітків, що набутий при народженні, зазвичай має безсимптомний перебіг та характеризується тривалою імунотолерантною фазою; розвиток активного HBeAg-позитивного хронічного гепатиту В (ХГВ) з підвищеним рівнем аланінамінотрансферази (АЛТ) відбувається через 10-30 років після інфікування. У дітей, інфікованих у перші роки життя, активний ХГВ розвивається швидше [3-6]. Хронічний вірусний гепатит С (ХГС) у дітей часто має безсимптомний перебіг, а за даними деяких авторів, у 4-6 % хвороба має прогресивний перебіг з розвитком значного фіброзу та цирозу печінки [7, 8]. Протягом 9 років ЦП формується у 1,8 % дітей з ХГС [81].

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 противірусної терапії (ПВТ) [9]. Дані літератури та власний досвід свідчать, що вже в дитячому віці хронічна HBV- та HCV-інфекція може призводити до значних фіброзних змін в печінці та розвитку

цирозу. 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) [10-14]. Дослідженнями останніх років встановлено, що генотип HBV є об'єктивним предиктором прогресування гепатиту, розвитку ЦП та ГЦК та в значній мірі визначає ризик прогресування ХГВ [15-28]. Важливим для хворих з ХВГ є ступінь вірусного навантаження.

Робіт, що присвячені вивченню особливостей фіброгенезу в дитячому віці, небагато [11, 12, 29]. Дослідженнями О. М. Лук'янової та В. С. Березенко (2007), проведеними в ДУ «ІПАГ НАМН України» встановлено, що активність фіброгенезу є більш значною у дітей з ХГС незалежно від активності запального процесу в печінці. Авторами встановлено, що основним шляхом загибелі гепатоцитів при HCV-інфекції є процеси апоптозу та апонекрозу, в той час як при ХГВ превалюють запальні зміни в паренхімі печінки, а інтенсивність фіброгенезу в печінці у дітей з ХВГ в значній мірі визначається ступенем дисбалансу в синтезі прозапальних та протизапальних цитокінів. Фіброзу у дітей з ХВГ сприяє зниження синтезу оксиду азоту [30].

«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 [31-40]. В дитячому віці такі дані поодинокі [41, 42] і потребують подальшого дослідження.

В останні роки з'явилися публікації, що 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 [43]. Встановлено, що поліморфізми гену ІЛ-28В визначають можливість прогнозу самочинної елімінації НСV, 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 [44, 45]. 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) [46, 47]. В літературі є лише поодинокі публікації, що присвячені вивченню зв'язку варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В з прогресуванням фіброзу. У дорослих хворих на ХГС встановлена кореляція між поліморфізмом гену ІЛ-28В, рівнем гамаглутамілтрансферази (ГГТ), активністю та стадією фіброзу печінки. Серед хворих на ХГС носійство генотипу ТТ зустрічалось частіше при наявності пізньої стадії фіброзу печінки [48-51]. В дитячій гепатології такі дослідження не проводились.

Сучасний етап вивчення ХВГ у дітей характеризується низкою невирішених питань. Так все ще не визначена питома вага гепатитів в етіологічній структурі хронічних хвороб печінки у дітей, потребують подальшого вивчення різноманітні клініко-морфологічні асоціації та перебіг ХВГ у дитячому віці, предиктори та механізми розвитку фіброзу печінки, а також фактори, які сприяють його прогресуванню [52-53].

Наведені вище дані були аргументом для планування та виконання даної дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» і є фрагментом НДР «Дослідити окремі предиктори фіброгенезу та їх роль в прогресуванні хронічних гепатитів у дітей» (№ держреєстрації 01.11.U002150) та «Розробити діагностичний комплекс та лікувальні заходи попередження прогресування хронічних вірусних гепатитів В і С у дітей» (№ держреєстрації 01.12.U002129).

Мета дослідження. Підвищення ефективності діагностики фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом С та хронічним вірусним гепатитом В шляхом дослідження прямих та непрямих маркерів фіброзу з урахуванням етіології, вірусного навантаження, активності гепатиту, тривалості захворювання та варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В.

Відповідно до поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Вивчити особливості клініко-параклінічного перебігу ХГВ й ХГС у дітей залежно від генотипу вірусу, вірусного навантаження, тривалості хвороби, активності гепатиту.
2. Дослідити особливості фіброзу печінки у дітей з ХГС та ХГВ за прямими (ГК, TGF- β_1) та непрямими маркерами (індекс APRI) залежно від генотипу вірусу, вірусного навантаження, тривалості хвороби та активності гепатиту.
3. Вивчити особливості генного поліморфізму ІЛ-28В (rs12979860 і rs8099917) у дітей з ХГВ та ХГС та дослідити вплив варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В на перебіг хвороби та фіброгенез в печінці у цих хворих.
4. Встановити діагностичну значущість досліджуваних маркерів фіброзу в оцінці стадії фіброзу у дітей з ХГВ та ХГС.
5. Розробити діагностичні та прогностичні критерії оцінки прогресуючого перебігу ХГВ та ХГС у дітей.

Об'єкт дослідження. Фіброз печінки, поліморфізм гену ІЛ-28В у дітей хворих на ХГВ та ХГС віком 4-18 років.

Предмет дослідження - клінічний перебіг, функціональний стан печінки, прямі та непрямі маркери фіброзу печінки, варіанти поліморфізму гену ІЛ-28В у дітей з ХГВ та ХГС.

Методи дослідження - клінічні, молекулярно-генетичні, біохімічні, імуноферментні (ІФА), морфологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше у дітей з ХГВ та ХГС вивчено особливості перебігу захворювання залежно від генотипу вірусу, активності гепатиту, тривалості хвороби та вірусного навантаження. Встановлено, що у дітей з ХГС клінічні прояви гепатиту залежать не лише від активності хвороби, а й тривалості гепатиту, а активність перебігу є більшою у дітей з високим вірусним навантаженням. Досліджено, що імунотолерантна фаза ХГВ притаманна дітям молодшого віку, а HBeAg-негативний гепатит формується у дітей з тривалим перебігом гепатиту.

Вперше на підставі дослідження прямих (ГК, TGF- β_1) та непрямих (індекс APRI) маркерів фіброзу у дітей встановлено, що на прогресування фіброзу у хворих на ХГС впливають 1 генотип вірусу та тривалість хвороби. Доведено, що у дітей з ХГВ прогресування фіброзу є більшим у хворих з активним запальним процесом в печінці та з HBeAg негативним гепатитом.

Вперше у дітей з ХГС та ХГВ вивчено особливості поліморфізму гену ІЛ-28В та встановлено їх вплив на перебіг хвороби та процеси фіброзу у даного контингенту хворих. Не виявлено відмінностей в клінічному перебігу хвороби залежно від варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В. Встановлено, що у дітей з ХГС несприятливими в плані прогресування фіброзу є генотипи ТТ й СТ (rs12979860) та TG/GG (rs8099917) гену ІЛ-28В, а у хворих на ХГВ - генотипи СТ/ТТ (rs12979860) гену ІЛ-28В.

Вперше на основі проведеного математичного аналізу отриманих результатів дослідження встановлено предиктори прогресування гепатиту та

д

і

а

г Практичне значення отриманих результатів

н На підставі проведених досліджень встановлені предиктори прогресування та діагностичні критерії прогресуючого перебігу ХГВ та ХГС у дітей, що дасть можливість динамічного спостереження за хворими та дозволить неінвазивним методом виявити прогресуючий перебіг гепатиту - виразний фіброз ($\geq F2$ по METAVIR), з метою диференційованого відбору хворих для проведення пункційної біопсії печінки та визначення тактики їх лікування.

і

Впровадження результатів дослідження

Результати проведених досліджень впроваджено в роботу НДСЛ «ОХМАТДИТ», КУ Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», КУ Одеської обласної дитячої клінічної лікарні, Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні, Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні, навчальний процес ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

і

Особистий внесок здобувача

ї

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Автором особисто проведено аналіз наукової літератури за темою дисертації, визначено мету і завдання дисертаційної роботи, вивчено клініко-параклінічні особливості перебігу ХГВ і ХГС, проведено аналіз показників, що характеризують фіброз печінки з застосуванням сучасних статистичних методів, написано розділи дисертації та підготовлено до друку статті, тези, зроблено виступи на науково-практичних конференціях.

н

о

г

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційної роботи були представлені та обговорені на: X конгресі педіатрів України (Київ, 2014), XI конгресі педіатрів України (Київ, 2015), XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Запоріжжя, 2014), XVII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Дніпропетровськ, 2015), науково-практичній конференції «Медико-соціальні аспекти діагностики, лікування та реабілітації захворювань у дітей» (Київ, 2015), XX Російському Конгресі «Гепатология сегодня» (Москва, 2015), науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої гепатології» (Київ, 2016).

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, з них 6 статей у фахових журналах та 3 роботи у матеріалах з'їздів, конгресів, конференцій. Отримано 1 патент на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена на 170 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 170 наукових праць, з них кирилицею - 37, латиницею – 133, які займають 19 сторінок. Робота ілюстрована 44 таблицями і 7 рисунками, які займають 9 сторінок.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В ТА С У ДІТЕЙ (огляд літератури)

1.1 Особливості перебігу HBV- та HCV - інфекції в дитячому віці. Сучасні погляди на діагностику фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит В та С

Віруси гепатиту В та гепатиту С відносяться до групи гепатотропних вірусів, які є причиною розвитку ХВГ як у дорослих, так і у дітей. Варто зазначити, що перебіг цих інфекцій та частота самовільної елімінації у дорослому та дитячому віці мають суттєві відмінності.

У дітей ризик хронізації HBV-інфекції залежить від віку інфікування і є максимальним на першому році життя, тоді як у дорослих хронізація інфекції відбувається не більше, ніж у 20 % випадків. Ризик хронізації значно вищий у новонароджених та дітей раннього віку. При інфікуванні дітей першого року життя він складає 70-90 %, в 2-3 роки - 40-70 %, 4-6 років - 10-40 %, старше 7 років - 6-10 % [54]. Частота розвитку симптомів гепатиту В у дітей при перинатальному інфікуванні - 1 %, при інфікуванні у 2-6 років - 10 %, при інфікуванні старше 7 років - 40 % [1]. Особливістю HBV-інфекції є існування ендемічних зон, в яких вона передається переважно горизонтальним шляхом протягом перших місяців життя (Італія, Іспанія, США). Імунотолерантна фаза при цьому більш коротка або відсутня, а 70-85 % таких дітей стають носіями HBsAg до 18 років [55, 56]. При перинатальному інфікуванні гепатит переважно має безсимптомний перебіг і характеризується тривалою імунотолерантною фазою, яка може продовжуватись від 10 до 30 років [4].

Прогноз перебігу хронічної HBV-інфекції визначається фазою інфекційного процесу (імунотолерантна, імуноактивна, фаза імунного

контролю, уникнення імунної відповіді та реактивація) [59]. За даними літератури, у 10 % дітей первинно формується HBeAg-негативний ХГВ [17, 57-59]. У дітей, які інфікувались при народженні, реплікація вірусу відбувається швидко, вони є HBeAg-позитивними та мають високий рівень DNA HBV в сироватці крові, але незмінні трансамінази і нормальну або з незначними змінами гістологічну картину печінки. Впродовж 20-30 років життя відбувається перехід від стадії імунотолерантності до стадії імунної відповіді, коли зникає HBeAg та різко збільшується рівень АЛТ [60]. Близько 85 % дітей до 15 років все ще залишаються HBeAg-позитивними [4, 61]. Кліренс HBeAg з періодами підвищення АЛТ у таких дітей може тривати до сорокарічного віку [62, 63]. Інфіковані в ранньому дитинстві мають 25 % ризику передчасної смерті від цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [58].

Перебіг ХГВ у дітей відрізняється від дорослих та залежить від клінічної форми захворювання (HBeAg-позитивний (HBeAg +), HBeAg-негативний (HBeAg -) та віку, в якому мало місце інфікування. HBeAg-позитивний ХГВ в імунноактивній фазі характеризується високим вірусним навантаженням і активним прогресуванням у ЦП, якщо не відбувається сероконверсія HBeAg, що супроводжується значним зниженням реплікації вірусу, зменшенням гістологічної активності і регресом фіброзу печінки. У 2-5,5 % дітей з HBeAg-позитивним гепатитом можлива трансформація у цироз печінки, при HBeAg-негативному ХГВ формування цирозу печінки відмічається у 8-10 % випадків [64-67]. У більшості дітей HBV-інфекція протікає латентною, з нормальним рівнем трансаміназ, але вже в дитячому віці може розвиватись ЦП та ГЦК [70]. Частота розвитку таких ускладнень у дітей з хронічною HBV-інфекцією складає 3-5 % і 0,01-0,03 % відповідно [71].

Ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми протягом всього життя збільшується до 9-24 %, а у хворих з ЦП складає 2-3 % на рік [68-69].

До тригерів швидкого розвитку фіброзу і цирозу при ХГВ відносять мікст-гепатити та HDV-інфекцію, високу морфологічну активність, запалення, підвищений рівень трансаміназ, наявність реплікації HBV, високе вірусне навантаження, С генотип вірусу, мутації в pre-core регіоні, автоімунний компонент гепатиту, наявність вірусного гепатиту у батьків, дефіцит α 1-антитрипсина, синдром перенавантаження залізом, ожиріння, цукровий діабет, вживання гепатотоксичних препаратів [64, 72-74].

Гострий гепатит С - захворювання з високим індексом хронізації - 75-85 % випадків, що більш ніж у 15 разів перевищує аналогічний показник при гепатиті В. Спонтанний кліренс HCV у старших дітей спостерігається у 6-12 %, у немовлят - у 25-40 %, у дорослих - в 5-15 % випадків [75]. Основним шляхом інфікування дітей вірусом гепатиту С у розвинених країнах є перинатальний. Ризик передачі HCV від матері до дитини в середньому знаходиться в межах 4,7-6,7 % [76, 77]. За даними Московської І. А. (2007), генотип та вірусне навантаження у матері (більш ніж 1 млн. коп/мл) віднесено до факторів підвищеного ризику перинатальної трансмісії 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 % [78-79]. Інфікування дітей HCV може відбуватись внаслідок контакту з інфікованою кров'ю у разі проведення медичних, хірургічних процедур, переливання крові та її компонентів, вживання ін'єкційних наркотиків, пірсінгу, татуювання та ін. У країнах, які розвиваються, превалює горизонтальний шлях інфікування - гемотрансфузії та інфузії компонентів крові [78]. Встановлено, що є можливість і сімейно-побутової передачі HCV-інфекції. Ризик передачі HCV від дитини до дитини в одній сім'ї складає 31 %, від матері до дитини - 23 %, від батька до дитини - 12 % [80]. Перебіг хронічної HCV-інфекції у дітей, за даними літератури, на відміну від дорослих, є більш сприятливим, а прогресування фіброзу печінки у дітей з ХГС є повільнішим [3, 81]. За даними

різних авторів, ХГС у дітей має переважно м'який безсимптомний перебіг з незначним підвищенням рівня трансаміназ [3, 30, 82].

У дітей з нелікованим ХГС прогресування фіброзу у старшому віці відбувається швидко. Формування ЦП у дітей є повільнішим, ніж у дорослих. Так, протягом 9 років ЦП формується у 1,8 % дітей з ХГС порівняно з 20 % у дорослих за такий же проміжок часу. ГЦК у дітей з ХГС, порівняно з дорослими, зустрічається рідко [81].

Сьогодні немає єдиної точки зору на вплив тривалості HCV-інфікування, активності гепатиту, шляху інфікування, генотипу вірусу на темпи прогресування фіброзу печінки у дітей з ХГС [78, 81, 83, 84]. До прогностичних факторів ризику прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС ряд авторів відносять вік, чоловічу стать, тривалість інфікування, високий індекс маси тіла, супутні печінкові та імуносупресивні захворювання [85-88].

Окрему проблему в дитячій гепатології складають вірусні гепатити у дітей з онкогематологічними захворюваннями. Частота розповсюдження вірусних гепатитів С та В серед цієї категорії хворих складає 70-80 % [89]. За даними Крамарева С.О. (2007), загальна інфікованість вірусом гепатиту В у дітей, які знаходяться в онкогематологічному стаціонарі, складає 25-30 % [65]. Вірусні гепатити у цих дітей вважаються первинно-хронічними у 80-90 % [65, 90]. Вірусне ураження печінки у даного контингенту хворих розвивається на тлі вже ураженої печінки, що пов'язано з токсичною дією хіміотерапії і викликану нею імуносупресією. Таким чином, до 95 % дітей, які отримують хіміотерапію з приводу онкогематологічного захворювання, мають первинно-хронічний гепатит В, який протікає в субклінічній формі, без жовтухи. Трансамінази частіше залишаються незмінними, а вірусне навантаження високе. Показники фіброзу (за морфологічними дослідженнями) були вищими у дітей з гепатитом та онкогематологічною патологією, ніж у пацієнтів лише з ХВГ [91-97].

Дані літератури свідчать, що протівірусне лікування сповільнює процеси фіброзу в печінці при ХВГ (встановлена пряма кореляція між ступенем пригнічення віремії у процесі ПВТ і покращенням гістологічних показників). При цьому, регрес фіброзу відбувається тільки у хворих, у яких вдається домогтися пригнічення реплікативної активності вірусу. При рецидиві віремії фіброз печінки може знову прогресувати [98-101].

Фіброгенез в печінці - універсальний патофізіологічний процес у відповідь на її пошкодження, який визначається надмірним відкладанням екстрацелюлярного матріксу внаслідок збільшення синтезу його компонентів та зменшення швидкості їх руйнування. Розвиток фіброзу супроводжується накопиченням та відкладанням колагену I, III, IV типів, ламініну, фібронектину, глікозоміногліканів, протеогліканів, еластину у просторі Діссе, що призводить до утворення сполучнотканинної мембрани у стінці венозних капілярів. Порушення процесів обміну між кров'ю, яка надходить через систему зворотної вени, та гепатоцитами призводить до розвитку гіпоксії та залучення гепатоцитів у процес фіброгенезу. Внаслідок активного скорочення перисинусоїдальних зірчастих клітин (міофібробластів) та розширення простору Діссе, заповненого колагеновими волокнами, виникає блок току крові з системи зворотної вени, формується синдром портальної гіпертензії та включаються портоковальні шунти [134-137]. ХВГ у дітей супроводжується активацією фіброгенезу, інтенсивність якого визначається етіологічним фактором, активністю гепатиту та фазою інфекційного процесу. Темпи фіброгенезу визначають швидкість прогресування ХВГ у цироз печінки. Формування фіброзу печінки є нелінійним, повільно прогресуючим процесом, а вплив декількох пошкоджуючих факторів може значно його прискорювати [138, 139]. За даними дослідження, яке проведене в ДУ "ІПАГ НАМН України» (2007), активація фіброгенезу у дітей відбувається на тлі посилення апоптозу і апонекрозу гепатоцитів, їх дистрофічних змін - стеатоз, гідропічна дистрофія та запалення; патологічної імунорегуляції (дисбаланс у синтезі про-

(TNF альфа, ІЛ-2) і протизапальних цитокінів (трансформуючий фактор росту (TGF- β_1)); оксидантного стресу; зниження функціональної активності системи L-аргінін-NO (зменшення синтезу оксиду азоту), порушення мікроциркуляції [30].

На сучасному етапі «золотим стандартом» визначення стадії фіброзу є пункційна біопсія печінки з гістологічним дослідженням біоптату, але це інвазивний метод, проведення якого несе певні ризики. Результати гістологічного дослідження біоптату печінки дозволяють встановити причину хронічного гепатиту, визначити ступіть його активності і стадію процесу [140, 141]. Слід враховувати, що в педіатрії пункційна біопсія печінки проводиться, як правило, одноразово з метою первинної діагностики захворювання і оцінка динаміки фіброзу у подальшому викликає певні труднощі часто через негативне ставлення батьків до проведення повторної інвазивної процедури.

В останні роки активно ведуться пошуки та впроваджуються неінвазивні маркери фіброзу, визначення яких є доступним та інформативним на будь якій стадії фіброзу і дає можливість спостерігати динаміку процесу, виявляти ранні стадії захворювання та використовувати в амбулаторних умовах [142].

До неінвазивних методів діагностики фіброзу печінки відносять методи візуалізації: еластометрія, доплерівське дослідження судин печінки, ультразвукове дослідження у В-режимі, комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія.

Серед сироваткових маркерів фіброзу виділяють прямі та непрямі маркери. До прямих маркерів фіброзу відносять медіатори фіброгенезу та компоненти екстрацелюлярного матріксу, які визначаються у сироватці крові (колаген I, III, IV типів, ГК, ламінін та його фрагменти, YKL-40, металопротеази, тканинні інгібітори металопротеаз (TIMP-1, TIMP-2), цитокіни та інші). З метою вивчення активності фіброгенезу у печінці запропоновані непрямі маркери - біохімічні показники (АСТ, АЛТ, лужна

фосфатаза (ЛФ), ГГТ, загальний білірубін, альбумін, кількість тромбоцитів, холестерол та інші) та гострофазові білки (альфа-2-макроглобулін, гаптоглобін, феритин та інші). Вони відображають активність запального процесу у печінці і її синтетичну функцію та, таким чином, дозволяють опосередковано судити про стадію фіброзу [41, 42, 143, 144].

В останні роки все більше уваги приділяється ролі серологічних маркерів в діагностиці фіброзу печінки у дітей. Але лише в поодиноких роботах висвітлюється проблема фіброзу у дітей при хронічних вірусних гепатитах.

Вагому інформативність в оцінці фіброгенезу у хворих з хронічними дифузними захворюваннями печінки має визначення концентрації ГК. ГК синтезується зірчастими клітинами і вважається фактором, який сприяє фіброгенезу. ГК продукується фібробластами сполучної тканини, надходить до кровотоку через лімфатичну систему. Вона відіграє структурну роль у сполучнотканинному матріксі (протеоглікани) і приймає участь у різноманітних міжклітинних взаємодіях. У нормі ГК виводиться з кровотоку специфічними рецепторами, які експресуються синусоїдальними клітинами печінки. При захворюваннях печінки цей рецепторний механізм виведення порушується, що призводить до підвищення рівня ГК у сироватці. Підвищення продукції ГК може відображати індукцію проліферації зірчастих клітин і синтез компонентів екстрацелюлярного матріксу, що викликаний запаленням. Рівень ГК прямо корелює зі ступенем пошкодження печінки [41]. М. Yamada і співавтори вивчали діагностичну цінність визначення стадій фіброзу у хворих на гемофілію з ХГС та встановили, що ГК може бути застосована для діагностики фіброзу III-IV стадії та оцінки ефективності терапії [145]. За даними J. Hartley et al. (Великобританія), при обстеженні 93 дітей з хронічними вірусними гепатитами у 23 дітей з виразним фіброзом печінки показники ГК були значно вищими, ніж у дітей з помірним і маловиразним фіброзом (72 нг/мл і 30 нг/мл відповідно, $p < 0,005$). Встановлено, що пороговий рівень ГК у

сироватці крові у 50 нг/мл має у 40 % позитивну прогностичну цінність, 86 % - негативну прогностичну цінність для діагностики виразного фіброзу. Рівень ГК більш, ніж 200 нг/мл має позитивну прогностичну цінність 26 % і негативну прогностичну цінність 90 % для тяжкого фіброзу та цирозу [144]. За дослідженнями Суркова А.Н. (2009), при концентрації ГК > 32 нг/мл в сироватці крові можна виявити фіброз печінки з чутливістю і специфічністю у 100 %, рівень ГК > 60,6 нг/мл дозволяє розмежувати виразний фіброз і цироз печінки з чутливістю 96,8 % і специфічністю 100 %. В роботі наведені дані про достовірне підвищення в крові концентрації сироваткових маркерів фіброзу по мірі прогресування склеротичних змін в печінці з досягненням максимальних значень на стадії цирозу та встановлено їх зв'язок зі ступенем гістологічного індексу склерозу (ГІС) [42]. Однак, у вітчизняній та зарубіжній педіатричній практиці такі дослідження є поодинокими. За даними Суркова А. Н., ГК і колаген IV типу являються основними маркерами процесів фіброзування печінки у дітей з хронічними хворобами печінки [42]. Z. Li зі співавторами (2006) визначали рівні ГК у 41 новонародженого з внутрішньоутробним гепатитом. Стадії фіброзу визначено морфологічно та встановлено кореляційний зв'язок ГК зі стадією фіброзу [146].

Широко досліджувалась також роль TGF- β_1 в активації та прогресуванні колагеноутворення в печінці при її хронічних захворюваннях. При фіброзі TGF- β_1 виділяється нейтрофілами та лімфоцитами, які інфільтрують печінку і паракринно та аутокринно стимулюють зірчасті клітини [147-149]. Особливу увагу дослідників викликає TNF- α (tumor necrosis factor- α), завдяки його участі як посередника в пошкодженні печінки ендотоксинами [150, 151]. Активовані на першому етапі зірчасті клітини починають втрачати депо ретиноїдів та активно секретують TGF- β_1 , який відіграє важливу роль в наступній їх автоактивації. Під його впливом вони самоактивуються і мігрують в зону запалення. Наступний етап (етап закріплення) супроводжується перетворенням зірчастих клітин в міофібробласти, що надає їм здатності

скорочуватися. Міофібробласти продовжують синтез $\text{TGF-}\beta_1$, активно синтезують компоненти позаклітинного матріксу (ПКМ) та набувають здатності до поділу в зоні запалення. Встановлено зв'язок між вмістом в сироватці крові $\text{TGF-}\beta_1$ та рівнем фіброзу в печінці за даними пункційної біопсії [152]. В. Marek та інші (2003) визначали діагностичну значимість концентрації $\text{TGF-}\beta_1$ у 40 дітей з ХГВ і 50 хворих на ХГС та виявили значне підвищення $\text{TGF-}\beta_1$ порівняно зі здоровими дітьми та встановили кореляцію зі стадією фіброзу печінки [153]. За даними Суркова, для діагностики початкових фіброзних змін в печінці може використовуватись рівень $\text{TGF-}\beta_1$ в сироватці крові $> 9,5$ нг/мл з чутливістю 100 % і специфічністю 62,5 % [42].

Для оцінки виразності фіброзу в сучасній гепатології широко використовується ряд розрахункових індексів, але частіше в практичних цілях вони використовуються у дорослих. До непрямих сироваткових індексів фіброзу відносять індекс Forns (використовують параметри віку, кількості тромбоцитів, ГГТ, холестерол), Фібро Тест, FS (гаптоглобін, альфа2-макроглобулін (α_2 -МС), аро-А1, ГГТ, білірубін, γ -глобулін), Fibro Index (тромбоцити, АСТ, ГГТ), Testa (тромбоцити, розмір селезінки), FPI (АСТ, холестерол, вік, вживання алкоголю в минулому від 0 до 2 балів, НОМА), Bonacini, Pohl (АСТ, АЛТ, тромбоцити), Sheth, Park (АСТ, АЛТ), AP (тромбоцити, вік) [154].

Найбільшого поширення набув індекс APRI, діагностичну цінність якого підтверджено і у дітей. Індекс APRI використовує два параметри - АСТ і кількість тромбоцитів та розраховується як співвідношення $\text{АСТ} \times 100 / \text{верхня межа АСТ до кількості тромбоцитів (10}^9\text{/л)}$. В дослідженні Wai С.Т. (2005) встановлено, що при значенні $\text{APRI} < 0,5$ фіброз відсутній (позитивна прогностична цінність 64 %, негативна прогностична цінність 90 %), вірогідність значного фіброзу значно більша при значенні $\text{APRI} > 1,0$, а цирозу - при $\text{APRI} > 2$ (позитивна прогностична цінність 65 %, негативна прогностична цінність 95 %). Діагностичну точність індексу APRI

використовують і у дітей. У 2010 році McGoogan R.E зі співавторами розраховували індекс APRI та порівнювали з даними гістологічної картини печінки у хворих на ХГВ або ХГС дітей. Автори встановили кореляційний зв'язок розрахункового індексу APRI з фіброзом печінки [155-157]. У 2012 році при обстеженні 45 дітей підтверджено, що індекс APRI є специфічним індикатором цирозу у дітей [158]. Групою американських вчених у 2007 році був розроблений тест FIB-4, призначений для визначення наявності або відсутності значного фіброзу печінки у хворих на ХГС і HIV. Тест розраховується за параметрами: вік хворого і результати аналізів крові (тромбоцити, АСТ, АЛТ). Обстеження хворих з ХГС показало, що граничне значення індексу FIB-4 3,25 має позитивну прогностичну цінність 65 % при специфічності 97 % [159]. До прямих сироваткових індексів фіброзу у дорослих відносять MP3 (PIINP, MMP-1), ELE (PIINP, ГК, TIMP-1). Використовується комбінація індексів та прямих маркерів фіброзу. Серед них виділяють індекс SHASTA (ГК, АСТ, альбумін), FM (тромбоцити, PI, АСТ, ГК, α 2-МС, стать, вік), Hepascore (ГК, α 2-МС, ГГТ, вік, стать), FSII (ГК, α 2-МС, TIMP-1) [160].

Як альтернативу біопсії, з 2007 року французькі дослідники пропонують використовувати Фібро Тест як неінвазивний сироватковий біомаркер з метою оцінки ступеню фіброзу печінки у кількісному та графічному форматах, який дозволяє оцінити зміни відповідно з міжнародною системою METAVIR за стадіями (F0-F4). Результат розраховується за допомогою алгоритму, який містить такі параметри як вік, зріст, вага пацієнта, АЛТ, аполіпропротеїн А1, загальний білірубін, ГГТ, альфа2-макроглобулін, гаптоглобін. Альфа2-макроглобулін - це запальний протеїн, який синтезується в печінці, переважно в зірчастих клітинах і в гепатоцитах, гранульомах; синтез зростає в активованих зірчастих клітинах при фіброзі і збільшується його зміст в сироватці крові. Гаптоглобін - це глікопротеїн, синтез якого в печінці різко зменшується при фіброзі. Аполіпропротеїн А1 входить до складу ліпопротеїнів

високої щільності, які синтезуються в печінці і транспортують холестерол. При фіброзі печінки звільнення аполіпопротеїну A1 з гепатоцитів ускладнено через фібри колагену у позаклітинному просторі, тому його кількість знижується при фіброзі. Білірубін - це пігмент, який утворюється при руйнуванні еритроцитів (гемоглобіну). У нормі відбувається його глюкуронізація і виведення з жовчу. Інфекція порушує систему транспорту білірубину, що обумовлює зростання його концентрації. ГГТ - фермент, що синтезований в гепатоцитах і зростає при фіброзі. АЛТ - печінковий фермент, який інтрацелюлярно здійснює функцію переамінування, зростання його кількості пов'язано з некрозом і запаленням печінкової тканини. Результати Фібро Тесту високоінформативні на усіх стадіях фіброзу. Це дозволяє використовувати його неодноразово у клінічній практиці для моніторингу прогресу фіброзу і оцінки ефективності протифіброзної терапії. До переваг Фібро Тесту відносять те, що це малоінвазивний метод, для якого потрібна лише кров з вени, є незамінним методом при протипоказаннях до біопсії (при порушенні згортання крові), дозволяє отримати точну кількісну і якісну оцінку фіброзу, стеатозу та некрозоzapальних змін у печінці на усіх стадіях, незалежно від локалізації, що виключає можливість помилки при локальному дослідженні матеріалу, що отриманий при пункційній біопсії. Використання системи Фібро Тесту неможливо при гострих гепатитах, непечінковому холестазі, синдромі Жильбера, гострому гемолізі, гострому запаленні. Призначають Фібро Тест при підтвердженому діагнозі тільки у хронічній формі. Компанія Bio Predictive (France) S.A. повідомляє, що цей метод валідізований у дітей з 2 років. Показник FT до 0,25 розділяє пацієнтів з малим фіброзом від хворих без або з мінімальним фіброзом (чутливість 92,3 %, специфічність 95,8 % і точність 94 %). Високі показники (FT 0,54) можуть бути використані для діагностики значного фіброзу (помірного або важкого) з чутливістю 71,4 %, специфічністю 90,7 % і точністю 88 %) [161-164]. У 2011 році у групі з 68 мексиканських дітей (мультицентрове клінічне дослідження)

з хронічними захворюваннями печінки визначали фіброз печінки за допомогою FT та індексу APRI. Доведено, що FT мав AURUC (Area Under Receiver Operating Characteristic) 0,9; 95 % CI 0,77-1,0; чутливість 88 %; 95 % CI 68-96; специфічність 80 %; 95 % CI 29-98, а індекс APRI - AURUC 0,97; 95 % CI 0,92-1,0; чутливість 88 %; 95 % CI 68-96; специфічність 100 %; 95 % CI 46-100. Автори зробили висновок, що FT та індекс APRI є інформативними для виявлення фіброзу печінки у дітей [165]. Подібні результати отримані у хворих на HIV дітей, яким проводили ретровірусну терапію, і які потребували багаторазової оцінки фіброзу печінки [166].

1.2 Роль молекулярно-генетичних факторів в прогресуванні хронічних вірусних гепатитів В та С

Прогресування хронічного гепатиту залежить від низки факторів. Серед них виділяють фактори вірусу - вірусне навантаження і генотип вірусу та фактори хазяїна - вік, стать, етнічна приналежність, тривалість інфікування, метаболічні (перевантаження залізом, стеатоз) і генетичні фактори [51].

Незважаючи на значну кількість досліджень щодо перебігу HCV-інфекції, досі продовжуються розробки, які присвячені вивченню факторів вірусу та пацієнта, в тому числі і генетичних, які впливають на швидкість формування та прогресування фіброзу печінки.

Переважа генетичних маркерів у тому, що вони, незалежно від віку хворого та інших факторів, несуть інформацію про схильність до захворювань. Це перспективний метод неінвазивної діагностики ризику розвитку ЦП при ХГ, для проведення якого потрібна тільки кров пацієнта. Генетичні предиктори, які прискорюють чи уповільнюють прогрес хвороби, дають змогу оцінити індивідуальні ризики розвитку несприятливих наслідків ХГ у кожного хворого.

Ще на початку 2000 років було виявлено вплив простих нуклеотидних поліморфізмів (ПНП) на формування імунної відповіді та реакцій, а відповідно, схильності до розвитку різноманітних захворювань [102].

Геном людини має в собі більш ніж 3,3 мільярди пар нуклеотидів, 10 мільйонів з них можуть різнитися у кожного окремого індивідуума простими нуклеотидними поліморфізмами. Генотип кожної людини формується з комбінації алелей, які отримані від матері та батька [103]. Поєднання різних ПНП у певному регіоні хромосоми (гаплотип) формується не випадково. Частота одночасного носійства двох зчеплених генів пропорційна відстані між ними у хромосомі. Декілька близько розташованих ПНП формують сильний зв'язок, тому визначення конкретних ПНП дозволяє припустити зміни у структурі генів, які розташовані у цій зоні [104]. Вивчення геному людини дозволяє встановити генетичну природу факторів, які впливають на перебіг патологічного процесу. Використання сучасних технологій дозволяє виявити більш ніж 1 млн. ПНП у кожному конкретному зразку ДНК та створити базу даних розповсюджених гаплотипів, які відповідають за розвиток хвороби та її прояви (фенотип) [105].

Протягом останніх років було опубліковано декілька невеликих досліджень, які вказують на зв'язок різноманітних генетичних варіацій з прогресуванням фіброзу. Встановлені генетичні фактори хазяїна, які мають зв'язок з прогресуванням фіброзу: IL-28B (IL-28B: rs12979860, rs8099917), рецептор NR 1I1 вітаміну D (Vitamin D receptor NR 1I1 - VDR: rs7975232, rs1544410, rs731236), механізм експорту солей жовчі (Bile salt export pump - ABCB11: 1331), фосфоліпаза 3, споріднена з пататіном (Patatin-lipospholipase 3 - PNPLA3: rs738490), білок безіменного пальця 7 (Ring finger protein 7 - RNF7: rs16851720), рецептор тирозинкінази MerTK (Receptor tyrosine kinase MerTK - MERTK: rs4374383), бочкоподібний білок 1 (Tubby like protein 1 - TULP1: rs9380516) [106].

В 2009 році з'явилися публікації, що присвячені вивченню поліморфізму гену ІЛ-28В в прогнозуванні ефективності ПВТ [43, 45, 107]. Опубліковані роботи показали, що в руках клініцистів з'явився новий генетично детермінований прогностичний фактор ефективності ПВТ - варіант однонуклеотидного поліморфізму гену людини, який кодує інтерферон лямбда (ІФН-λ). Він належить до сімейства інтерферонів III типу, і його представники є сильними ендогенними противірусними цитокінами. ІФН-γ3 діє за допомогою рецепторів, які складаються з двох ланцюжків і розміщуються на поверхні клітин. Перший (ІФН-λ receptor 1 INFLR1) специфічний до ІФН-λ, а другий (ІЛ-10 receptor 2, IL10R2) до ІЛ-10, ІЛ-22, ІЛ-26. На відміну від рецептору IL10R2, який експресується в усіх клітинах, експресія рецептору IFNLR1 є чітко регульованою. Формування потрійного комплексу ІФН-λ3 і рецепторів IFNLR1, IL10R2 призводить до активації кіназ JAK-1, 2 (Janus kinase) і TYK-2 (tyrosine kinase), які ініціюють фосфорилування STAT (signal transducers and activators of transcription). STAT-2 і STAT-1 формують сумісно з IRF9 (interferon regulatory factor 9) фактор транскрипції ISGF3 (interferon-stimulated gene factor 3), який мігрує у клітинне ядро та активує транскрипцію великої кількості ІФН-стимульованих генів [108]. Різноманітні ІФН індукують транскрипцію різних генів і зміна однієї амінокислоти ІФН в ділянках зв'язку може значно змінити його противірусну активність. Активність гепатиту пов'язана зі збільшеною продукцією ІФН-λ, який індукує експресію інтерферон-залежних генів, у тому числі деяких запальних цитокінів [49, 50].

ІЛ-28В є представником родини ІФН-λ. ІФН-λ індукує противірусну, антипроліферативну, протипухлинну і імунну дію. Встановлено, що ген ІЛ-28В має в собі 6 екзонів. Склад білка ІЛ-28В (200 амінокислот) на 96 % ідентичний ІЛ-28А і на 81 % ідентичний ІЛ-29, але має більш низьку гомологічність по відношенню до ІЛ-10, ІФН-А2 і ІЛ-22. ІЛ-28В має

консервативну ділянку цистеїну і амфіпатичний профіль, який схожий на інших членів групи спіральних цитокінів [109].

Для оцінки ролі генетичних відмінностей у формуванні СВВ у хворих на ХГС, які були включені в дослідження IDEAL, визначали ПНП, який розміщений на відстані 3 кілобази від гену ІЛ-28В та пов'язаний з СВВ і визначений, з урахуванням локалізації, як rs12979860 [43]. Залежно від нуклеотиду, який знаходиться у даному локусі, виділили 2 алеля: rs12979860 С (цитозин) і rs12979860 Т (тимін). У зв'язку з частотою зустрічаємості у популяції ці алелі також визначаються як мажорні - rs12979860 С (зустрічаються часто) і мінорні - rs12979860 Т (рідше). Можливі наступні комбінації алелей: гомозиготи rs12989760 С і rs12989760 Т та гетерозиготи rs12979860 С і rs12979860 Т. Відповідно виділяють 3 генотипи rs12979860: СС, СТ і ТТ.

Зміни в структурі гену ІЛ-28В пов'язані з ПНП, які розміщуються поблизу зони кодування гену ІЛ-28В: в хромосомі 19, локусі 13. Визначення цих ПНП дозволяє оцінювати зміни гену ІЛ-28В [51]. У 2009 році вперше були опубліковані дані повногеномного дослідження асоціацій (англ. Genome-wide association study, GWAS), де був виявлений чіткий зв'язок між генетичними варіаціями області гену ІЛ-28В і результатами ПВТ та спонтанною елімінацією вірусу С [43, 110, 111]. Було виявлено, що поліморфізм rs12979860 С>Т в 19 хромосомі асоціює зі СВВ при 1 і 3 генотипах ХГС [112]. Більшість дослідників використовують в оцінці прогнозу ХГС два основних ПНП: rs12979860 і rs8099917. Серед алелей rs8099917 також виділяють мажорний Т і мінорний G і, відповідно, генотипи rs8099917: ТТ, TG і GG [45, 110, 111].

Розповсюдження алелей відрізняється в різних етнічних групах. D. Thomas та співавтори (2009) прийшли до висновку, що алель С часто зустрічається у мешканців Східної Азії, рідше в Європі, Центральній і Південній Америці, ще рідше - у Африці [107, 113].

В останні роки доведена значимість поліморфізмів гену ІЛ-28В як предиктору досягнення СВВ при використанні стандартної подвійної противірусної терапії та потрійної терапії з включенням інгібіторів протеаз у хворих з 1 генотипом ХГС у дорослого населення. Генотип СС однонуклеотидного поліморфізму у позиції rs12979860 гена ІЛ-28В виявився сильним предиктором СВВ, незалежно від вірусного навантаження та стадії фіброзу. Присутність Т алеля є прогностичним фактором невдалого лікування [43, 45, 107, 113]. У 2009 році вперше були опубліковані дані GWAS, де виявлений чіткий зв'язок між генетичними варіаціями області гену ІЛ-28В і результатами ПВТ та спонтанної елімінації вірусу С. У пацієнтів зі спонтанним кліренсом HCV при гострому гепатиті С генотип СС rs12979860 ІЛ-28В зустрічається у 2 рази частіше порівняно з хворими на ХГС. У хворих на ХГС при ПВТ, які мали генотипи СС, СТ і ТТ rs12979860, СВВ досягав 69 %, 33 % і 27 % відповідно. Враховуючи високу прогностичну цінність визначення поліморфізму rs12979860 гену ІЛ-28В при проведенні ПВТ, це дослідження було включено до плану обстеження хворих на ХГС з 1 генотипом перед ПВТ (подвійної і потрійної з включенням інтерферонів) [43, 110, 111]. В іншому дослідженні було виявлено, що поліморфізм СС rs12979860 асоціюється з СВВ не тільки при 1, а ще й при 3 генотипі HCV у хворих з ХГС [112].

Дослідженнями поліморфізму rs8099917 гену ІЛ-28В у пацієнтів, що проживають в Японії та європейців встановлено, що результат ПВТ був вищим у пацієнтів з генотипом ТТ порівняно з генотипами TG і GG. У випадку генотипів TG і GG виявлялась відсутність відповіді на ПВТ у 82 % і 100 % хворих. Встановлено, що алель G є несприятливим фактором у лікуванні хворих з 1 генотипом ХГС. Таким чином, визначення поліморфізму гену ІЛ-28В дозволило прогнозувати СВВ з чутливістю 65 % і 57 % та специфічністю 78 % і 63 % для ПНП rs12979860 і ПНП rs8099917 відповідно [45, 110, 111].

У Росії проведений генетичний аналіз та виявлено, що в цілому частота зустрічальності несприятливих генотипів людини СТ і ТТ поліморфізму rs12979860, TG і GG поліморфізму rs8099917 гену ІЛ-28В достовірно вище серед хворих на ХГС, у той час як сприятливі варіанти генотипів СС поліморфізму rs12979860 і ТТ поліморфізму rs8099917 реєструється достовірно частіше у здорових людей [114]. Ці данні співпадають з результатами Thomas D. L. і Tillman H. L. (2010), оскільки демонструють, що у хворих на ХГС рідко виявляються протективні генотипи СС (rs12979860) і ТТ (rs8099917) гену ІЛ-28В, бо відбувається спонтанна елімінація вірусу і рідко формується хронізація інфекції [107, 110, 115].

Останні декілька років вивчається роль поліморфізму rs12979860 і rs8099917 гену ІЛ-28В у розвитку фіброзу печінки при хронічних вірусних гепатитах. Фіброгенез у тканині печінки - це каскад реакцій, який запускається при порушенні печінки різними факторами [88]. Ураження гепатоцитів (віруси, токсини, метаболічні порушення) стимулює запалення та визиває різноманітні ускладнення. При вірусному гепатиті активуються Т-клітини з залученням інших запальних клітин, рецепторів, що призводить до фіброгенної пошкодженої відповіді. Ураження печінки призводить до підвищення продукції позаклітинного матріксу, який у свою чергу стимулює фіброгенез за рахунок активації зірчастих клітин [116].

Вивчалась кореляція між генотипом ІЛ-28В rs12979860, рівнем ГГТ, активністю і стадією фіброзу печінки у хворих з ХГВ, ХГС та алкогольним гепатитом. Частота зустрічаємості алеля rs12979860 Т у хворих цирозом печінки була вищою у групі з HCV-інфекцією порівняно з цирозом печінки іншого походження [48]. Інші дослідники встановили, що поліморфізм ІЛ-28В rs12979860 СТ асоціюється з великою ймовірністю персистенції HCV, особливо при генотипах 1 і 4, а Т алель впливає на тяжкість фіброзу печінки [117].

Досліджено особливості поліморфізму ІЛ-28В rs12979860 і прогресування ХГС. Встановлено, що алель СС rs12979860 ІЛ-28В у хворих з 3 генотипом HCV була пов'язана з підвищеним рівнем АЛТ, аспартатамінотрансферази (АСТ), вірусного навантаження порівняно з пацієнтами з СТ та ТТ генотипами. Крім цього, СС генотип (rs12979860) сприяв більш виразному запаленню і стеатозу. Таких закономірностей не було виявлено при 2 генотипі ХГС. Автори прийшли до висновку, що поліморфізм гену ІЛ-28В може регулювати хід перебігу ХГС при різних генотипах вірусу [118].

В дослідженні перебігу ХГС у контексті генетичних варіантів носії прогностично сприятливого генотипу rs8099917 ТТ асоціюються з більшою некротозапальною активністю (підвищені показники активності - АЛТ і ГГТ) гепатиту і більш виразним фіброзом печінки [49, 50]. Vochud P. та співав. (2012) встановили, що варіант поліморфізму ІЛ-28В алель G rs8099917 у хворих з ХГС, який асоціюється з низькою ефективністю ПБТ, дозволяє прогнозувати повільне прогресування фіброзу, особливо у пацієнтів з не-1 генотипом ХГС [119].

Однак, за даними Rauch A. та ін. (2010), мінорна алель G rs8099917 асоціюється як з більш стрімким розвитком фіброзу, так і з низькою частотою відповіді на ПБТ, особливо у пацієнтів з 1 і 4 генотипами ХГС [45]. Результати мультиваріантного аналізу (2015) показали, що генотипи TG/GG ІЛ-28В (відношення шансів (OR) 3,9; 95 % довірчий інтервал (CI) 1,7-8,9, $p=0,001$) і рівень АЛТ більше, ніж 40 Од/л (OR 4,2; 95 % CI 1,7-10, $p=0,002$) були незалежними факторами, які асоціюються з швидким прогресуванням фіброзу [120].

У 2014 році проведено мета-аналіз оцінки впливу поліморфізму ІЛ-28В на прогресування ХГС. Проаналізовано 28 досліджень (10024 пацієнтів). Результати показали, що rs12979860 генотип СС і rs8099917 ТТ були пов'язані з розвитком виразного фіброзу, важкої активності запального процесу,

зниженою вірогідністю тяжкого стеатозу [121]. ІЛ-28В rs12979860 генотип СС пов'язаний з більшим некрозоzapальним процесом у печінці, завищеним АЛТ, тяжкими клінічними наслідками у хворих на ХГС, з підвищеним імунітетом, що сприяє вірусному кліренсу, але й може підвищувати некрозоzapальну та печінкову декомпенсацію без прогресування фіброзу [122].

У дослідженні 2014 року, в яке було включено 335 хворих на ХГС, з проведеним гістологічним обстеженням печінки, проаналізовано алелі rs12979860 С і Т ІЛ-28В: генотип СС був встановлений у 35 %, СТ/ТТ - у 65 %. У хворих з 3 генотипом ХГС фіброз F 3-4 по METAVIR зустрічався частіше при генотипі СС rs12979860, ніж при Т-алелі (СС vs. СТ/ТТ: 50 % проти 23 %, $p=0,045$). При інших генотипах ХГС таких закономірностей не виявлено. Серед пацієнтів з 3 генотипом ХГС з виразним фіброзом були більш високі показники розповсюдження стеатозу (74 %) порівняно з іншими генотипами (1 - 43 %, 2 - 42 %, 4 - 49 %; $p<0,0001$). При проведенні багатофакторного аналізу значення АСТ були незалежно пов'язані зі стадією фіброзу F 3-4 по METAVIR. Генотип СС за результатами даного дослідження став незалежним предиктором тяжкого портального запалення разом з більш старшим віком хворого [123].

В літературі є окремі публікації, які свідчать про відсутність зв'язку генотипу ІЛ-28В з прогресуванням фіброзу [124-126]. За результатами дослідження парних пункційних біопсій при середній тривалості інфекції 21 рік у 247 італійських пацієнтів автори не знайшли зв'язку між генотипами ІЛ-28В (rs12979860 і rs8099917) та прогресуванням фіброзу [124]. За результатами іншого дослідження показники АЛТ були вищими, а значення ГГТ - нижчими при ХГС з С алелю rs12979860 в порівнянні з Т алелю. Стеатоз був частішим і виразнішим у носіїв rs12979860 Т алелі. Дослідники не знайшли залежності між ПНП, ступенем активності гепатиту, стадією фіброзу і відмінності у розподіленні між хворими з ГЦК та ХГС [127].

Вивчення впливу поліморфізму гену ІЛ-28В на прогресування хронічного вірусного гепатиту В показало, що не-СС поліморфізм і Т алель rs12979860 гену ІЛ-28В мають велику чутливість до прогресування ХГВ до ГЦК [128, 129]. Найбільше дослідження (2011) цього напрямку виконано китайськими вченими. Встановлена залежність між поліморфізмом гену ІЛ-28В при HBV-інфекції і сприятливістю до інфекції, вірусним кліренсом, прогресуванням захворювання, вірусним навантаженням та запаленням печінки. Автори визначали три простих генних поліморфізми ІЛ-28В (rs12979860, rs12980275 і rs8099917) у 203 хворих на ХГВ. Встановлена асоціація між генотипом, алелями та частотою гаплотипу ІЛ-28В з рівнем АЛТ і вірусним навантаженням HBV DNA. На думку авторів, генетичний поліморфізм гену ІЛ-28В може запобігти прогресуванню HBV-інфекції, при цьому знижується вірусне навантаження HBV DNA [46]. Інші джерела вказують, що генотип G rs8099917 має зв'язок зі спонтанною сероконверсією HBsAg (OR 10,5; $p=0,026$) у хворих на ХГВ [130]. Частота генотипу СТ rs12979860 була значно вищою у пацієнтів зі спонтанною HBsAg сероконверсією, чим у хворих на ХГВ (OR 0,462; CI 0,234-0,914, $p=0,027$). Не знайдено зв'язку між генотипами (СС, СТ, ТТ) rs12979860 ІЛ-28В, рівнем АЛТ, вірусним навантаженням і станом HBeAg. Спонтанна HBsAg сероконверсія мала зв'язок зі станом неактивного носійства (67,5 % проти 32,5 % при ХГВ, $p<0,0001$; OR 0,24; 95 % CI 0,123-0,455) і віком вище, ніж 40 років ($p=0,0007$) [131]. Однак, на думку Martin M. P. з співав. (2010), ПНП гену ІЛ-28В впливають на імунну відповідь до HCV, але не до HBV або HIV [132, 133].

Варто зазначити, що не чисельні дослідження, присвячені вивченню впливу варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В, виконані у дорослих. Інформації в доступній літературі щодо подібних досліджень у дітей нами не знайдено. Це і визначило напрямок нашого дослідження.

Отже, аналіз наукових публікацій, які висвітлюють питання прогресування ХГВ та ХГС вказує, що сьогодні немає єдиної точки зору на

предиктори, що впливають на прогресування цих захворювань, в тому числі, і на роль варіантів поліморфізму гену ІІ-28В та прогностичне значення окремих маркерів фіброзу. Варто відзначити, що більшість досліджень в цьому напрямку проведені у дорослих, в той час як у дітей з ХГВ та ХГС таких досліджень проведено небагато, а стосовно ролі поліморфізму гену ІІ-28В - вони відсутні. Таким чином, дослідження особливостей прогресування ХГВ та ХГС у дітей з урахуванням факторів вірусу, тривалості хвороби, активності гепатиту та окремих молекулярно-генетичних факторів, дозволить удосконалити прогностичні критерії перебігу хвороби та запропонувати диференційований підхід до термінів призначення протівірусної терапії в дитячому віці.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконувалась у відділенні захворювань печінки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» та гепатологічному центрі Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні, науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (зав. кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. Пирогова, д.мед.н., доц. Заїчко Н. В.), Центрі лабораторних досліджень (керівник – Л. А. Кравчук).

Для вирішення поставлених завдань проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 181 дитини (92 дітей хворих на хронічний гепатит В, 89 дітей хворих на хронічний гепатит С) віком 4-18 років, які склали основну групу. Для контролю обстежено 20 здорових дітей того ж віку та статі. Розподіл обстежених хворих за віком та статтю представлено в таблиці 2.

Таблиця 2

Розподіл обстежених дітей за віком та статтю, абсолютне число (абс.ч.) (%)

Показник	ХГВ (n=92)	ХГС (n=89)	Здорові діти (n=20)
Стать:			
- хлопчики	54 (58,7)	55 (65,5)	15 (75,0)
- дівчатка	38 (41,3)	34 (34,5)	5 (25,0)
Вік, роки:			
- 4-5	8 (8,8)	5 (5,7)	3 (15,0)
- 6-9	18 (19,5)	18 (20,2)	7 (35,0)
- 10-18	66 (71,7)	66 (74,1)	10 (50,0)

Для верифікації діагнозу, відповідно до сучасних протоколів, використовувались дані анамнезу, клініки, інструментальні (УЗД), за потребою - фіброгастродуоденоскопія, лабораторні (біохімічні дослідження крові, імуноферментний аналіз (ІФА) і полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Етіологія вірусного гепатиту та фаза інфекційного процесу визначались методом ІФА та методом ампліфікації з використанням ПЛР. Вірусна етіологія ХГВ була підтверджена наявністю маркерів HBV (HBsAg, HBeAg, anti-HBeAg, anti-HBs, DNA HBV), HCV (anti-HCV, RNA HCV) методами ІФА та ПЛР. У всіх обстежених дітей мала місце реплікація вірусу. Хворим проводилось визначення вірусного навантаження. Вірусне навантаження при ХГС оцінювали як низьке при показниках RNA HCV в сироватці крові < 600 000 МО/мл, а високе - > 600 000 МО/мл. Діти з ХГС були поділені на групи залежно від генотипу HCV (1 генотип - 60 дітей, 3 генотип - 27 дітей, 2 генотип - 2 хворих). Діти з 2 та 3 генотипом були об'єднані в одну групу. Всім хворим було проведено загальноклінічне лабораторне обстеження (загальний аналіз крові, сечі) та біохімічне дослідження крові для визначення основних біохімічних синдромів хронічного гепатиту. Про синдром цитолізу свідчили активність АЛТ та АСТ; холестазу - активність ЛФ, ГГТ, рівні білірубіну та його фракції, холестерину; печінково-клітинної недостатності - вміст альбуміну, протромбіну (ПТІ), холестерину, сечовини, креатиніну, загального білірубіну та прямої його фракції; мезенхімально-запального - рівень γ -глобулінів, тимолової проби, загального білка. Отримані результати співставляли з загальноприйнятими нормами.

Активність гепатиту визначалась за показниками трансаміназ або за індексом гістологічної активності (ІГА) при морфологічному дослідженні біоптатів печінки. Ступінь активності процесу орієнтовно оцінювали за рівнем АЛТ: мінімальна активність характеризувалась підвищенням АЛТ до 2 норм, низька - до 5 норм, помірна - до 9 норм, висока - більш, ніж 9 норм [1].

За рекомендаціями ВООЗ (2015), обстежені діти з ХГВ поділені за фазами: імунотолерантна, імуноактивна (HBeAg-позитивний хронічний гепатит), імунного контролю (неактивний ХГВ), уникнення імунної відповіді (HBeAg-негативний ХГВ), реактивації [17, 57-59]. Враховуючи ці дані, обстежені діти з ХГВ були розподілені за групами відповідно до фаз інфекційного процесу. Серед обстежених дітей з ХГВ 7 знаходились в імунотолерантній фазі (HBsAg +; HBeAg +; ДНК ВГВ > 200 000 МО/мл; анти-HBeAg негативний; нормальний або мінімально підвищений рівень АЛТ); 45 дітей мали імуноактивну фазу (HBsAg +; HBeAg +; ДНК ВГВ > 2 000 МО/мл; анти-HBeAg негативний; підвищений рівень АЛТ); у 11 дітей встановлений HBeAg-негативний ХГВ (уникнення імунної відповіді) - HBsAg +; HBeAg негативний; анти HBeAg -/+; ДНК ВГВ > 20 000 МО/мл, підвищений рівень АЛТ; у 29 дітей діагностовано фазу імунного контролю (неактивний ХГВ) - HBsAg +; HBeAg негативний; анти-HBeAg +; ДНК ВГВ < 2 000 МО/мл; стійкий нормальний рівень АЛТ.

Фіброгенез в печінці оцінювали за вмістом ГК і профіброгенного цитокіну TGF- β_1 в сироватці крові та за індексом APRI. Вміст ГК в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням набору імуноферментним методом (ELISA) за набором «TGF- β_1 » (Biosource, Europe AST)/тромбоцити (10^9 /л).

Для оцінки концентрації ГК та TGF- β_1 в сироватці крові використовували референтні значення, які були отримані в результаті дослідження 20 здорових дітей, що склали контрольну групу. Вміст ГК і TGF- β_1 методом ІФА визначили у 131 дитини (70 - з ХГВ, 61 - з ХГС).

Морфологічне дослідження біоптату печінки проводили з використанням загальногістохімічних, імуногістохімічних та електронномікроскопічних методик. Оцінку цих методів проводили з

використанням мікроскопу "OLYMPUS BH-2" зі збільшенням від ста до чотирьохсот раз. При виконанні загальногістологічного методу отриманий матеріал обробляли в парафіновій заливці, зрізи фарбували гематоксилін-еозином та пікрофуксином за Ван-Гізоном.

Активність запального процесу характеризували за ІГА по R. Knodell мінімальну гістологічну активність, від 4 до 8 балів - низьку, від 9 до 12 балів - помірну, від 13 до 18 балів - високу гістологічну активність. Стадію захворювання оцінювали за гістологічним індексом склерозу по METAVIR напівкількісно: 1 стадія фіброзу (F1) характеризується розширенням та появою портальних трактів зірчастої форми, друга (F2) - утворенням порто-портальних септ, третя (F3) - утворенням порто-центральної септ, четверта псевдодольок [168].

Як альтернативу біопсії з 2007 року у країнах Західної Європи використовують Фібро Тест як неінвазивний сироватковий біомаркер з метою оцінки ступеню фіброзу печінки та активності гепатиту у кількісному та графічному форматах. Він дозволяє оцінити зміни відповідно з міжнародною системою METAVIR за стадіями (F0-F4). Результат розраховується за допомогою алгоритму, який містить такі параметри як вік, зріст, вага пацієнта, рівень АЛТ, аполіпропротеїн А1, загальний білірубін, альфа2-макроглобулін, гаптоглобін. За даними компанії розробника (Bio Predictive (France)), цей метод валідизований у дітей з 2 років [161-164].

Біопсію печінки з морфологічним дослідженням біоптатів проведено у була проведена у 92 дітей (46 - з ХГВ, 46 - з ХГС).

Генетичне дослідження з визначення генотипів однонуклеотидних ПНП в локусах rs8099917 і rs12979860 гену ІЛ-28В людини проводили методом ПЛР з детекцією у режимі «реального часу» за допомогою комплекту реагентів для визначення генетичних поліморфізмів ІЛ-28В (НПО «ДНК-Технология»,

Росія). При поліморфізмі rs12979860 IL-28B виділяли 3 генотипи: CC, CT і TT; при поліморфізмі rs8099917 IL-28B: генотипи TT, TG і GG. Визначення поліморфізмів у локусах rs8099917 і rs12979860 гену IL-28B людини проводили методом ПЛР у 127 дітей (66 - з ХГВ, 61 - з ХГС).

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету програм Statistica 6.1 (Stat Soft, США) та SPSS 13,0. Загальностатистичний аналіз включав розрахунок медіани (Me) і інтерквартильного інтервалу (LQ–UQ). Проводили оцінку значущості середніх відмінностей в незалежних вибірках за критерієм Манна-Уїтні. Для оцінки напряму, сили і значущості кореляційного зв'язку між різними ознаками використовували непараметричний кореляційний аналіз Спірмена (R). Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховували за допомогою критерію Пірсона (χ^2) та критерія Фішера (двосторонній). Проведено ROC аналіз з визначенням AUROC та «точки відсічення». Для підтвердження діагностичної ефективності проведений математичний аналіз методом розрахунку показників чутливості (Se), специфічності (Sp), позитивної та негативної прогностичної цінності тестів (PV), відношення правдоподібності (LR) (негативне та позитивне), точність, а також розрахунок передтестової та післятестової ймовірності захворювання. Оцінка впливу несприятливих факторів проводилась методом розрахунку відносного ризику (RR) та відношення шансів (OR) для показників, які мали достатньо високу специфічність та чутливість. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С ТА В У ДІТЕЙ

Для виконання поставлених завдань були вивчені клініко-параклінічні особливості перебігу ХГВ та ХГС у 181 дитини у віці від 4 до 18 років, з яких у 92 хворих був діагностований ХГВ і у 89 дітей - ХГС. Для верифікації діагнозу, відповідно до сучасних протоколів, використовувались дані анамнезу, клінічний перебіг хвороби, лабораторні (біохімічні дослідження крові, ІФА і ПЛР) та УЗД. Активність гепатиту визначалась за показниками трансаміназ або за ІГА при морфологічному дослідженні біоптату печінки.

3.1 Клініко-параклінічна характеристика хронічного вірусного гепатиту С у дітей

Характеристику дітей, хворих на ХГС, наведено у таблиці 3.1.

За результатами проведеного дослідження (табл. 3.1), при розподілі хворих на ХГС за статтю превалювали хлопчики (65,5 %), $p < 0,05$. Середній вік обстежених дітей - 13 (9-17) років. Серед хворих на ХГС переважали діти шкільного віку (94,3 %), що є свідченням того, що у дітей з віком зростає ризик інфікування та маніфестація клінічних проявів, ніж у інфікованих перинатально або в ранньому дитячому віці, що є характерним для «повільних» інфекцій [30].

Таблиця 3.1

Характеристика обстежених дітей з ХГС, (n=89)

Показник	Абсолютна кількість, (%)
Стать:	
- хлопчики	55 (65,5)
- дівчатка	34 (34,5)

Продовження таблиці 3.1

Показник	Абсолютна кількість, (%)
Вік, роки:	
- 4-5	5 (5,7)
- 6-9	18 (20,2)
- 10-18	66 (74,1)
Генотип вірусу HCV:	
- 1 генотип	60 (67,4)
- 2 та 3 генотипи	29 (32,6)
Тривалість захворювання, роки:	
- до 5	38 (42,7)
- 5-10	26 (29,2)
- більше 10	25 (28,1)
Шлях інфікування:	
- трансфузії крові та препаратів крові:	33 (37,1)
а) онкогематологічна патологія	14 (15,8)
б) в інших випадках	19 (21,3)
- оперативні втручання	12 (13,5)
- вертикальний	9 (10,1)
- контакт з інфікованими членами сім'ї	16 (18,0)
- невідомий	19 (21,3)
Активність ХГС:	
- нормальний рівень трансаміназ	33 (37,1)
- мінімальна	29 (32,5)
- низька	25 (28,1)
- помірна	2 (2,2)

Тривалість хвороби визначалась відповідно терміну ймовірного інфікування і у 42,7 % дітей вона складала менше 5 років, відсоток дітей з ХГС,

які хворіли 5-10 років та більше 10 років був приблизно однаковим (29,2 % і 28,1 % відповідно). Середня тривалість інфікування ХГС у дітей становила 8,0 років (Me 6,0 (4-11)).

Детальний аналіз анамнезу хвороби дав змогу встановити шлях інфікування у 78,7 % хворих на ХГС. Провідним шляхом зараження у обстежених дітей були хірургічні втручання та гемотрансфузії і інфузії препаратів крові (50,6 %). Реципієнтами крові та її компонентів були 37,1 % дітей. Гемотрансфузії та плазму діти отримували з різних приводів: оперативні втручання при кишкової непрохідності (n=2), парапроктиту (n=1), вроджених вад серця (n=2), анемії (гемолітична і змішаного походження) (n=2), гемофілії А (n=1), опіків (n=1), бронхіальної астми (n=1), пневмонії новонароджених (n=1) та інших причин. У 15,8 % (n=14) обстежених нами дітей інфікування HCV відбулось під час лікування з приводу гострого лімфобластного лейкозу. На момент обстеження вони знаходились в стадії ремісії лейкозу. Середня тривалість ХГС у цих дітей становила 8,8 років, а проміжок між початком онкогематологічного захворювання і проведенням даного аналізу в середньому складав 9,5 років. У 9 (10,1 %) хворих встановлено вертикальний шлях передачі збудника від інфікованої матері. У 18 % (n=16) дітей з ХГС зафіксовані сімейні контакти з хворими на гепатит С.

Гострий початок захворювання з хронізацією процесу у подальшому зареєстрований у 9 хворих (10,1 %) дітей, які отримували препарати крові. Захворювання мало переважно первинно-хронічний перебіг і, як правило, було діагностовано випадково при профілактичному обстеженні або з приводу інших захворювань.

У більшості обстежених нами хворих (67,4 %, n=60) дітей з ХГС мав місце 1 генотип вірусу, 3 та 2 генотипи було діагностовано у 32,6 % (n=29) дітей, $p < 0,05$. За показниками трансаміназ мінімальну та низьку ступінь активності ХГС діагностовано у 32,5 % (n=29) і 28,1 % (n=25) випадків відповідно. Лише у 2 дітей (2,2 %) діагностовано помірну активність ХГС. У

37,1 % (n=33) хворих на ХГС дітей клінічних та біохімічних ознак гепатиту не виявлено, що пов'язано з особливостями вірусу гепатиту С, а саме, його мінливістю з швидким утворенням мутантних штамів та можливістю персистенції в циркулюючих макрофагах, які є недосяжними для імунного контролю [170].

За нашими даними, 58,4 % (n=52) дітей з ХГС мали супутні захворювання органів травлення (хронічний панкреатит (n=4), хронічний гастрит (n=9), дискінезія жовчно-вивідних шляхів (n=25), хронічний холецистит (n=7) та інші), які частіше зустрічались у дітей шкільного віку, ніж у молодших (41 (46,1 %) та 4 (4,7 %) відповідно, $p < 0,05$). Патологію серцево-судинної системи було діагностовано у 28,1 % хворих на ХГС - вроджена вада серця (n=4), пролапс мітрального клапану (n=9), дисметаболічна кардіоміопатія (n=12). Супутні захворювання сечовивідної системи діагностовано у 4 дітей (аномалії розвитку сечовивідної системи, гломерулонефрит, пієлонефрит). Частина дітей (12,3 %) мали захворювання та розлади нервової системи (епілептичний синдром, аутизм, спадкова невральна амніотрофія, астеноневротичний синдром, вегето-судинна дистонія, неврозоподібний стан). Анемія змішаного походження була діагностовано у 6 (6,7 %), а хронічний тонзиліт у 9 (10,1 %) дітей з ХГС. Супутні алергічні захворювання мали 13,4 % дітей, а бронхіальну астму - 5 (5,6 %) обстежених. Ці діти у періоди загострень приймали десенсибілізуючі та гормональні препарати.

У родинях з низьким соціально-економічним рівнем народились та виховувались 4 дітей. У батьків цих дітей був виявлений імунодефіцитний стан (наркоманія, алкоголізм або HIV). Діти мали низький індекс маси тіла та затримку фізичного та психоемоційного розвитку.

Майже половина хворих (47,1 %) мешкає в екологічно несприятливому регіоні.

У 15,8 % (n=14) хворих мав місце лімфобластний лейкоз в періоді ремісії. На момент нашого обстеження ці діти підтримуючу хіміотерапію не отримували.

Патологію з боку ендокринної системи мали 23,6 % (n=21) дітей (високорослість, ожиріння, гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит, субнанизм та інші). У всіх обстежених оцінювався фізичний та статевий розвиток. Більшість дітей (69,7 %) мали гармонійний розвиток. Надлишкову масу та ожиріння 1 ступеню (85-95 перцентилів) мали 3 дітей (3,4 %), дефіцит маси (3-10 перцентилів) виявлено у 26,9 % (n=24).

За даними анамнезу, 27 % (n=24) дітей у минулому отримували протівірусну терапію (різної тривалості інтерферонотерапія - короткоживучі та пегільовані інтерферони), яка не була успішною. На момент обстеження хворі не лікувались.

Враховуючи той факт, що у більшості обстежених дітей, за показниками трансаміназ, ХГС перебігав з мінімальною та низькою активністю гепатиту, ми оцінювали виразність клінічних симптомів та синдромів залежно від наявності (активний гепатит) чи відсутності (неактивний гепатит) підвищеного рівня АЛТ. За нашими даними, активний гепатит мав місце у 62,9 % (n=56), а неактивний - у 37,1 % (n=33) ($\chi^2=11,89$, $p<0,05$).

В клінічній картині захворювання (табл. 3.2) обстежених нами дітей превалював астеновегетативний синдром (n=37; 41,5 %) (підвищена втомлюваність, емоційна лабільність та ін.). Частота проявів цього синдрому була достовірно вища у дітей з активним гепатитом порівняно з хворими, у яких мали місце нормальні показники трансаміназ (52%, n=29, порівняно з 24 %, n=8, $\chi^2=11,6$, $p<0,05$).

Також у дітей з активним гепатитом з більшою частотою випадків зустрічався диспепсичний синдром: у 38 % (n=21) порівняно з 12 % (n=4) при неактивному гепатиті (коефіцієнт Фішера 2,76, $p<0,05$). Помірні прояви больового синдрому мали місце у 33,7 % (n=30) дітей з ХГС і, з нашої точки

зору, були пов'язані з супутньою патологією шлунково-кишкового тракту, яка мала місце у цих хворих. Жовтушність склер виявлена у 6,7 % (n=6) хворих, підвищення рівня білірубину було переважно за рахунок непрямой фракції. У 5 з цих дітей мала місце супутня спадкова хвороба Жильбера. Малі печінкові знаки зустрічалися частіше при активному гепатиті - 9 % (n=5), ніж при неактивному - 3 % (n=1), ($p>0,05$). У 2 дітей з помірною активністю гепатиту були прояви астеновегетативного та диспепсичного синдромів, гепатомегалія та малі печінкові знаки. Жовтушність склер і спленомегалія мали місце у одного хворого з помірною активністю.

Таблиця 3.2

Клінічні симптоми та синдроми у дітей, хворих на ХГС залежно від активності гепатиту, абс.ч. (%)

Симптоми та синдроми	Активність ХГС	
	Нормальний рівень трансаміназ (n=33)	Підвищений рівень трансаміназ (n=56)
Відсутність скарг	11 (33)	11 (20)
Астеновегетативний	8 (24)*	29 (52)
Диспепсичний	4 (12)*	21 (38)
Больовий абдомінальний	8 (24)	22 (39)
Жовтушність шкіри, склер	1 (3)	5 (9)
Малі печінкові знаки	1(3)	5 (9)
Гепатомегалія	7 (21)	20 (36)
Спленомегалія	3 (9)	7 (13)

Примітка: * - різниця ($p<0,05$) за критерієм Пірсона, Фішера (двосторонній) при астеновегетативному ($\chi^2=11,6$), диспепсичному (коефіцієнт Фішера 2,76) синдромах.

При аналізі біохімічних синдромів (табл. 3.3) виявлено підвищення загального білірубину до 31 (26-76,6), переважно за рахунок непрямого, у 8 (14,2 %) дітей з активним гепатитом та у 4 (12,1 %) з неактивним, $p>0,05$.

Таблиця 3.3

Частота біохімічних синдромів у дітей з ХГС, абс.ч. (%)

Біохімічний синдром	Активність ХГС	
	Нормальний рівень трансаміназ (n=33)	Підвищений рівень трансаміназ (n=56)
Синдром цитолізу: – підвищення АЛТ, – підвищення АСТ	- -	56 (100) 32 (57,1)
Мезенхімально-запальний: підвищення рівня: – γ -глобулінів, – показника тимолової проби, – ШОЕ	1 (3,0)* 2 (6,0)* 0	9 (16,1) 17 (30,3) 3 (5,3)
Печінково-клітинної недостатності: – гіпоальбумінемія, – гіпопротромбінемія	0 0	2 (3,5) 2 (3,5)
Холестазу: – гіпербілірубінемія, – підвищення активності лужної фосфатази	4 (12,1) 0	8 (14,2) 6 (10,7)

Примітка. * - різниця ($p<0,05$) за критерієм Фішера (двосторонній).

Достовірно частіше мав місце мезенхімально-запальний синдром у 30,3 % (n=17) хворих з активним гепатитом, ніж з неактивним (n=2; 6 %), $p<0,05$, що виявлялось підвищенням тимолової проби та γ -глобулінів до 1,2-1,5 норм (16,1 %, n=9 і 3 %, n=1 відповідно, $p<0,05$). Синдром печінково-клітинної недостатності у вигляді гіпоальбумінемії та гіпопротромбінемії зустрічався тільки при активному гепатиті у 3,5 %.

Аналіз клінічної симптоматики залежно від генотипу вірусу, вірусного навантаження та тривалості гепатиту (табл. 3.4) показав, що вірогідної відмінності клінічних проявів гепатиту залежно від генотипу вірусу не знайдено, в той час, як у дітей з 2-3 генотипом мала місце тенденція до збільшення частоти проявів астеновегетативного, диспепсичного синдромів, гепатомегалії. Більша кількість дітей в групі з високим вірусним навантаженням з проявами больового абдомінального синдрому, очевидно пов'язана з супутньою патологією органів травлення, яка більш представлена у пацієнтів цієї групи. За нашими даними, достовірно більша кількість дітей з проявами жовтяниці та незначною спленомегалією була в групі хворих з високим вірусним навантаженням.

При аналізі клінічних проявів ХГС залежно від тривалості хвороби звертає на себе увагу той факт, що зі збільшенням тривалості гепатиту достовірно зменшується кількість дітей з відсутністю скарг та збільшується з клінічними проявами хвороби. Так, частота больового абдомінального синдрому вірогідно зростає з тривалістю хвороби, що, з нашої точки зору, зумовлено і більшою частотою у дітей старшого віку супутньої гастроентерологічної патології (коефіцієнт Фішера 4,99, $p<0,05$ між групами з тривалістю хвороби до 5 років і 5-10 років). В групі дітей з тривалістю хвороби більше 10 років порівняно з тими, що хворіють менше 5 років, вірогідно частіше ($p<0,05$) зустрічаються не лише больовий (коефіцієнт Фішера 3,98), а й диспепсичний ($\chi^2=5,57$) синдроми, малі печінкові знаки ($\chi^2=6,24$), гепатомегалія ($\chi^2=4,53$) та спленомегалія (коефіцієнт Фішера 2,66)

Таблиця 3.4

**Представленість клінічних синдромів та симптомів у дітей з ХГС
залежно від генотипу, вірусного навантаження і тривалості хвороби,
абс.ч. (%)**

Симптоми та синдроми	Генотип вірусу		Вірусне навантаження, МО/мл		Тривалість хвороби, роки		
	1 (n=60)	2-3 (n=29)	<600000 (n=63)	>600000 (n=26)	до 5р. (n=38)	5-10 (n=25)	>10 р. (n=26)
Відсутність скарг	17 (28)	5 (17)	19 (30)	3 (11)	13 (34)	6 (24)	3 (12)***
Астеновеге- тативний	24 (40)	13 (45)	26 (41)	11 (42)	13 (34)	12 (48)	12 (46)
Диспепси- чний	14 (23)	11 (38)	18 (28)	7 (27)	6 (16)	8 (32)	11 (42)***
Больовий абдоміналь- ний	22 (36)	8 (27)	20 (32)	10 (38)	1 (3)	13 (52)**	10 (38)***
Жовтуш- ність шкіри, склер	3 (5)	3 (10)	1 (2)	5 (19)*	2 (5)	2 (8)	2 (8)
Малі печінкові знаки	4 (6)	2 (7)	4 (6)	2 (8)	0	2 (8)	4 (15)***
Гепатомега- лія	17 (28)	10 (34)	18 (28)	9 (35)	8 (21)	7 (28)	12 (46)***
Спленомега лія	7 (11)	3 (10)	3 (5)	7 (27)*	1 (3)	3 (12)	6 (23)***

Примітки: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Пірсона, Фішера між групами з високим і низьким вірусним навантаженням при жовтушності шкіри, склер (коефіцієнт Фішера 2,80), спленомегалії (коефіцієнт Фішера 2,78); ** - з тривалістю хвороби до 5 років і 5-10 років при больовому абдомінальному синдромі (коефіцієнт Фішера 4,99); *** - з тривалістю хвороби до 5 років і більше 10 років при відсутності скарг ($\chi^2=4,23$), диспепсичному ($\chi^2=5,57$), больовому абдомінальному (коефіцієнт Фішера 3,98) синдромах, малих печінкових знаках ($\chi^2=6,24$), збільшені печінки ($\chi^2=4,53$), селезінки (коефіцієнт Фішера 2,66).

Аналіз взаємозв'язку активності ХГС у дітей (за показниками АЛТ) (табл. 3.5) з факторами вірусу та тривалістю хвороби показав, що у хворих з високим вірусним навантаженням превалює активний перебіг гепатиту ($\chi^2=6,22$, $p < 0,05$). Такого взаємозв'язку з тривалістю гепатиту не встановлено.

Таблиця 3.5

Частота дітей з різною активністю ХГС залежно від генотипу, вірусного навантаження та тривалості хвороби, абс.ч. (%)

Активність гепатиту	Генотипи		Вірусне навантаження, МО/мл		Тривалість хвороби, роки		
	1 (n=60)	2-3 (n=29)	<600000 (n=63)	>600000 (n=26)	до 5р. (n=38)	5-10 (n=25)	>10 р. (n=26)
Нормальний рівень трансаміназ	20 (33)	13 (45)	29 (46)	4 (15)*	15 (39)	9 (36)	9 (35)
Низька та мінімальна активність	39 (65)	15 (52)	33 (52)	21 (81)*	22 (58)	16 (64)	16 (61)

Продовження таблиці 3.5

Активність гепатиту	Генотипи		Вірусне навантаження, МО/мл		Тривалість хвороби, роки		
	1 (n=60)	2-3 (n=29)	<600000 (n=63)	>600000 (n=26)	до 5р. (n=38)	5-10 (n=25)	>10 р. (n=26)
Помірна активність	1 (2)	1 (3)	1 (2)	1 (4)	1 (3)	0	1 (4)

Примітка: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Пірсона між високим і низьким вірусним навантаженням при нормальних показниках трансаміназ ($\chi^2=7,41$), мінімальній і низькій активності ($\chi^2=6,22$).

За результатами кореляційного аналізу Спірмена кореляції між активністю гепатиту та тривалістю хвороби, вірусним навантаженням та активністю гепатиту не виявлено.

Аналіз клініки ХГС в групі дітей з супутніми онкогематологічними захворюваннями (15,8 %, $n=14$) показав, що більшість дітей (64,2 %, $n=9$) мали нормальні показники трансаміназ, на відміну від пацієнтів без супутньої онкогематологічної патології, де більшість (61,9 %, $n=52$) мали підвищені показники трансаміназ, ($\chi^2=5,79$, $p < 0,05$). У 11 (78,6 %) хворих з онкогематологією виявлений 1 генотип HCV. Проведений аналіз клінічних симптомів і синдромів у дітей з онкогематологічною патологією (табл. 3.6).

Встановлено, що спленомегалія вірогідно частіше зустрічалась у пацієнтів з супутніми онкогематологічними захворюваннями ($\chi^2=6,01$, $p < 0,05$), між іншими симптомами і синдромами достовірної різниці не виявлено. Ми не встановили також відмінності в вірусному навантаженні між цими двома групами хворих.

Таблиця 3.6

Клінічні симптоми та синдроми у дітей, хворих на ХГС з або без онкогематологічного захворювання, абс.ч. (%)

Симптоми та синдроми	ХГС	
	З онкогематологією (n=14)	Без онкогематології (n=84)
Відсутність скарг	4 (28)	18 (21)
Астеновегетативний	7 (50)	30 (35)
Диспепсичний	3 (21)	22 (26)
Больовий абдомінальний	3 (21)	27 (32)
Жовтушність шкіри, склер	1 (12)	5 (6)
Малі печінкові знаки	0	6 (7)
Гепатомегалія	6 (43)	21 (25)
Спленомегалія	4 (28)*	6 (7)

Примітка. * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Пірсона при спленомегалії ($\chi^2=6,01$).

Таким чином, ХГС у дітей характеризується переважно безсимптомним перебігом з мінімальною симптоматикою, низькою і мінімальною активністю гепатиту. Зі збільшенням тривалості хвороби достовірно зменшується кількість дітей з відсутністю скарг та збільшується з клінічними проявами хвороби. У хворих з високим вірусним навантаженням ХГС має більш активний перебіг.

У дітей з онкогематологічною патологією превалюють неактивні форми над активними та достовірно частіше зустрічається спленомегалія.

3.2 Клініко-параклінічна характеристика хронічного вірусного гепатиту В у дітей

Характеристика обстежених дітей, хворих на ХГВ, представлена у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Характеристика обстежених дітей з ХГВ, (n=92)

Показник	Абсолютна кількість, (%)
Стать:	
- хлопчики	54 (58,7)
- дівчатка	38 (41,3)
Вік, роки:	
- 4-5	8 (8,8)
- 6-9	18 (19,5)
- 10-18	66 (71,7)
Тривалість захворювання, роки:	
- до 5	30 (32,6)
- 5-10	33 (35,9)
- більше 10	29 (31,5)
Шлях інфікування:	
- трансфузії крові та препаратів крові	25 (27,2)
а) онкогематологічна патологія	20 (21,7)
б) в інших випадках	5 (5,5)
- оперативні втручання	16 (17,4)
- вертикальний	13 (14,1)
- контакт з інфікованими членами сім'ї	18 (19,6)
- невідомий	20 (21,7)

Продовження таблиці 3.7

Показник	Абсолютна кількість, (%)
Активність ХГВ:	
- нормальний рівень трансаміназ	33 (35,9)
- мінімальна	21 (22,8)
- низька	27 (29,3)
- помірна	10 (10,9)
- висока	1 (1,1)
Фази ХГВ:	
- імунотолерантна	7 (7,6)
- імуноактивна	45 (48,9)
- імунного контролю	29 (31,5)
- уникнення імунної відповіді (HBeAg-негативний гепатит)	11 (12,0)

Наведені в таблиці дані свідчать, що серед дітей з ХГВ переважали хлопці (58,7 %), тоді як дівчат було у півтора рази менше - 41,3 % відповідно, що відповідає даним літератури [30, 67].

Серед хворих на ХГВ переважали (71,7 %) діти середнього та старшого шкільного віку. Це пов'язане з тим, що при інфікуванні HBV у перші 3 роки життя, інфекційний процес перебуває в імунотолерантній фазі та не має клінічних проявів, тому рідко діагностується. Трансформація процесу в імуноактивну фазу, за даними літератури, відбувається пізніше - через 10-30 років після перинатального інфікування HBV [4].

Тривалість хвороби визначалась відповідно терміну ймовірного інфікування. Середня тривалість інфікування ХГВ у дітей становила 7,58 років (Me 6,0 (4,0-11,0)).

Детальний аналіз анамнезу хвороби дав змогу встановити шлях інфікування у 78,3 % дітей. Провідним шляхом зараження були гемотрансфузії та інфузії препаратів крові, хірургічні втручання (44,6 %).

Реципієнтами крові та її компонентів було 27,2 % дітей. Більшість з цих хворих (21,7 %) інфікувались HBV під час лікування онкологічного або гематологічного захворювання (діти були в періоді ремісії онкогематологічного захворювання на момент нашого обстеження). У 13 хворих (14,1 %) встановлено вертикальний шлях передачі збудника HBV від інфікованої матері, сімейні контакти спостерігались у 19,6 % (n=18). Гострий вірусний гепатит В з подальшою хронізацією процесу зафіксований у 18,5 % (n=17) хворих.

Супутню патологію органів травлення (дискінезія жовчовивідних шляхів (n=28), жовчнокам'яна хвороба (n=3), хронічний холецистит (n=12), хронічний панкреатит (n=3), дисбіоз кишечника (n=4), хронічний гастрит та дуоденіт (по 1 дитині) діагностовано у 46,7 % (n=43) дітей, хворих на ХГВ. Частіше супутня патологія зустрічалась у дітей старшого віку, ніж у молодших (79 %, n=34 і 21 %, n=9 відповідно, $p<0,05$). З боку психо-соматичного здоров'я обстежених дітей виявлені такі розлади: затримка психомовного розвитку (n=1), легка розумова відсталість (n=1), епілепсія (n=1).

Патологія серцево-судинної системи виявлена у 16,3 % (n=15): синусова аритмія (n=4), вегето-судинна дистонія (n=3), дисметаболічна кардіоміопатія (n=3), обмінні зміни в міокарді (n=3), неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (n=2).

Онкологічні та гематологічні захворювання у стадії ремісії мали місце у 21,7 % (n=20) дітей з ХГВ. Середня тривалість ХГВ у цих дітей становила 6,9 років, а проміжок між початком онкогематологічного захворювання і даного аналізу в середньому склав 7,84 років. Лімфобластний лейкоз мав місце у 8 дітей, пухлина Вільмса у 2 хворих, нефробластома у однієї дитини, неходжинська лімфома – у 3 пацієнтів, рабдоміосаркома - у двох дітей, лімфогранулематоз, мієлоїдна лейкемія, гістіоцитоз з клітин Лангерганса по одній дитині.

У 8,7 % (n=8) хворих виявлено патологію з боку ендокринної системи (гіпотиреоз (n=3), дифузний зоб (n=2), ожиріння та нецукровий діабет, порушення обміну ліпідів по одній дитині). У 48,9 % (n=45) дітей фізичний розвиток був гармонійний. Така ж кількість обстежених 48,9 % (n=45) мали дефіцит та недостатню масу (3-10 перцентелів), а двоє дітей - надлишкову масу тіла (85 перцентелів).

За даними анамнезу в минулому протівірусну терапію (короткоживучі, пегільовані інтерферони, аналоги нуклеотидів) без вірусологічної відповіді отримували 52 % (n=48) обстежених нами дітей. На момент обстеження хворі не отримували лікування.

У всіх обстежених хворих мала місце активна реплікація вірусу: в сироватці крові ДНК HBV+. Дикий (HBeAg +) штам вірусу мав місце у більшості хворих (59,5 %), тоді як HBeAg - (мутантний) - у 12 %. Аналіз активності гепатиту (за показниками трансаміназ) показав, що 52,1 % дітей з ХГВ мали мінімальну та низьку ступінь активності (22,8 %, n=21 і 29,3 %, n=27 відповідно). У 10 дітей (10,9 %) діагностовано помірну активність. Високу активність мала 1 дитина (1,1 %). Неактивний гепатит мала третина хворих (35,9 %).

Характеристика дітей з ХГВ з різними фазами інфекційного процесу наведена в таблиці 3.8. Встановлено, що кількість хлопчиків в імуноактивній та фазі уникнення імунної відповіді було дещо більшим, $p > 0,05$. Середній вік дітей, які знаходились в імунотолерантній фазі складав 7,0 (5-9) років, а у дітей у фазі імунного контролю - 14 (10-17) років, $p < 0,05$. Така ж закономірність встановлена між групами дітей в імунотолерантній фазі та фазі уникнення імунної відповіді - 7 (5-9) та 13 (10-17) років відповідно, $p < 0,05$.

Таблиця 3.8

Характеристика хворих на ХГВ з різними фазами інфекційного процесу, Me (LQ-UQ), абс.ч., %

Показник	Імунотолерантна фаза (n=7)	Імуноактивна фаза (n=45)	Уникнення імунної відповіді (HBeAg–гепатит) (n=11)	Фаза імунного контролю (n=29)
Стать:				
- хлопчики	2 (28,6)	28 (62,2)	8 (72,7)	16 (55,1)
- дівчатка	5 (71,4)	17 (37,8)	3 (27,3)	13 (44,9)
Вік, роки:	7,0 (5-9)◆◆	13 (8-15)	13 (10-17)	14 (10-17)***
- 4-5	2 (28,5)	3 (6,7)	0	3 (10,4)
- 6-9	4 (57,2)	9 (20,0)	1 (9,0)	4 (13,8)
- 10-18	1 (14,3)	33 (73,3)	10 (91,0)	22 (75,8)
Тривалість хвороби, роки:	5,0 (3-7)	6 (4-10)◆◆◆	10 (7-15)	7 (5-13)
- до 5	4 (57,1)	16 (35,5)	1 (9,2)	10 (34,5)
- 5-10	3 (42,9)	13 (29,0)	5 (45,4)	11 (37,9)
- більше 10	0	16 (35,5)	5 (45,4)	8 (27,6)
Шлях інфікування:				
- трансфузії крові та препаратів крові:	2 (28)	15 (33)	3 (27)	5 (17)
а) онкогематологічна патологія	2 (28)	12 (27)	1 (9)	5 (17)
б) в інших випадках	0	3 (6)	2 (18)	0
- оперативні втручання	1 (14,5)	8 (18)	1 (9)	6 (21)
- вертикальний	3 (43)	7 (16)	0	3 (10)
- сімейний контакт	0	9 (20)	3 (27)	6 (21)
- невідомий	1 (14,5)	6 (13)	4 (37)	9 (31)
АЛТ, МО/л	34,0 (31,0-44,0)◆◆	114,0 (71,0-144,0)*	114,0 (76,0-204,0)◆	29,0 (22,0-36,0)**
АСТ, МО/л	38,0 (35,0-39,0)	57,0 (39,0-88,0)*	50,0 (46,0-92,0)	29,0 (24,0-48,0)**

Примітки: ◆ - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Манна-Уїтні між групами хворих з HBeAg-негативним гепатитом та фазою імунного контролю; ◆◆ - з

імунотолерантною фазою та HBeAg негативним гепатитом; ♦♦♦ - з імуноактивною фазою та HBeAg негативним гепатитом; * - з імунотолерантною фазою та імуноактивною фазою; ** - з імуноактивною фазою та фазою імунного контролю; *** - з імунотолерантною фазою та фазою імунного контролю.

Всі діти в імуноактивній фазі мали підвищені показники АЛТ в сироватці крові в межах 2-3,5 норм. 73 % хворих цієї групи були середнього та старшого шкільного віку. Діти, які знаходились в імунотолерантній фазі ХГВ, мали нормальні показники трансаміназ протягом всього періоду спостереження, найменшу тривалість хвороби (до 5 років) та майже у половини хворих (43 %) в анамнезі встановлений вертикальний шлях інфікування.

У більшості дітей в імуноактивній фазі ХГВ перебігав з низькою 48 % (n=27) та мінімальною активністю - 31 % (n=14), а помірну та високу активність було діагностовано у 16 % (n=27) хворих. Більшість (75,8 %) дітей, у яких відбулась сероконверсія (фаза імунного контролю), були старше 10 років та мали нормальні показники АЛТ в сироватці крові (91 %). В групі дітей з HBeAg-негативним гепатитом переважали діти підліткового віку з тривалістю хвороби більше 5 років (91 %). Всі діти з HBeAg-негативним гепатитом мали підвищені показники трансаміназ. Мінімальна активність гепатиту була діагностовано у 28,6 % (n=3), а низька активність - у 57,1 % (n=6), помірна активність - у 14,3 % (n=2).

У клінічній картині обстежених з ХГВ дітей (табл. 3.9) превалював астеновегетативний синдром (33,6 %, n=31), що проявляв себе підвищеною втомлюваністю, емоційною лабільністю, періодичним головним болем та диспепсичний синдром (29,3 %, n=27). Зустрічались вони достовірно частіше у хворих з активним гепатитом, ніж в імунотолерантній фазі і фазі імунного контролю, $p < 0,05$.

Таблиця 3.9

Клінічні симптоми та синдроми у хворих дітей на ХГВ з різними фазами захворювання, абс.ч. (%)

Симптоми та синдроми	Фази ХГВ			
	Імунотолерантна фаза (n=7)	Імуноактивна фаза (n=45)	НВеАg негативний гепатит (n=11)	Фаза імунного контролю (n=29)
Відсутність скарг	5 (72)* ♦	14 (31)♦♦	2 (18)***	19 (66)
Астеновегетативний	1 (14)♦	22 (49)♦♦	7 (64)***	1 (3)
Диспепсичний	0♦	13 (29)**	8 (73)***	6 (21)
Больовий абдомінальний	0	9 (25)	2 (18)	4 (14)
Жовтушність шкіри, склери	0	8 (18)	1 (9)	1 (3)
Малі печінкові знаки	0	10 (22)♦♦	2 (18)	1 (3)
Збільшення печінки	0*	24 (53)♦♦	4 (36)***	1 (3)
Збільшення селезінки	1 (14)♦	14 (31)	5 (45)***	4 (14)

Примітки: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Пірсона, Фішера (двосторонній) між групами хворих з імунотолерантною і імуноактивною фазами при відсутності скарг ($\chi^2=4,25$), гепатомегалії ($\chi^2=6,93$); ** - з імуноактивною фазою та НВеАg негативним гепатитом при диспепсичному синдромі ($\chi^2=7,25$); *** - з НВеАg негативним гепатитом та фазою імунного контролю при відсутності скарг (коефіцієнт Фішера 2,83), астеновегетативному (коефіцієнт Фішера 4,16), диспепсичному ($\chi^2=9,49$) синдромах, гепатомегалії (коефіцієнт Фішера 2,6), спленомегалії ($\chi^2=4,58$); ♦ - з імунотолерантною фазою та НВеАg негативним гепатитом при відсутності скарг ($\chi^2=5,10$), астеновегетативному ($\chi^2=4,22$), диспепсичному

($\chi^2=9,16$) синдромах, спленомегалії ($\chi^2=4,41$); ♦♦ - з імуноактивною фазою та фазою імунного контролю при відсутності скарг ($\chi^2=8,45$), астеновегетативному синдромі (коефіцієнт Фішера 4,94), малих печінкових знаках ($\chi^2=4,91$), гепатомегалії (коефіцієнт Фішера 5,31).

Больовий абдомінальний синдром мав місце у 16 % (n=15) дітей і, з нашої точки зору, був зумовлений супутньою патологією органів травлення. Жовтушність склер зафіксована у 10 (10,8 %) дітей. Різниці в частоті проявів больового синдрому та жовтяниці в групах дітей з різними фазами інфекційного процесу ми не знайшли. Лише у хворих, що знаходились в імуноактивній фазі ХГВ виявлені телеангіоектазії (22 %, n=10). Збільшення печінки та селезінки вірогідно частіше зустрічалось у пацієнтів в імуноактивній фазі та HBeAg негативному гепатиті ($p<0,05$). Варто зазначити, що саме в цих групах було 85 % (n=17) усіх дітей з супутньою онкогематологічною патологією. Більшість хворих в імунотолерантній фазі та фазі імунного контролю (72 % та 66 % відповідно) не мали скарг, на відміну від дітей з активним гепатитом (31 % в імуноактивній та 18 % в фазі уникнення імунної відповіді ($p<0,05$)).

Проведений аналіз біохімічних синдромів (табл. 3.10) за фазами інфекційного процесу у хворих на ХГВ дітей виявив, що майже всі діти в імуноактивній фазі і HBeAg негативному гепатиті були з підвищеним рівнем трансаміназ (100 % і 90,9 % відповідно), тоді як в імунотолерантній фазі усі діти і у фазі імунного контролю у 89,7 % дітей трансамінази були незмінними. Мезенхімально-запальний синдром у вигляді підвищення тимолової проби та γ -глобулінів переважно був діагностований в імуноактивній фазі та при HBeAg-негативному гепатиті.

Таблиця 3.10

Частота біохімічних синдромів у дітей з ХГВ, абс.ч. (%)

Біохімічний синдром	Фази ХГВ			
	Імунотолерантна фаза (n=7)	Імуноактивна фаза (n=45)	НВеАg-негативний гепатит (n=11)	Фаза імунного контролю (n=29)
Синдром цитолізу:				
– підвищення АЛТ,	0*♦	45 (100)	10 (90,9)***	3 (10,3) ♦♦
– підвищення АСТ	0*♦	28 (62,2)	9 (81,8)***	8 (27,5) ♦♦
Мезенхімально-запальний синдром; підвищення:				
– рівня γ-глобулінів,	0	9 (20)	1 (9,1)	0♦♦
– показника тимолової проби,	1 (14,2)	14 (31,1)	3 (27,3)***	0♦♦
– ШОЕ	0	2 (4,4)	0	2 (6,8)
Печінково-клітинної недостатності:				
– гіпоальбумінемія,	0	2 (4,4)	1(9,1)	0
– гіпопротромбінемія	1 (14,2)♦	7 (15,5)**	5 (45,4)***	2 (6,8)
Холестазу:				
– гіпербілірубінемія,	0	6 (13,3)	2 (18,2)	2 (6,8)
– підвищення активності лужної фосфатази	0	0**	2 (18,2)***	0

Примітки: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Пірсона, Фішера (двосторонній) між групами хворих з імунотолерантною і імуноактивною фазами; ** - з імуноактивною фазою та НВеАg-негативним гепатитом; *** - з НВеАg-негативним гепатитом та фазою імунного контролю; ♦ - з

імунотолерантною фазою та HBeAg-негативним гепатитом; ♦♦ - з імуноактивною фазою та фазою імунного контролю.

Прояви недостатності синтетичної функції печінки (зниження ПТІ) у хворих з HBeAg-негативним гепатитом, порівняно з пацієнтами в імуноактивній фазі, були достовірно частішими ($p < 0,05$). Підвищення загального білірубіну виявлено у 10 хворих, 8 з них були у імуноактивній фазі і з HBeAg негативним гепатитом. Збільшення білірубіну було за рахунок непрямой фракції, у 6 хворих діагностовано супутню хворобу Жильбера. Проведений аналіз рангових кореляцій Спірмена у обстежених хворих показав, що зі збільшенням тривалості гепатиту вірогідно зменшується вірусне навантаження ($R = -0,49$, $p < 0,05$). Кореляції між активністю і тривалістю хвороби, активністю і вірусним навантаженням не знайдено.

Середній вік дітей хворих на ХГВ з онкогематологічною патологією (21 %) склав 12,4 роки. 65 % даного контингенту хворих мали активний гепатит, переважно з мінімальною та низькою активністю (табл. 3.11).

При порівнянні клінічних проявів ХГВ у хворих цих груп встановлено, що у дітей з супутніми онкогематологічними захворюваннями вірогідно частіше мали місце прояви астеновегетативного синдрому та малі печінкові знаки ($p < 0,05$). Варто зазначити, що високе вірусне навантаження достовірно частіше мало місце в групі дітей з онкогематологічною патологією (80 % ($n=16$), ніж без неї (42 % ($n=30$), $\chi^2=5,19$, $p < 0,05$).

Таким чином, у половини дітей старших 10 років ХГВ перебував в імуноактивній фазі з проявами астеновегетативного та диспепсичного синдромів, переважно з низькою та мінімальною активністю гепатиту. HBeAg-негативний гепатит формується у дітей підліткового віку з тривалістю гепатиту більше 5 років і характеризується у більшості обстежених проявами астеновегетативного та диспепсичного синдромів, гепатомегалією та переважно низькою активністю гепатиту.

Таблиця 3.11

**Клінічні симптоми та синдроми у дітей, хворих на ХГВ з або без
онкогематологічного захворювання, абс.ч. (%)**

Симптоми, синдроми та фази інфекційного процесу	ХГВ	
	З супутньою онкогематологічною патологією, (n=20)	Без онкогематологічної патології, (n=72)
Відсутність скарг	5 (25)	35 (49)
Астеновегетативний	11 (55)	20 (28)*
Диспепсичний	7 (35)	20 (28)
Больовий абдомінальний	3 (15)	12 (17)
Жовтушність шкіри, склер	2 (10)	8 (11)
Малі печінкові знаки	6 (30)	7 (8)*
Гепатомегалія	7 (35)	22 (31)
Спленомегалія	5 (25)	19 (26)
Імунотолерантна фаза	2 (10)	5 (7)
Імуноактивна фаза	12 (60)	33 (46)
НВеAg-негативний гепатит	1 (5)	10 (14)
Фаза імунного контролю	5 (25)	24 (33)

Примітка: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Пірсона між групами хворих при астеновегетативному синдромі ($\chi^2=5,19$) і малих печінкових знаках ($\chi^2=5,3$).

Фаза імунного контролю характеризувалась мінімальними клінічними проявами. В імунотолерантній фазі знаходились діти молодшого віку, переважно з тривалістю хвороби до 5 років та вертикальним шляхом

інфікування, з нормальними трансаміазами та без клінічних проявів гепатиту. Зі збільшенням тривалості ХГВ у дітей вірогідно зменшується вірусне навантаження.

У хворих з ХГВ та супутньою онкогематологічною патологією превалюють астеновегетативні розлади та малі печінкові знаки.

Узагальнюючи результати розділу, можна зробити такі висновки:

1. ХГС у дітей в 37,1 % випадків характеризується безсимптомним перебігом з нормальними показниками трансаміаз. Прояви астеновегетативного та диспепсичного синдромів більш притаманні дітям з активним перебігом гепатиту (52 % проти 24 %, $p<0,05$; 38 % проти 12 %, $p<0,05$). Зі збільшенням тривалості ХГС більше 5-10 років частота клінічних проявів (диспепсичний синдроми, гепато- та спленомегалія, малі печінкові знаки) вірогідно зростає. Хворі з високим вірусним навантаженням мають більш активний перебіг ХГС (81 % проти 52 %, $p<0,05$).

2. В імунотолерантній фазі ХГВ знаходяться переважно діти дошкільного та молодшого шкільного віку (7,0 (5-9)) порівняно з фазою імунного контролю, $p<0,05$. HBeAg- негативний гепатит формується у дітей з тривалим перебігом гепатиту (середня тривалість хвороби 10 (7-15) років порівняно з 6 (4-10) у хворих в імуноактивній фазі, $p<0,05$). У дітей в імуноактивній фазі та фазі уникнення імунної відповіді гепатит перебігає переважно з низькою та мінімальною активністю.

Результати дисертаційної роботи, наведені у розділі, викладені у наукових працях автора:

Березенко В. С. Клініко-параклінічні аспекти перебігу хронічного вірусного гепатиту С в дитячому віці / В. С. Березенко, О. В. Царьова // Перинатология и педиатрия. - 2015. - № 2 (62). - С. 38-42.

Березенко В. С. Особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту В у дітей / В. С. Березенко, О. В. Царьова // Здоровье ребенка. - 2015. - № 6 (66). - С. 63-67.

Березенко В. С. Клинико-параклинические особенности течения хронического вирусного гепатита В и С у детей / В. С. Березенко, Е. В. Царева // Актуальні проблеми педіатрії: матеріали X Конгресу педіатрів України (6-8 жовтня 2014 року) / Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. - К., 2014. - Т. 1. - С. 8-9.

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ЗА ОКРЕМИМИ ПРЯМИМИ ТА НЕПРЯМИМИ МАРКЕРАМИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ С ТА В

В останні роки активно ведуться пошуки неінвазивних маркерів розвитку фіброзу, особливо приділяється увага ролі серологічних маркерів в діагностиці фіброзу печінки як у дорослих, так і у дітей. Гіалуронова кислота синтезується зірчастими клітинами і вважається фактором, який сприяє фіброгенезу [41]. Доведено достовірне підвищення рівнів ГК у сироватці крові по мірі прогресування склеротичних змін з досягненням максимальних значень на стадії цирозу та встановлений їх зв'язок зі ступенем гістологічного індексу склерозу [42]. Досліджується також роль TGF- β_1 в активації та прогресуванні колагеноутворення в печінці при хронічних гепатитах. Встановлено зв'язок між вмістом в сироватці крові TGF- β_1 та рівнем фіброзу в печінці за даними пункційної біопсії. Для оцінки виразності фіброзу в сучасній гепатології широко використовується ряд розрахункових індексів, найбільшого поширення набув індекс APRI.

4.1 Особливості фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом С

Хронічний вірусний гепатит С у дітей характеризується малосимптомним, прогредієнтним перебігом, яке призводить до розвитку та прогресування фіброзу печінки [7, 10]. Темпи фіброгенезу визначають швидкість прогресування хронічного гепатиту у цироз печінки. За даними літератури, прогресування фіброзу печінки у дітей з ХГС є повільнішим, ніж у дорослих. До предикторів прогресування фіброзу у хворих на ХГС ряд авторів відносять: вік, чоловічу стать, тривалість інфікування, надлишкову

масу тіла, супутні захворювання печінки та хвороби, які характеризуються супресією імунної системи [85]. Сьогодні все ще немає єдиної точки зору на залежність виразності фіброзу печінки у дітей з ХГС від тривалості хвороби, активності гепатиту, шляху інфікування, генотипу вірусу та ін. [78, 81, 83, 84] та місце неінвазивних методів діагностики фіброзу у дітей з хронічним вірусним гепатитом С.

З цією метою ми обстежили 61 дитину з ХГС віком 4-18 років. Дані щодо анамнезу життя, перебігу хвороби та лікування обстежених хворих представлені в розділі 3. У всіх обстежених дітей в сироватці крові визначено

с
е
р
о
л

Як видно з таблиці 4.1, вік більшості (67,2 %) хворих на ХГС дітей був більше 10 років. Тривалість хвороби більше 5 років мала місце у 62,3 % (n=38) хворих. У 67,2 % дітей встановлено 1 генотип вірусу, 2 та 3 генотипи мали 32,8 % обстежених. Високе вірусне навантаження діагностовано у 36 % (n=22) хворих дітей.

і

Таблиця 4.1

Клініко-параклінічні особливості ХГС та показники маркерів фіброзу у досліджуваних групах дітей

р к е р и ф і б	Показник	Х	З
		Г	д
		С	о
		(р
		n	о
		=	ві

	6 1)	ді т и (n = 2 0)
Статъ: - хлопчики - дівчатка	3 4 (5 5, 7) 2 7 (4 4, 3)	1 5 (7 5) 5 (1 5)

Продовження таблиці 4.1

Показник	Х Г С (п = =	З д о р о ві
----------	---------------------------------	-----------------------------

	6 1)	ді т и (n = 2 0)
Вік, роки: - 4-5 - 6-9 - 10-18	1 5 (9 - 1 7) 4 (6, 5) 1 6 (2 6, 2) 4 1	1 0 (6 - 1 4, 5) 3 (1 5) 7 (3 5) 1 0 (5 0)

	(6 7, 2)	
<p>Тривалість захворювання, роки:</p> <p>- до 5</p> <p>- 5-10</p> <p>- більше 10</p>	<p>7 (4 - 1 1) 2 3 (3 7, 7) 2 0 (3 2, 8) 1 8</p>	-

	(2 9, 5)	
<p>Генотип вірусу HCV:</p> <p>- 1 генотип</p> <p>- 2 та 3 генотипи</p>	<p>4 1 (6 7, 2) 2 0 (3 2, 8)</p>	-
Високе вірусне навантаження	<p>2 2 (3 6)</p>	-
<p>АЛТ МО/л</p> <p>- нормальний рівень АЛТ</p>	<p>5 7 (</p>	<p>2 3, 5</p>

	3 1 (5 0, 8)	
I н д е к с	0 , 6 (0 , 4 - 0 , 8) *	0, 2 4 (0 ,2 3- 0, 4)
TGF-β ₁ , нг/мл	1 0 , 6 (8 , 1 -	3, 0 (1 ,9 - 4, 2)

	1 7 , 6) *	
ГК, нг/мл	3 2 , 5 (2 3 , 4 - 4 4 , 2) *	1 7 , 8 (1 4 , 8 - 2 5 , 6)
Стадія фіброзу (METAVIR) F 0-1 F \geq 2	3 9 (6 3	- -

	,	
	9	
)	
	2	
	2	
	(
	3	
	6,	
	1	
)	

Примітка: * - різниця між групами ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні.

Майже 70 % хворих дітей мали активний гепатит, середні показники АЛТ становили 57 (36,0-90,0) МО/л. Серед дітей з активним гепатитом більшість - 85 % ($n=34$) мали мінімальну активність.

Наведені в таблиці дані свідчать, що діти хворі на ХГС мали вірогідно вищі показники серологічних маркерів фіброзу та індексу APRI, ніж здорові (рис. 4.1).

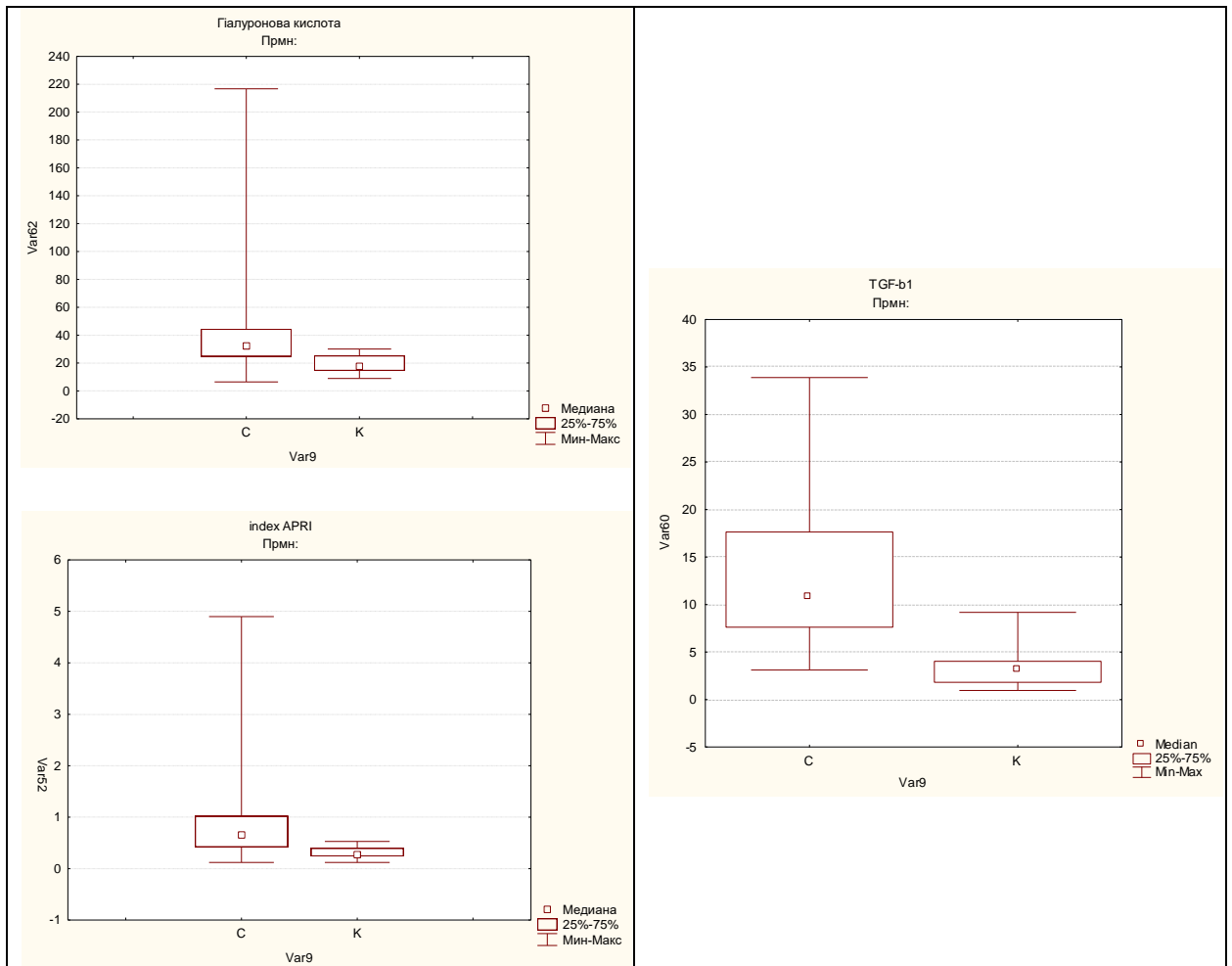


Рис. 4.1 Показники серологічних маркерів фіброзу та індекс APRI у хворих на ХГС (С) та здорових дітей (К).

З метою визначення кількісного показника прямого маркеру фіброзу -

Г

К

т

а

Т

Г

Ф

-

β

1

найкращим результатам щодо чутливості та специфічності даного діагностичного методу.

В

Д

О

С

Л

і

Д

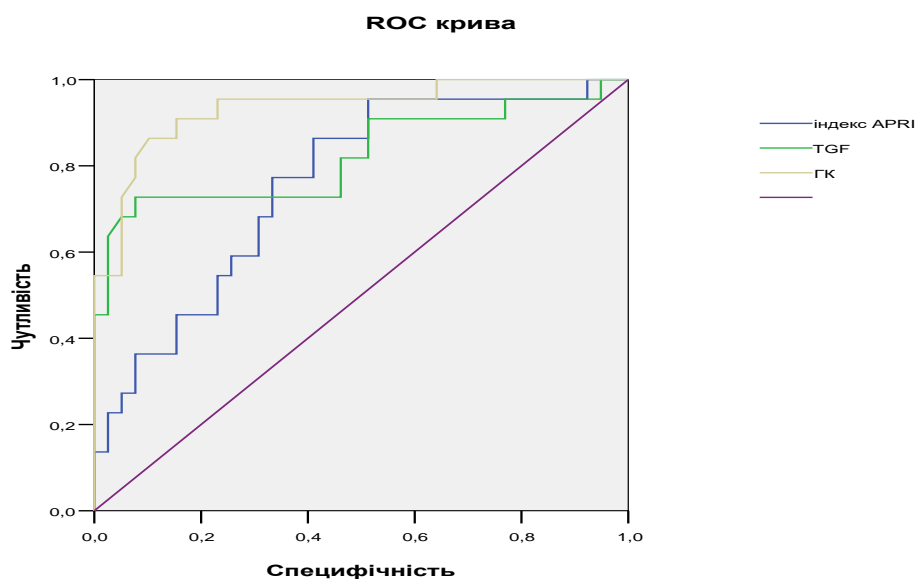
Ж

е

Н

Н

і



б

Рис. 4.2

Л

и

За

в

и

д

н

д

н

с

т

а

н

і

Рис. 4.2 ROC крива для гіалуронової кислоти (коричнева лінія), TGF- β_1 (зелена лінія) та індексу APRI (синя лінія).

За нашими даними, AUROC для APRI як маркера фіброзу $\geq F2$ становив 0,76; CI 0,63-0,88. Оптимальною «точкою відсічення» для діагностики фіброзу $\geq F2$ по METAVIR було значення 0,8 (чутливість - 45,5 %, специфічність - 45 %). Найбільш високочутливим (95,5 %) значенням показника APRI є 0,42 для діагностики фіброзу $\geq F2$, однак специфічність цього показника недостатня (49 %), що потребує проведення додаткових тестів. Враховуючи невелику чутливість індексу APRI для оцінки виразності фіброзу у дитини з ЖГС, необхідно використовувати додаткові критерії фіброзу.

Таблиця 4.2

Результати ROC аналізу для ГК, TGF- β_1 , індексу APRI при ХГС

Показник	Ч у т л и ві с т ь, %	Сп ец иф ічн іст ь, %	A U R O C
TGF- β_1 14,6 нг/мл	7 3	93	0 ,
TGF- β_1 21,4 нг/мл	4 5, 5	10 0	8 2 (C I 0 , 8 2 - 0 , 9 6 8)

ГК 32,6 нг/мл	9 5, 5	77	0 , 9
ГК 40,0 нг/мл	7 3	95	3 (
ГК 50,0 нг/мл	5 5	10 0	C I 0 , 8 7 - 1 , 0)
і н д	9 5, 5	49	0 , 7
і н д е к с	4 5, 5	85	6 (C I 0 , 6 3 - 0

			,
			8
			8
)

ROC аналіз для TGF- β_1 показав, що цей маркер фіброзу має AUROC 0,82; CI 0,70-0,95 (за загальноприйнятою методикою така модель відноситься до «дуже добрих»). Оптимальною «точкою відсічення» для діагностики фіброзу \geq F2 по METAVIR було значення TGF- β_1 14,6 нг/мл (чутливість - 73 %, специфічність - 93 %). При значенні показника TGF- β_1 21,4 нг/мл зі специфічністю - 100 % можна діагностувати фіброз \geq F2 по METAVIR у дитини з ХГС (чутливість - 45,5 %).

ROC аналіз для ГК показав, що цей маркер фіброзу має найвищий AUROC серед досліджуваних маркерів фіброзу - 0,93; CI 0,87-1,0. Оптимальною «точкою відсічення» для діагностики фіброзу \geq F2 по METAVIR було значення ГК 32,6 (чутливість - 95,5 %, специфічність - 77 %). При значенні показника ГК 40,0 нг/мл можна з 95 % специфічністю діагностувати виразний фіброз у хворого з ХГС (чутливість - 73 %), а при значенні ГК \geq 50 нг/мл можна встановити просунутий фіброз зі специфічністю 100 % (чутливість 55 %).

Таким чином, визначення концентрації ГК, TGF- β_1 в сироватці крові та розрахунок індексу APRI можуть використовуватись в якості неінвазивних діагностичних маркерів фіброзу \geq F2 у дітей з ХГС.

Враховуючи визначені діагностичні показники концентрації ГК, TGF- β_1

1

в

Таблиця 4.3

с

и

р

**Розподілення дітей з ХГС за різними значеннями показників
досліджуваних маркерів фіброзу (ГК, TGF- β_1 , індекс APRI),
Me (LQ-UQ), абс.ч., %**

Показник	ХГС (n=61)	Здорові діти (n=20)
Індекс APRI	0,6 (0,4-0,8) *	0,24 (0,23-0,4)
≤ 0,42	21 (34,4)	
≥ 0,8	17 (27,9)	
TGF- β_1 , нг/мл	10,6 (8,1-11,6)*	3,0 (1,9-4,2)
≥ 14,6 нг/мл	18 (29,5)	
≥ 21,4 нг/мл	10 (16,4)	
ГК, нг/мл	32,8 (24,8-44,2)*	17,8 (14,8-25,6)
≥ 32,6 нг/мл	32 (52,5)	
≥ 40 нг/мл	18 (29,5)	
≥ 50 нг/мл	14 (22,9)	

Продовження таблиці 4.3

Показник	ХГС (n=61)	Здорові діти (n=20)
Стадія фіброзу (METAVIR):		
F 0-1	39 (63,9)	-
≥ F2	22 (36,1)	

Примітка: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Манна-Уїтні.

Характеристика обстежених хворих залежно від генотипу HCV представлена в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

**Характеристика дітей з різними генотипами HCV, Me (LQ-UQ);
абс.ч. (%)**

Показник	1 генотип (n=41)	2-3 генотип (n=20)
Стать:		
- хлопчики	24 (58,5)	10 (50,0)
- дівчатка	17 (41,5)	10 (50,0)
Вік, роки:	14 (9-18)	15,5 (7-17)
- 4-5	4 (9,8)	0
- 6-9	8 (19,5)	8 (40,0)
- 10-18	29 (70,7)	12 (60,0)
Тривалість захворювання, роки:	7 (4-12)	6,5 (4-9,5)
- до 5	15 (36,6)	8 (40,0)
- 5-9	10 (24,4)	7 (35,0)
- більше 10	16 (39,0)	5 (25,0)

Продовження таблиці 4.4

Показник	1 генотип (n=41)	2-3 генотипи (n=20)
АЛТ, МО/л	59,4 (35,0-107,4)	53,7 (39,4-103,5)
- нормальний рівень АЛТ	15 (36,6)	6 (30,0)
АСТ, МО/л	34,2 (27,0-54,0)	42,0 (23,4-47,4)
- нормальний рівень АСТ	22 (53,7)	9 (45,0)

Наведені в таблиці дані свідчать, що сформовані групи не мали вірогідних відмінностей за статтю, віком, тривалістю та активністю захворювання. Тому, з великою вірогідністю, можна виключити вплив цих факторів на показники непрямих маркерів фіброзу в підгрупах дітей з 1 та 2-3

генотипом HCV. Дані щодо концентрації в сироватці крові ГК, TGF- β_1 та показник індексу APRI у хворих на ХГС залежно від генотипу вірусу наведено в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Концентрація в сироватці крові ГК, TGF- β_1 та показник індексу APRI у хворих на ХГС дітей з різними генотипами HCV, Me (LQ-UQ); абс.ч. (%)

Показник	1 генотип (n=41)	2-3 генотип (n=20)
Індекс APRI	0,6 (0,4-0,8)	0,6 (0,4-0,9)
≤ 0,42	21 (34,4)	6 (30,0)
≥ 0,8	17 (27,9)	6 (30,0)
TGF- β_1 , нг/мл	10,6 (8,1-17,6)	10,0 (6,3-13,8)
≥ 14,6 нг/мл	19 (31,1)	4 (20,0)
≥ 21,4 нг/мл	13 (21,3)	3 (15,0)

Продовження таблиці 4.5

Показник	1 генотип (n=41)	2-3 генотипи (n=20)
ГК, нг/мл	32,5 (23,4-44,2)	17,8 (14,5-25,4)
≥ 32,6 нг/мл	32 (52,5)	9 (45,0)
≥ 40 нг/мл	18 (29,5)	3 (15,0)
≥ 50 нг/мл	11(26,8)	3 (15)
Стадія фіброзу (METAVIR) ≥ F2	22 (36,1)	5 (25,0)

Проведений аналіз (таблиця 4.5) не виявив достовірної відмінності між сформованими підгрупами за показниками прямих та непрямих маркерів

фіброзу. Однак, встановлена тенденція до підвищення показників ГК в сироватці крові у дітей з 1 генотипом вірусу, ніж з 2-3 генотипом - 32,5 (23,4-44,2) нг/мл та 17,8 (14,5-25,4) нг/мл відповідно, $p > 0,05$. Також в групі з 1 генотипом майже в 2 рази більша кількість дітей, які мали $\text{ГК} \geq 40$ нг/мл, порівняно з групою дітей з 2-3 генотипом – 29,5 % та 15 % відповідно, $p > 0,05$.

Враховуючи те, що на результати дослідження могло вплинути отримане раніше противірусне лікування у обстежених дітей, дослідження маркерів фіброзу проведено у дітей, які не отримували ПВТ ($n=38$). Результати наведено в таблиці 4.6.

Як видно з таблиці 4.6, сформовані підгрупи не мали вірогідної різниці за віком, тривалістю та активністю захворювання. Встановлено, що в підгрупі дітей з 1 генотипом частка дітей, що мають показник $\text{ГК} \geq 40$ нг/мл значимо більша, ніж в підгрупі дітей з 2-3 генотипом - 11 (50,0 %) та 2 (12,5 %) відповідно, $p=0,035$ (точний критерій Фішера). Також в підгрупі дітей з 1 генотипом 50,0 % дітей ($n=11$) мали фіброз $\geq \text{F2}$, а в підгрупі дітей з 2-3 генотипом таку стадію фіброзу діагностовано лише у 2 дітей, $p = 0,035$ (точний критерій Фішера); (OR 7,0; 95 % CI 1,28-38,36).

Таблиця 4.6

Концентрація в сироватці крові ГК, $\text{TGF-}\beta_1$ та показник індексу APRI у хворих на ХГС з різними генотипами HCV, яким не проводилась ПВТ, Ме (LQ-UQ); абс.ч (%)

Показник	1 генотип ($n=22$)	2-3 генотип ($n=16$)
Стать:		
- хлопчики	14 (63,6)	9 (56,3)
- дівчатка	8 (36,4)	7 (43,7)
Вік, роки:		
- 4-5	17 (11-18)	15,5 (7-17,5)
- 6-9	2 (9,1)	0
	2 (9,1)	6 (37,5)

- 10-18	18 (81,8)	10 (62,5)
Тривалість захворювання, роки:	10,5 (6-14)	7 (4,5-10,5)
- до 5	5 (22,7)	8 (40,0)
- > 5	17 (77,3)	11 (68,8)
- ≥ 10	12 (54,5)	5 (31,3)
АЛТ, МО/л	63,6 (39,6-107,4)	53,7 (36,6-135,6)
АСТ, МО/л	34,8 (28,8-55,8)	39,0 (20,7-47,4)
Індекс APRI	0,6 (0,4-1,0)	0,7 (0,4-0,9)
$\leq 0,42$	9 (40,9)	5 (31,3)
$\geq 0,8$	8 (36,4)	5 (31,3)
TGF- β_1 , нг/мл	11,9 (8,7-29,1)	11,1 (5,4-13,8)
$\geq 14,6$ нг/мл	11 (50,5)	3 (18,8)
$\geq 21,4$ нг/мл	7 (31,8)	2 (12,8)
ГК, нг/мл	39,1 (20,7-65,9)	31,8 (20,3-34,6)
$\geq 32,6$ нг/мл	13 (59,1)	6 (37,5)
≥ 40 нг/мл	11 (50,0)*	2 (12,5)
≥ 50 нг/мл	7 (31,8)	2 (12,5)

Продовження таблиці 4.6

Показник	1 генотип (n=22)	2-3 генотип (n=16)
Стадія фіброзу (METAVIR) \geq F2	11 (50,0)*	2 (12,5)

Примітка: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Фішера (двосторонній).

Таким чином, за нашими даними, при природному перебігу ХГС 1 генотип вірусу є більш несприятливим в плані прогресування гепатиту, ніж 2 та 3 генотип. З метою визначення залежності досліджуваних маркерів фіброзу від віку, тривалості захворювання, вірусного навантаження, активності гепатиту проведений кореляційний аналіз Спірмена. За результатами

проведеного аналізу встановлено, що показники фіброзу (ГК, TGF- β_1 , індекс APRI) між собою мають прямі кореляційні зв'язки помірної сили (табл. 4.7).

Встановлено, що індекс APRI має помірної сили кореляційний зв'язок зі стадією фіброзу $\geq F2$ ($R=0,4$, $p<0,05$), TGF- β_1 та ГК - сильні кореляційні зв'язки ($R=0,5$ та $R=0,7$ відповідно, $p<0,01$). Встановлено помірний кореляційний зв'язок між ГК та значенням АЛТ ($R=0,37$, $p<0,05$). За даними кореляційного аналізу виявлено прямий зв'язок помірної сили між концентрацією ГК та тривалістю захворювання ($R=0,36$, $p<0,05$). Не встановлено зв'язку маркерів фіброзу з вірусним навантаженням. Отримані дані дозволили стверджувати, що тривалість хвороби сприяє прогресуванню фіброзу печінки у дітей з ХГС.

Група дітей з ХГС, у яких в анамнезі мала місце онкогематологічна патологія та вивчався фіброз печінки, склала 11 чоловік (18 %). У цих дітей ми виявили показники АЛТ менші, ніж в загальній групі ХГС - 27 (15,0-48,0) і 57 (36,0-90,0) МО/л відповідно, а АСТ вищі - 42 (21,0-50,0) і 36,0 (26,4-53,4) МО/л відповідно, вищі показники APRI - 0,81 (0,26-1,04) і 0,6 (0,4-0,8) відповідно, ГК - 38,4 (31,3-84,6) і 32,5 (23,4-44,2) нг/мл відповідно, але без вірогідної різниці ($p>0,05$), показники TGF- β_1 мали практично однакові значення - 10,6 (9,4-17,7) і 10,6 (8,1-17,6) відповідно.

Таблиця 4.7

Коефіцієнти кореляцій Спірмена (R) між показниками APRI, TGF- β_1 , ГК, активністю та тривалістю захворювання у дітей з ХГС

Показники	APRI, од.	TGF- β_1 , нг/мл	ГК, нг/мл	F \geq 2, од.	Вік, роки	Тривалість ХГС, роки	Вірусне навантаження, МО/мл	АЛТ, МО/л	АСТ, МО/л	Тромбоцити $\times 10^9$ /л
APRI, од.	1,0	0,1	0,4**	0,4**	0,1	0,25	0,2	0,5**	0,9**	-0,5**
TGF- β_1 , нг/мл	0,1	1,0	0,6**	0,5**	0,3*	0,2	-0,1	0,06	0,1	-0,2
ГК, нг/мл	0,4**	0,6**	1,0	0,7**	0,26*	0,36**	0,04	0,1	0,37**	-0,2

Фіброз \geq F2,од	0,4**	0,5**	0,7**	1,0	0,2	0,2	0,02	0,2	0,4**	-0,25*
Вік, роки	0,1	0,26	0,26*	0,2	1,0	0,4**	0,1	0,1	0,05	-0,0
Тривалість ХГС, роки	0,25	0,21	0,36**	0,2	0,4**	1,0	0,1	0,1	0,1	-0,1
Вірусне навантаження, МО/мл	0,2	-0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	1,0	0,4**	0,2	0,3
АЛТ, МО/л	0,49**	0,0	0,1	0,2	0,1	0,1	0,4**	1,0	0,54**	-0,0
АСТ, МО/л	0,87**	0,12	0,37**	0,44**	0,49	0,11	0,23	0,54**	1,0	-0,15
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	-0,49**	-0,2	-0,24	-0,25*	-0,0	-0,1	0,3	-0,0	-0,15	1,0

Примітки: * - кореляція значима на рівні 0,05 (двостороння) за аналізом Спірмена, ** - кореляція значима на рівні 0,01 (двостороння).

Порівняння значень досліджуваних показників фіброзу в групі дітей з супутньою онкогематологічною патологією та різними генотипами вірусу показав, що у хворих з 1 генотипом ($n=9$) вони були нижчими, ніж з 2-3 генотипом ($n=2$): індекс APRI 0,5 (0,26-1,03) і 1,0 (0,8-1,2) відповідно, TGF- β_1 10,57 (9,57-12,5) і 13,54 (9,4-17,68) нг/мл відповідно, ГК 38,4 (31,3-65,3) і 67,1 (38,1-96,2) нг/мл відповідно, однак без вірогідної різниці ($p>0,05$). В цій групі хворих ми провели аналіз Спірмена та виявили пряму сильну кореляцію ($p<0,05$) АЛТ з тривалістю хвороби ($R=0,76$, $p<0,05$), АСТ з APRI та ГК ($R=0,82$, $R=0,64$, $p<0,05$), ГК і APRI ($R=0,61$, $p<0,05$). Отже, у хворих на ХГС дітей, у яких мала місце онкогематологічна патологія, показники фіброзу (APRI, ГК) були дещо вищими, ніж в загальній групі ХГС; у дітей з 2-3 генотипом вірусу в цій групі показники фіброзу були вищими, ніж з 1 генотипом, але без вірогідної різниці. Зважаючи на малу чисельність цієї групи, отримані результати не дозволяють зробити остаточних висновків, що потребує подальшого вивчення.

Таким чином, ХГС у дітей характеризується активним фіброгенезом, про що свідчать вірогідне підвищення в сироватці крові, порівняно з групою здорових дітей, вмісту гіалуронової кислоти, трансформуючого фактору росту

β_1 та величини індексу APRI. Тривалість ХГС сприяє прогресуванню фіброзу печінки у даного контингенту хворих.

У дітей з 1 генотипом HCV при природньому перебігу захворювання фіброзні зміни в печінці більш виразні як за даними серологічних маркерів фіброзу, так і за морфологічними даними, ніж у дітей з 2-3 генотипом HCV.

Визначення в сироватці крові концентрації прямих та непрямих маркерів фіброзу ГК, TGF- β_1 та розрахункового індексу APRI може використовуватись у дітей з ХГС в якості неінвазивних діагностичних маркерів виразного фіброзу (\geq F2 по METAVIR).

4.2 Особливості фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом В

Хронічний вірусний гепатит В у дітей, як і у дорослих, супроводжується активацією фіброгенезу, інтенсивність якого визначається етіологією, активністю гепатиту та фазою інфекційного процесу. За даними літератури, HBeAg-позитивний ХГВ в імуноактивній фазі характеризується високим вірусним навантаженням і активним прогресуванням у ЦП, якщо не відбувається сероконверсія HBeAg, що супроводжується значним зниженням реплікації вірусу, зменшенням гістологічної активності і регресом фіброзу печінки. При HBeAg-негативному ХГВ, за даними літератури, має місце невисоке вірусне навантаження, помірне підвищення рівня АЛТ і більш швидке прогресування в ЦП. Так трансформація у цироз печінки спостерігається у 2-5,5 % дітей з HBeAg-позитивним гепатитом, а при HBeAg-негативному ХГВ формування цирозу печінки відмічається у 8-10 % випадків [64-67].

Сьогодні досліджень щодо діагностики фіброзу шляхом дослідження концентрації в сироватці крові ГК, TGF- β_1 та розрахункового індексу APRI у

дітей з ХГВ проведено небагато, а результати є суперечливими [42, 144, 146, 153, 155-158].

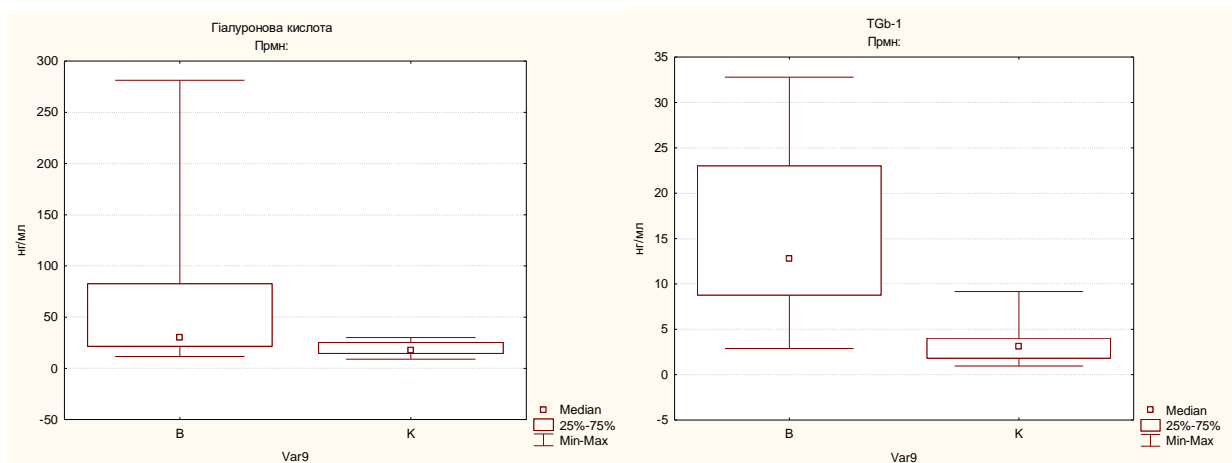
Оцінку фіброзу печінки за окремими прямими (ГК, $\text{TGF-}\beta_1$) та непрямыми (індекс APRI) маркерами проведено у 70 дітей з ХГВ та 20 здорових дітей. Результати представлено в таблиці 4.8 та на рис. 4.3.

Таблиця 4.8

Концентрація в сироватці крові ГК, $\text{TGF-}\beta_1$ та величина індексу APRI хворих на ХГВ і контрольній групі дітей, Me (LQ-UQ)

Показники фіброзу	Хворі на ХГВ (n=70)	Контрольна група (n=20)
ГК, нг/мл	29,8 (19,7-50,3)*	17,8 (14,8-25,6)
$\text{TGF-}\beta_1$, нг/мл	12,7 (8,8-21,7)*	3,0 (1,9-4,2)
індекс APRI	0,55 (0,4-0,9)*	0,24 (0,23-0,4)

Примітка: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Манна-Уїтні.



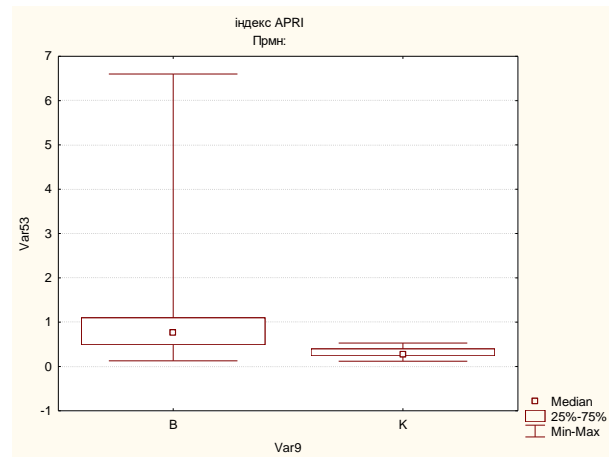


Рис. 4.3 Вміст гіалуронової кислоти, $\text{TGF-}\beta_1$ в сироватці крові, значення показника індексу APRI у хворих на ХГВ і здорових дітей

За наведеними в таблиці 4.8 даними, у дітей з ХГВ досліджувані показники фіброзу - кількість ГК, $\text{TGF-}\beta_1$ та індекс APRI вірогідно вищі, ніж в контрольній групі ($p < 0,005$).

3

м

е

т

о Результати наведені на рис. 4.4 та в таблиці 4.9.

ю За нашими даними, AUROC для APRI як маркера фіброзу $\geq \text{F2}$ становив 0,82; CI 0,69-0,94. Оптимальною «точкою відсічення» для діагностики фіброзу $\geq \text{F2}$ по METAVIR було значення APRI 0,8 (чутливість - 71 %, специфічність - 87 %). Високочутливим критерієм діагностики фіброзу $\geq \text{F2}$ є значення показника APRI - 0,5 з чутливістю 87,5 %, однак специфічність цього показника недостатня (50 %), що потребує проведення додаткових тестів.

ч

е

н

н

я

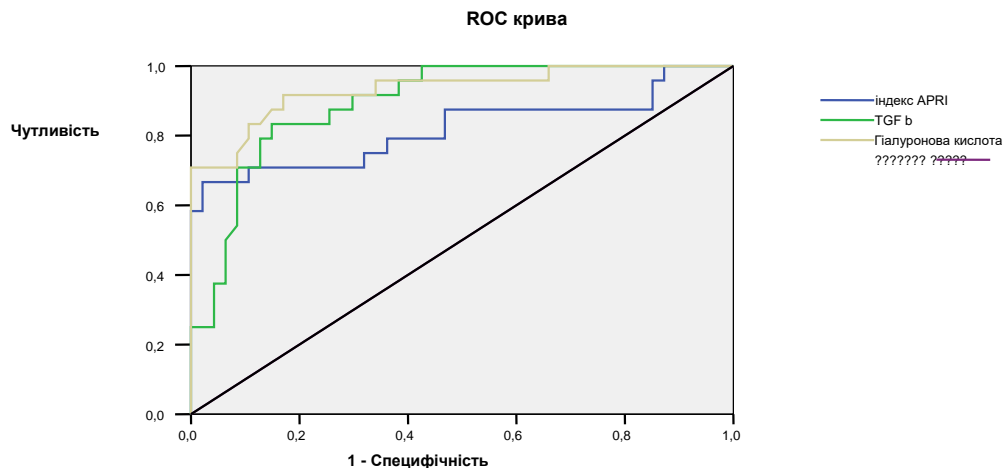


Рис. 4.4 ROC крива для гіалуронової кислоти (коричнева лінія), TGF- β_1 (зелена лінія) та індексу APRI (синя лінія)

ROC аналіз для TGF- β_1 показав, що цей маркер фіброзу має AUROC 0,91; CI 0,82-0,968 (за загальноприйнятою методикою така модель відноситься до «дуже добрих»). Оптимальною «точкою відсічення» для діагностики фіброзу \geq F2 по METAVIR було значення TGF- β_1 16,9 нг/мл (чутливість - 81 %, специфічність - 90 %). За даними проведеного аналізу показник TGF- $\beta_1 \geq$ 28,0 нг/мл свідчить про наявність виразного фіброзу у дитини з ХГВ (чутливість - 37,5 %, специфічність - 100 %).

ROC аналіз для ГК показав, що цей маркер фіброзу має найвищий AUROC серед досліджуваних маркерів фіброзу - 0,95; CI 0,869-0,998. Оптимальною «точкою відсічення» для діагностики фіброзу \geq F2 по METAVIR було значення ГК 34,4 (чутливість - 92 %, специфічність - 99,5 %). Значення показника ГК \geq 50,0 нг/мл свідчить про виразний фіброз у дитини з ХГВ з чутливістю - 70,0 %, специфічністю - 100 %.

Таблиця 4.9

Р

Показник	Чутливість, %	Специфічність, %	AUROC
----------	---------------	------------------	-------

З

у

л

TGF- β_1 16,9 нг/мл	81	90	0,91
TGF- β_1 28,0 нг/мл	25	100	(CI 0,82-0,968)
ГК 34,4 нг/мл	92	99,5	0,95
ГК 50,0 нг/мл	93	100	(CI 0,869-0,998)
i	88	50	0,819
i	71	87	(CI 0,69-0,94)

Таким чином, оптимальним величинами для діагностики виразного фіброзу (\geq F2 по METAVIR) у дітей з ХГВ є визначення концентрацій ГК, TGF- β_1 в сироватці крові (34,4 нг/мл та 16,9 нг/мл відповідно) та величини індексу APRI - 0,8.

Природний перебіг ХГВ має 5 фаз інфекційного процесу (імунотолерантна, імуноактивна, фаза уникнення імунної відповіді (HBeAg - ХГВ), фаза імунного контролю, реактивація). За даними літератури, у 10 % дітей первинно формується HBeAg-негативний ХГВ [17, 57-59]. Враховуючи ці данні, обстежені діти з ХГВ були розподілені по групам відповідно до фаз інфекційного процесу.

Обстежено 70 дітей з ХГВ віком 4-18 років. Серед обстежених дітей 7 знаходились в імунотолерантній фазі (HBsAg+; HBeAg+; ДНК ВГВ > 200 000 МО/мл; анти-HBeAg негативний; нормальний/або мінімально підвищений рівень АЛТ); 33 дитини мали імуноактивну фазу (HBsAg+; HBeAg+; ДНК ВГВ >2 000 МО/мл; анти-HBeAg негативний; підвищений рівень АЛТ); 23 дитини сформували фазу імунного контролю (неактивний ХГВ) - HBsAg +; HBeAg -; анти-HBeAg +; ДНК ВГВ <2 000 МО/мл; стійкий нормальний рівень АЛТ; у 7 дітей встановлений HBeAg-негативний ХГВ (уникнення імунної відповіді) - HBsAg+; HBeAg-; анти-HBeAg-/++; ДНК ВГВ > 20 000 МО/мл; підвищений рівень АЛТ.

Дані щодо анамнезу, клінічного перебігу ХГВ та попереднього лікування обстежених хворих представлені в розділі 3.

Залежно від фази інфекційного процесу діти з ХГВ були розподілені на 4 групи. Характеристика цих хворих наведена в таблиці 4.10.

Як видно з представлених в таблиці даних, сформовані групи не мали вірогідної відмінності за статтю. Наймолодшими були діти в імунотолерантній фазі (7,0 (5-9)), найстаршими - пацієнти з активним HBeAg негативним гепатитом - 17 (13-18) років, $p < 0,05$. Встановлено також вірогідну відмінність за віком між групами дітей в імуноактивній фазі та з HBeAg-негативним гепатитом - 13 (7-16) та 17 (13-18) років відповідно, $p < 0,05$.

Діти, які знаходились в імунотолерантній фазі ХГВ, мали нормальні показники трансаміназ протягом всього періоду спостереження, найнижчі показники TGF- β_1 та ГК в сироватці крові порівняно з пацієнтами з інших груп, відсутній фіброз (F0) в печінці за даними Фібро Тесту.

Всі діти в імуноактивній фазі мали підвищені показники АЛТ в сироватці крові порівняно з групами хворих в імунотолерантній та фазі імунного контролю, $p < 0,05$. У цих хворих достовірно підвищені в сироватці крові показники ГК, порівняно з групою дітей в імунотолерантній фазі - 36,2 (23,8-79,6) нг/мл та 18,1 (13,7-25,4) нг/мл відповідно, $p < 0,05$. Кількість TGF- β_1 також достовірно зростає у дітей в імуноактивній фазі, ніж в імунотолерантній - 13,3 (9,1-21,7) нг/мл та 6,2 (4,8-6,7) нг/мл відповідно, $p < 0,05$. Стадію фіброзу $\geq F2$ діагностовано у 13 (38,2 %) дітей в імуноактивній фазі, при цьому середня тривалість хвороби у них не відрізнялась від групи дітей з фіброзом ($< F 2$) - 5 (4-10) та 5 (4-10) років відповідно, $p > 0,05$.

Таблиця 4.10

**Характеристика хворих на ХГВ з різними фазами захворювання,
Me (LQ-UQ); абс.ч. (%)**

Показник	Імунотолерантна фаза, (n=7)	Імуноактивна фаза, (n=33)	HBeAg негативний гепатит, (n=7)	Фаза імунного контролю, (n=23)
Стать: - хлопчики	2 (28,6)	21 (63,6)	5 (71,4)	14 (63,6)

- дівчатка	5 (71,4)	12 (36,4)	2 (28,6)	8 (36,4)
Вік, роки:	7,0 (5-9)♦♦	13 (7-16)	17 (13-18)	14 (10-18)
- 4-5	2 (28,5)	3 (9,2)	0	2 (9,1)
- 6-9	4 (57,2)	6 (18,1)	0	3 (13,6)
- 10-18	1 (14,3)	24 (72,7)	7 (100)	17 (77,3)
Тривалість хвороби, роки:	5 (3-7)♦	5 (3-10)	15 (9-16)*	8,5 (5-13)**
- до 5	3 (42,9)	18 (54,5)	0*	7 (31,8)
- 5-10	4 (57,1)	8 (24,2)	2 (28,6)	6 (27,3)
- більше 10	0	7 (21,3)	5 (71,4)*	9 (40,9)
АЛТ, МО/л	34,0 (31,0-44,0)♦♥	111,6 (71,4-132,0)***	198,0 (59,4-204,0)	31,8 (23,4-36,0)**
АСТ, МО/л	38,0 (35,0-39,0)	43,1 (34,2-64,8)***	49,8 (41,4-66,0)	30,0 (22,8-37,8)**

Примітки: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні, Фішера (двосторонній) між групами хворих з HBeAg-негативним гепатитом та імуноактивною фазою; ** - з фазою імунного контролю та HBeAg-негативним гепатитом; *** - з імуноактивною фазою та фазою імунного контролю; ♦ - з імунотолерантною фазою та HBeAg-негативним гепатитом; ♥ - з імунотолерантною фазою та імуноактивною фазою; • - з імунотолерантною фазою та фазою імунного контролю.

Більшість дітей (91 %), в яких відбулась сероконверсія (фаза імунного контролю), мали нормальні показники АЛТ та достовірно нижчу концентрацію ГК в сироватці крові, порівняно з групою дітей в імуноактивній фазі - 25 (19,2-32,1) нг/мл та 36,2 (23,8-79,6) нг/мл, відповідно, $p < 0,05$ (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Концентрація в сироватці крові ГК, TGF- β_1 та показник індексу APRI хворих на ХГВ в різних фазах захворювання, Me (LQ-UQ);

**розподілення дітей за окремими значеннями досліджуваних маркерів
фіброзу, абс.ч. (%)**

Показник	Імунотолерантн а фаза (n=7)	Імуноактивна фаза (n=33)	НВеAg негативний гепатит (n=7)	Фаза імунного контролю (n=23)
Індекс APRI	0,4 (0,34-0,52)	0,6 (0,5-1,0)	1,3 (0,5-1,5)	0,5 (0,4-0,7)
	♦♥	***		**
≥ 0,5	2 (28,6)	26 (78,8)	5 (71,4)	10 (43,5)
≥ 1,1	0	8 (24,2)	5 (71,4)	2 (8,7)
TGF-β ₁ , нг/мл	6,2 (4,8-6,7)	13,3 (9,1-21,7)	24,6 (21,7-29,6)	11,5 (7,3-4,2)
	♦♥	***	*	**
≥ 16,9 нг/мл	0	11 (33,3)	7 (100)	3 (13,0)
≥ 28,0 нг/мл	0	5 (15,1)	2 (28,6)	0
ГК, нг/мл	18,1 (13,7-25,4)	36,2 (23,8-79,6)	163 (29,8-248,0)	25 (19,2-32,1)
	♦♥	***	*	**
≥ 34,4нг/мл	0	19 (57,6)	5 (71,4)	6 (26,1)
≥ 50 нг/мл	0	10 (30,3)	5 (71,4)*	2 (8,7)
Стадія фіброзу (METAVIR)				
F0- F1	7 (100)	21 (61,8)	1 (14,3)	20 (87,0)
≥ F2	0	13 (38,2)	6 (85,7)*	3 (13,0)**

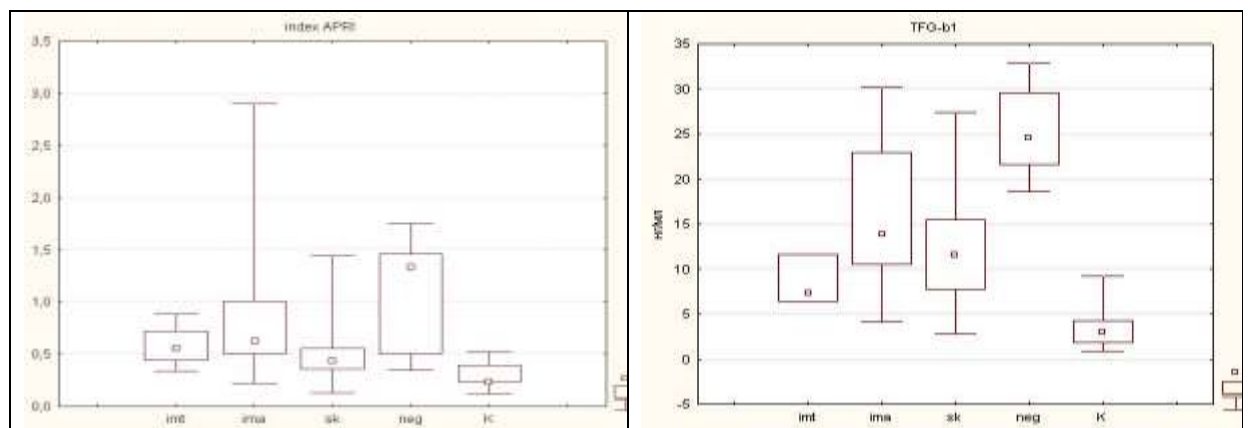
Примітки: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні, Фішера (двосторонній) між групами хворих з НВеAg-негативним гепатитом та імуноактивною фазою; ** - з фазою імунного контролю та НВеAg-негативним гепатитом; *** - з імуноактивною фазою та фазою імунного контролю; ♦ - з між імунотолерантною фазою та НВеAg-негативним гепатитом; ♥ - з імунотолерантною фазою та імуноактивною фазою.

Незважаючи на відсутність достовірної різниці концентрація TGF-β₁ в сироватці крові також була нижчою у дітей в фазі імунного контролю, ніж у дітей в імуноактивній - 11,5 (7,3-4,2) нг/мл та 13,3 (9,1-21,7) нг/мл відповідно,

$p > 0,05$. Отримані дані свідчать про те, що у дітей з сероконверсією HBeAg сповільнюються темпи прогресування ХГВ, на що вказують показники серологічних маркерів фіброзу, однак, у трьох дітей (13,0 %) з тривалістю хвороби 5 і 7 років (у одної дитини мала місце онкогематологічна патологія) в фазі імунного контролю був встановлений просунутий фіброз ($\geq F2$ по METAVIR).

Найбільш несприятливим в плані прогресування ХГВ є HBeAg негативний гепатит (фаза уникнення імунної відповіді), що підтверджується наявністю у 6 з 7 дітей (85,7 %) фіброзу $\geq F2$ та високих показників ГК та $TGF-\beta_1$ в сироватці крові (табл. 4.11), які достовірно відрізнялись від аналогічних показників в інших групах хворих.

За даними літератури, в імунотолерантній фазі ХГВ не спостерігається прогресування гепатиту, такі діти мають нормальні показники АЛТ в сироватці крові та низькі показники серологічних маркерів фіброзу, про що свідчили і отримані нами результати дослідження [55, 56, 60-63]. Варто зазначити, що за нашими даними, показники серологічних маркерів фіброзу у здорових дітей і дітей з ХГВ в імунотолерантній фазі достовірно відрізняються (рис. 4.5, табл. 4.12).



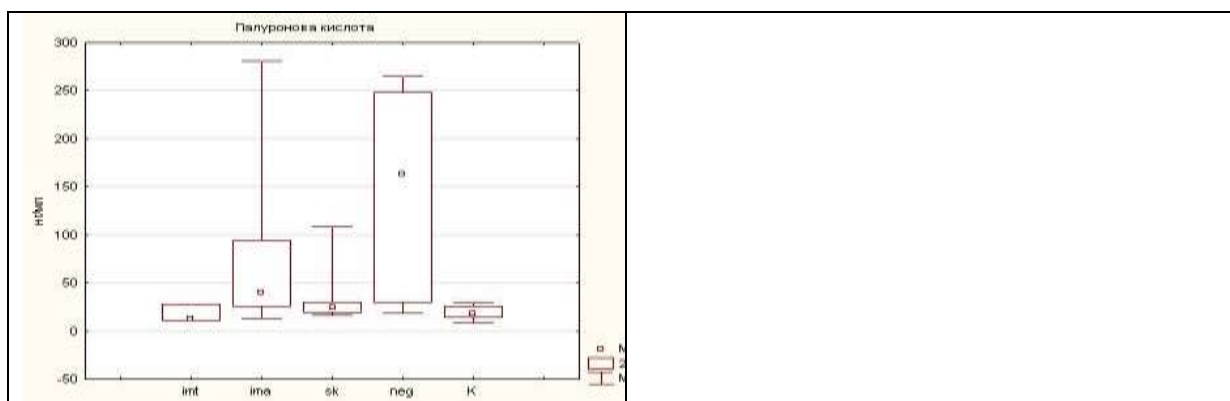


Рис. 4.5 Вміст гіалуронової кислоти, TGF- β_1 в сироватці крові, значення показника індексу APRI у хворих на ХГВ і здорових дітей.

Таблиця 4.12

Концентрація в сироватці крові ГК, TGF- β_1 та показник індексу APRI хворих на ХГВ в імунотолерантній фазі та здорових дітей, Ме (LQ-UQ)

Показник	Імунотолерантна фаза (n=7)	Група контролю (n=20)
Індекс APRI	0,4 (0,34-0,52)*	0,24 (0,23-0,4)
TGF- β_1 , нг/мл	6,2 (4,8-6,7)*	3,0 (1,9-4,2)
ГК, нг/мл	18,1 (13,7-25,4)	17,8 (14,8-25,6)

Примітка: *- різниця ($p < 0,05$) за критерієм Манна-Уїтні.

У цій групі хворих, порівняно зі здоровими дітьми, знайдена достовірна різниця між показниками TGF- β_1 (6,2 (4,8-6,7) нг/мл проти 3,0 (1,9-4,2) нг/мл відповідно, $p < 0,05$) та індексу APRI (0,4 (0,34-0,52) нг/мл і 0,24 (0,23-0,4) нг/мл відповідно, $p < 0,05$). Враховуючи малу чисельність цієї групи, для підтвердження отриманих результатів необхідні подальші дослідження.

Таким чином, ХГВ у дітей характеризується активним фіброгенезом, який є максимальним при активному перебігу хвороби (імуноактивна фаза та фаза уникнення імунної відповіді), про що свідчать вірогідне підвищення в

сироватці крові у обстежених хворих, порівняно з групою здорових дітей, ГК, TGF- β_1 та величини індексу APRI.

З метою визначення залежності серологічних маркерів фіброзу від віку, тривалості захворювання, вірусного навантаження, активності гепатиту проведено кореляційний аналіз Спірмена (табл. 4.13). За результатами проведеного аналізу встановлено, що показники фіброзу (ГК, TGF- β_1 , індекс APRI) між собою мають прямі кореляційні зв'язки помірної сили.

Встановлено пряму кореляцію між величинами ГК, TGF- β_1 , індексом APRI та АЛТ ($R=0,54$, $R=0,41$, $R=0,62$ відповідно, $p<0,01$), що свідчить про пряму залежність процесів фіброгенезу в печінці від активності гепатиту. За результатами проведеного кореляційного аналізу не встановлено зв'язку досліджуваних показників фіброзу з віком дитини, вірусним навантаженням та тривалістю захворювання. На нашу думку, це пов'язано з тим, що в групу обстежених дітей включені діти, які в анамнезі отримували протівірусне лікування, так і діти, які ПВТ не отримували. За даними наукових досліджень встановлено, що протівірусне лікування сповільнює процеси фіброзу в печінці [62, 98-100]. З метою підтвердження такої думки, ми провели порівняльний аналіз показників фіброзу залежно від тривалості захворювання між групою хворих, яким проведена ПВТ та групою дітей які не отримували ПВТ.

Таблиця 4.13

Коефіцієнти кореляцій Спірмена (R) між показниками фіброзу, активністю та тривалістю захворювання у дітей з ХГВ

Показник	APRI, од.	TGF- β_1 , нг/мл	ГК, нг/мл	F \geq 2, од.	Вік, роки	Тривалість ХГВ, роки	Вірусне навантаження, МО/мл	АЛТ, МО/л	АСТ, МО/л	Тромбоцити $\times 10^9$ /л
----------	-----------	------------------------	-----------	-----------------	-----------	----------------------	-----------------------------	-----------	-----------	-----------------------------

APRI, од.	1,0	0,42**	0,60**	0,52**	0,09	0,15	-0,02	0,62**	0,84**	-0,42**
TGF- β_1 , нг/мл	0,42**	1,0	0,78**	0,65**	0,126	0,137	-0,147	0,41**	0,31**	-0,32**
ГК, нг/мл	0,60**	0,78**	1,0	0,71**	0,14	0,11	-0,12	0,54**	0,45**	-0,40**
F \geq 2, од.	0,52**	0,65**	0,71**	1,0	0,17	0,07	0,08	0,41**	0,51**	-0,32**
Вік, роки	0,09	0,13	0,14	0,17	1,0	0,58**	-0,27	-0,002	-0,14	0,34**
Трива- лість ХГВ, роки	0,15	0,14	0,11	0,07	0,58**	1,0	-0,40**	-0,04	-0,009	-0,28**
Вірусне наванта ження МО/мл	-0,02	-0,15	-0,12	0,08	-0,27	-0,4**	1,0	0,33*	0,25	0,06
АЛТ, МО/л	0,62**	0,41**	0,54**	0,41**	-0,002	-0,04	0,33**	1,0	0,60**	-0,15
АСТ, МО/л	0,84**	0,31**	0,45**	0,51**	-0,14	-0,009	0,25	0,60**	1,0	-0,03
Тромбо- цити, $\times 10^9/\text{л}$	-0,42**	-0,32**	-0,40**	-0,32**	-0,34**	-0,28*	0,06	-0,15	-0,03	1,0

Примітки: * - кореляція значима на рівні 0,05 (двостороння) за аналізом Спірмена, ** - кореляція значима на рівні 0,01 (двостороння)

В дослідження включені діти з точно встановленим шляхом інфікування та тривалістю захворювання. Результати наведені в таблиці 4.14.

Таблиця 4.14

Концентрація в сироватці крові ГК, TGF- β_1 та показник індексу APRI хворих, які отримували ПВТ та хворих, які не отримували ПВТ, Me (LQ-UQ)

Показник	Без ПВТ	З ПВТ
----------	---------	-------

	Тривалість захворювання		Тривалість захворювання	
	≤ 5 років (n=7)	> 5 років (n=8)	≤ 5 років (n=8)	> 5 років (n=16)
Вік, роки	8 (4-11)	15,5 (14-18)	13 (7,5-14,5)	17 (12,5-18)
APRI	0,6 (0,4-0,9)	0,7 (0,3-1,4)	0,4 (0,4-0,5)	0,6 (0,4-0,9)
TGF-β ₁ , нг/мл	12,7 (9,6-18,2)	20,1 (13,7-27,9)	11,1 (9,1-16,2)	10,4 (6,5-17,8)
ГК, нг/мл	39,1 (19,7-50,3)	63,9* (20,6-135,4)	24, 5 (22,0-30,4)	25,0 (20,1-32,7)
F ≥ 2	2 (28,6)	5 (62,5)	3 (37,5)	3 (18,6)

Примітка: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Манна-Уїтні між групами дітей без ПВТ та з ПВТ з тривалістю захворювання > 5 років.

За результатами проведеного аналізу встановлено, що діти, які не отримували лікування мають вищі показники сироваткових маркерів фіброзу, ніж діти, яким проведено ПВТ. Особливо це стосується груп дітей з тривалістю захворювання більше 5 років. В групі дітей без ПВТ з тривалістю захворювання більше 5 років концентрація ГК в сироватці крові становила 63,9 (20,6-135,4) нг/мл, а в групі дітей, яким раніше проведена ПВТ з такою ж тривалістю захворювання - 25,0 (20,1-32,7) нг/мл, $p < 0,05$. Концентрація TGF-β₁ в сироватці крові у хворих, які не отримували ПВТ, також була вищою - 20,1 (13,7-27,9) нг/мл, ніж в групі дітей з ПВТ - 10,4 (6,5-17,8) нг/мл, $p > 0,05$. Достовірної різниці між групами не встановлено, що, ймовірно, зумовлено невеликою кількістю дітей в групах. Необхідно зазначити, що підтверджений морфологічно або Фібро Тестом виразний фіброз ($\geq F2$), мали 5 (62,5 %) дітей без ПВТ з тривалістю захворювання більше 5 років, в групі дітей, яким

проведено ПВТ з аналогічним терміном захворювання фіброз мали лише 3 (18,6 %), критерій Фішера – 0,06; $p > 0,05$.

З метою дослідження впливу онкогематологічного захворювання під час лікування якого ймовірно і відбулось зараження HBV. Ми провели аналіз в цій групі хворих, яка складала 21,4 % ($n=15$) обстежених дітей з ХГВ. За нашими даними, показники досліджуваних маркерів фіброзу практично не відрізнялись від показників в групі ХГВ без онкогематологічних захворювань: індекс APRI - 0,78 (0,41-1,5) та 0,55 (0,4-0,9) відповідно; TGF- β_1 - 11,6 (6,7-21,7) і 12,7 (8,8-21,7) нг/мл відповідно, ГК - 26,8 (18,4-92,4) і 29,8 (19,7-50,3) відповідно, $p > 0,05$. Аналіз показників фіброзу залежно від фази інфекційного процесу в групі хворих з супутньою онкогематологічною патологією (в імунотолерантній фазі знаходилося 2 дітей, в імуноактивній фазі - 9, у фазі імунного контролю - 4) показав, що лише у хворих, які знаходились в імуноактивній фазі середні значення досліджуваних показників, хоча і недостовірно, але були вищими, ніж у дітей з ХГВ в аналогічній фазі без онкогематологічної патології. Так індекс APRI в цій групі хворих складав - 1,1 (0,78-1,16) на відміну від 0,6 (0,5-1,0) в відповідній групі дітей з ХГВ без онкологічних захворювань, $p > 0,05$; TGF- β_1 - 15,1 (9,1-26,5) і 13,3 (9,1-21,7) нг/мл відповідно, $p > 0,05$; ГК - 50,3 (26,8-121,4) і 36,2 (23,8-79,6) нг/мл відповідно, $p > 0,05$.

Таким чином, ХГВ у дітей характеризується активним фіброгенезом, про що свідчать вірогідне підвищення в сироватці крові у обстежених хворих, порівняно з групою здорових дітей, вмісту гіалуронової кислоти, трансформуючого фактору росту β_1 та величини індексу APRI. Активний перебіг гепатиту сприяє прогресуванню фіброгенезу в печінці у дітей з ХГВ. HBeAg-негативний гепатит є найбільш несприятливим в плані прогресування ХГВ. В фазі імунного контролю процеси фіброзу в печінці сповільнюються. Визначення концентрації ГК, TGF- β_1 в сироватці крові та розрахунок індексу APRI можуть використовуватись у дітей з ХГВ в якості неінвазивних

діагностичних маркерів виразного фіброзу ($\geq F2$ по METAVIR). Протівірусна терапія призводить до сповільнення фіброзного процесу в печінці у дітей з ХГВ.

Узагальнюючи результати розділу, можна зробити такі висновки:

1. ХГС у дітей характеризуються активним фіброгенезом, про що свідчить достовірне підвищення в сироватці крові у обстежених хворих, порівняно з групою здорових дітей, концентрації гіалуронової кислоти, трансформуючого фактору росту β_1 та величини індексу APRI ($p < 0,05$ для всіх показників).

ХГВ у дітей характеризуються активним фіброгенезом, про що свідчить достовірне підвищення в сироватці крові у обстежених хворих, порівняно з групою здорових дітей, концентрації гіалуронової кислоти, трансформуючого фактору росту β_1 та величини індексу APRI ($p < 0,05$ для всіх показників).

2. У дітей з ХГС процеси фіброзу в печінці залежать від генотипу вірусу (при природньому перебігу стадія фіброзу $\geq F2$ по METAVIR - у 50 % при 1 генотипі та у 12,5 % - з 2-3 генотипом, $p = 0,035$) та тривалості захворювання (коефіцієнт кореляції Спірмена між ГК і тривалістю хвороби $R = 0,36$, $p < 0,05$).

3. У дітей з ХГВ фіброгенез в печінці залежить від активності гепатиту (в імуноактивній фазі та при HBeAg-негативному гепатиті вірогідно підвищенні показники ГК та TGF- β_1 порівняно з фазою імунного контролю та імунотолерантною фазою, $p < 0,05$). Найбільш несприятливим в прогресуванні ХГВ є HBeAg -негативний гепатит (стадія фіброзу $\geq F2$ у 85,7 %, максимальні показники ГК 163 (29,8-248,0) й TGF- β_1 24,6 (21,7-29,6) порівняно з іншими фазами ХГВ, $p < 0,05$).

4. Визначення в сироватці крові концентрації прямих та непрямих маркерів фіброзу ГК, TGF- β_1 та розрахункового індексу APRI може

використовуватись у дітей з ХГС в якості неінвазивних діагностичних маркерів виразного фіброзу (\geq F2 по METAVIR).

Визначення в сироватці крові концентрації прямих та непрямих маркерів фіброзу ГК, TGF- β_1 та розрахункового індексу APRI може використовуватись у дітей з ХГВ в якості неінвазивних діагностичних маркерів виразного фіброзу (\geq F2 по METAVIR).

5. Протівірусна терапія призводить до сповільнення фіброзного процесу в печінці у дітей з ХГВ.

Результати дисертаційної роботи, наведені у розділі, викладені у наукових працях автора:

Березенко В. С. Характеристика фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом С за окремими прямими та непрямими маркерами / В. С. Березенко, О. В. Царьова // Вісник морфології. - 2016. - № 1, Т. 22. - 113-117.

Березенко В. С. Особливості фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом В / В. С. Березенко, О. В. Царьова // Перинатология и педиатрия. - 2015. - № 4 (64). - С. 86-90.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ І ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С ТА В У ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ ІЛ-28В

Прогресування хронічного вірусного гепатиту В, як і хронічного вірусного гепатиту С, залежить від низки факторів: вірусу (вірусне навантаження, генотип) та хазяїна (вік, стать, тривалість інфікування, генетичні фактори) [1, 42, 51, 102, 117, 119, 127]. В останні роки активно ведеться пошук генетичних маркерів як ранніх предикторів ризику розвитку цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми. На сучасному етапі дослідження генетичних факторів дозволяє оцінити індивідуальні ризики несприятливого перебігу хвороби у окремого хворого. Відомо, що частою зміною структури генів є однонуклеотидний поліморфізм, який представляє собою різноманітні генетичні варіанти одного й того ж гену, що зумовлює зміну функціональної активності кодованого білку та впливає на формування імунної відповіді і схильності до різноманітних захворювань [102]. Сьогодні немає єдиної точки зору щодо впливу поліморфізму гену ІЛ-28В на прогресування ХГ у дітей.

Клініко-параклінічна характеристика та особливості фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом С залежно від варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В

Молекулярно-генетичне дослідження з визначення генотипів ПНП в локусах rs8099917 і rs12979860 гену ІЛ-28В людини методом ПЛР проведено у 61 хворої на ХГС дитини. При поліморфізмі rs12979860 ІЛ-28В виділяли

Г

е

н

о

т

За даними проведеного дослідження більшість дітей з ХГС мали генотип СТ за локусом rs12979860 гену ІЛ-28В (n=33; 54,1 %) та генотип ТТ за локусом rs8099917 (n=36; 59 %) (рис. 5.1).

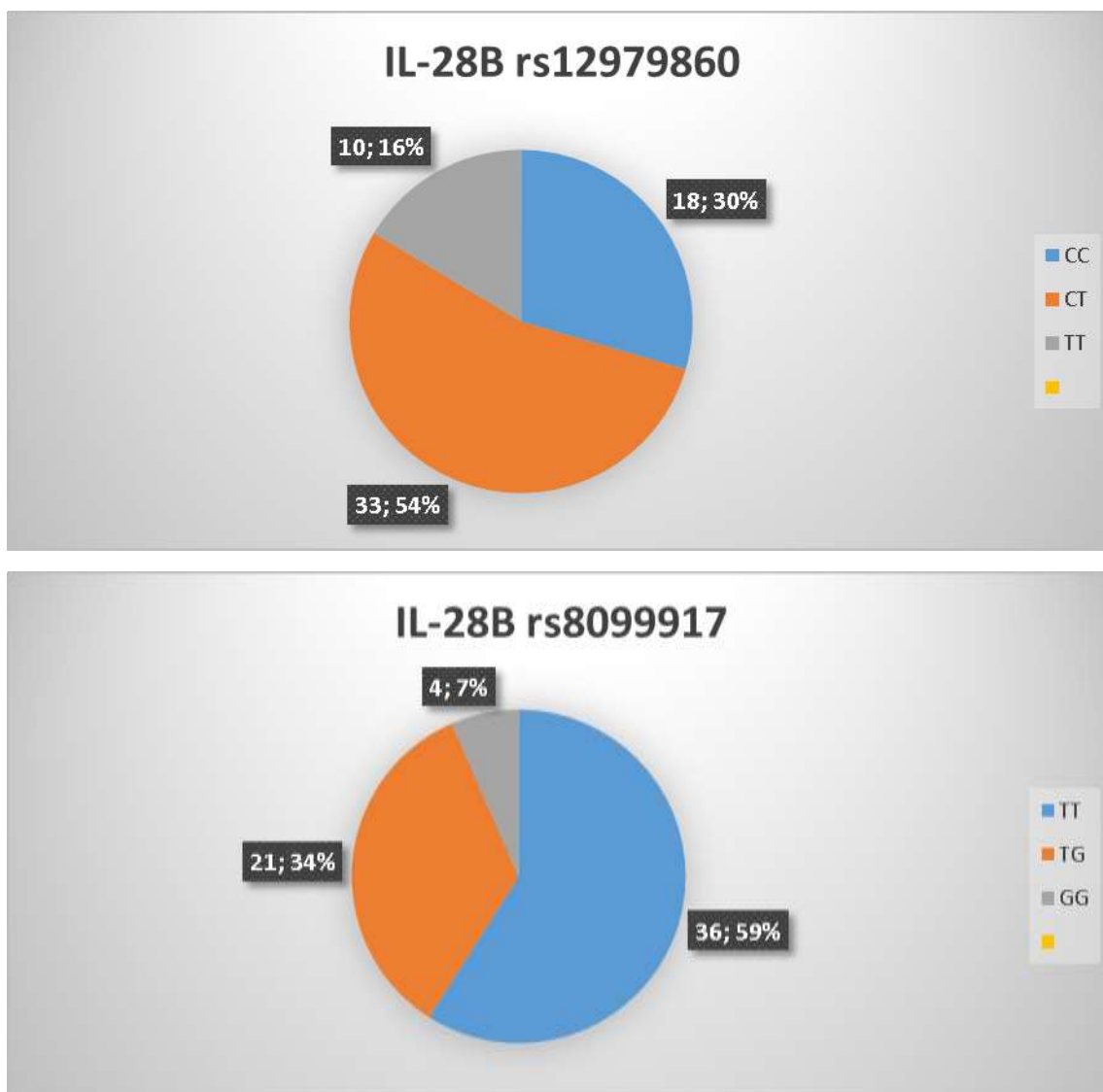


Рис. 5.1 Частота варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В ПНП rs12979860 і rs8099917 у хворих з ХГС

Серед пацієнтів з генотипом CC (30 % обстежених) за локусом rs12979860 гену ІЛ-28В 100 % мали генотип ТТ за локусом rs8099917, що співпадає з даними літератури [43]. Комбінація алельних пар TG за локусом rs8099917 гену ІЛ-28В та СТ за локусом rs12979860 співпадають у 100 % за частотою сполучень; комбінації СТ за локусом rs12979860 гену ІЛ-28В та ТТ

за локусом rs8099917 співпадають у половини випадків. Не виявлено хворих зі сполученням пар CC-TG, CC-GG, CT-GG (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Частота сполучень алельних пар за двома локусами rs12979860 і rs8099917 гену ІЛ-28В у дітей з ХГС

rs12979860	rs8099917		
	TT, 36 (59 %)	TG, 21 (34 %)	GG, 4 (7 %)
CC, 18 (30 %)	18 (30)	0	0
CT, 33 (54 %)	15 (25)	18 (29)	0
TT, 10 (16 %)	3 (5)	3 (5)	4 (6)

Аналіз клінічної симптоматики залежно від варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В (табл. 5.2) не виявив достовірної відмінності клінічних проявів гепатиту.

Таблиця 5.2

Представленість клінічних синдромів та симптомів у дітей з ХГС з різними варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В

Синдроми та симптоми	rs12979860		rs8099917	
	CC (n=18)	CT/TT (n=43)	TT (n=36)	TG/GG (n=25)
Відсутність скарг	6 (33)	6 (14)	10 (28)	2 (8)
Астеновегетативний	6 (33)	15 (35)	11 (30)	10 (40)
Диспепсичний	4 (22)	8 (18)	8 (22)	3 (12)
Больовий абдомінальний	2 (11)	8 (18)	4 (18)	6 (24)
Малі печінкові знаки	1 (5)	4 (9)	3 (8)	2 (8)
Гепатомегалія	5 (28)	8 (18)	10 (28)	3 (12)

При аналізі взаємозв'язку генотипу вірусу з варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В залежності не встановлено (табл. 5.3). При генотипах СТ/ТТ rs12979860, порівняно з генотипом СС, вірогідно превалює низьке вірусне навантаження ($\chi^2=6,95$, $p<0,05$).

Таблиця 5.3

Характеристика генотипу HCV, вірусного навантаження та активності у дітей з різними варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В, абс.ч. (%)

Показник	rs12979860			rs8099917	
	СС (n=18)	СТ (n=33)	ТТ (n=10)	ТТ (n=36)	TG/GG (n=25)
1 генотип	11 (61)	21(64)	9 (90)	25 (69)	16 (64)
2 та 3 генотип	7 (39)	12 (36)	1 (10)	11 (31)	9 (36)
Вірусне навантаження:					
- низьке	7 (39)	23 (70)	9 (90)	21 (58)	18 (72)
- високе	11 (61)	10 (30) *	1 (10)**	15 (42)	7 (28)
Активність:					
- нормальний рівень АЛТ,	6 (33)	9 (27)	6 (60)	12 (33)	9 (36)
- АЛТ > 40 МО/мл	12 (67)	24 (73)	4 (40)	24 (67)	16 (64)

Примітки: * - різниця ($p<0,05$) за критерієм Пірсона між групами дітей з поліморфізмом СС та СТ rs12979860 гену ІЛ-28В ($\chi^2=4,56$); ** - з поліморфізмом СС та ТТ rs12979860 гену ІЛ-28В ($\chi^2=6,85$).

При аналізі активності гепатиту у дітей з ХГС залежно від варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В за локусом rs12979860 між парами алелей СС, СТ, ТТ та ТТ, TG/GG у локусі rs8099917 (табл. 5.3) не знайдено вірогідної різниці.

Однак, варто зазначити, що при генотипах СС і СТ у локусі rs12979860 та ТТ, TG/GG у локусі rs8099917 гену ІЛ-28В є тенденція до зростання частоти активних форм гепатиту над неактивними.

Значення досліджуваних показників фіброзу наведені в 4 розділі, таблиці 4.3.

Значення досліджуваних маркерів фіброзу в групах дітей з різними варіантами поліморфізму гену ІЛ-28 В представлено в таблиці 5.4.

З метою більш точної оцінки відповідності показників ГК та TGF- β_1 стадії фіброзу печінки, окрім аналізу отриманих результатів за концентрацією в сироватці крові $\text{ГК} \geq 32$ нг/мл та $\text{TGF-}\beta_1 \geq 9,5$ нг/мл, відповідно до рекомендації Суркова А. Н. [42], ми провели аналіз в підгрупах дітей, які мали концентрацію ГК в сироватці крові $\geq 32,6$ нг/мл, ≥ 40 нг/мл, ≥ 50 нг/мл; TGF- β_1 - $\geq 14,6$ нг/мл, $\geq 21,4$ нг/мл; індекс APRI - $\leq 0,42$, $\geq 0,8$ (див. розділ 4).

В групі дітей з варіантом поліморфізму ТТ (rs12979860) лише двоє дітей мали рівень ГК $< 32,6$ нг/мл (20,0 %), що вказує на те, що майже всі діти з цим варіантом поліморфізму мають фіброзні зміни в печінці. Ці данні співпадають з дослідженнями у дорослих, де наявність алелі Т (rs12979860) впливає на тяжкість фіброзу печінки [48, 117]. Більшість дітей в групі ТТ (n=6; 60,0 %) мали кількість ГК в сироватці крові більше 50 нг/мл, в групі СС дітей з таким показником ГК не було ($F=0.0006$; $p<0,05$). Діти з варіантом поліморфізму ТТ (rs12979860) мали високі показники TGF- β_1 . У 5 (50,0 %) дітей кількість цього маркера фіброзу в сироватці крові становила більше 14,6 нг/мл, а в групі СС лише 1 (5,5 %) дитина мала рівень TGF- β_1 в сироватці крові більше 14,6 нг/мл ($F=0.0126$; $p<0,05$). Група дітей з варіантом поліморфізму СТ (rs12979860) гену ІЛ-28В є найбільш чисельною (n=33) серед всіх обстежених хворих. За показниками ГК та TGF- β_1 , порівняно з середніми показниками в загальній групі хворих на ХГС, статистично значимих відмінностей не встановлено.

Таблиця 5.4

**Показники фіброзу у дітей з різними варіантами поліморфізму гену
ІЛ-28В при ХГС у дітей; Ме (LQ-UQ); абс. ч. (%)**

Показник	rs12979860			rs8099917	
	CC (n=18)	CT (n=33)	TT (n=10)	TT (n=36)	TG/GG (n=25)
ГК, нг/мл	27,5 (20,7-32,4)*	34,9 (24,5-44,6)	52,6 (32,8-65,9)	32,2 (23,2-38,4)	35,7 (19,6-54,6)
ГК \geq 32,6 нг/мл	4 (22,2)*	18 (54,5)**	8 (80,0)***	15 (41,7)	15 (60,0)
ГК \geq 40 нг/мл	1 (5,5)*	11 (33,3) **	6 (60,0)	8 (22,2)	10 (40,0)
ГК \geq 50 нг/мл	0*	8 (24,2) **	6 (60,0) ***	5 (13,9)	9 (36,0) ****
TGF- β_1 , нг/мл	8,7 (6,5-11,8)*	10,6 (8,4-21,3)	13,0 (10,2-17,7)	10,0 (7,3-16,4)	10,6 (8,6-17,7)
TGF- β_1 \geq 14,6 нг/мл	1 (5,5) *	12 (36,4)**	5 (50,0)	10 (27,8)	8 (32,0)
TGF- β_1 \geq 21,4 нг/мл	0	8 (24,2)**	2 (20,0) *	5 (13,9)	5 (20,0)
Індекс APRI	0,6 (0,4-0,7)	0,6 (0,4-1,0)	1,0 (0,4-1,1)	0,6 (0,4-0,94)	0,8 (0,4-1,1)
Індекс APRI \leq 0,42	5 (27,8)	8 (24,2)	3 (30,0)	10 (27,8)	6 (24,0)
Індекс APRI \geq 0,8	4 (22,2)	13 (39,4)	5 (50,0)	12 (33,3)	10 (40,0)
Стадія фіброзу \geq F2	2 (11,1)	13 (39,4) **	5 (50,0) *	7 (19,4)	11 (44) ****

Примітки: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні, Пірсона, Фішера (двосторонній) між групами хворих з поліморфізмом CC та TT rs12979860 гену IL-28B; ** - з поліморфізмом CC та CT rs12979860 гену IL-28B; *** - з поліморфізмом CT та TT rs12979860 гену IL-28B; **** - з поліморфізмом TT та TG rs8099917 гену IL-28B.

За даними літератури, цей варіант поліморфізму CT (rs12979860) гену IL-28B також є несприятливим щодо прогресування фіброзу печінки у хворих з ХГС [48, 117]. За нашими даними, кількість дітей з цим генотипом та показниками ГК в сироватці крові $\geq 32,6$ нг/мл та $\text{TGF-}\beta_1 \geq 14,6$ нг/мл достовірно вища, ніж з сприятливим генотипом CC ($p < 0,05$). Про це свідчить і встановлена у 13 (39,4 %) цих хворих стадія фіброзу печінки $\geq \text{F2}$.

Аналіз показників фіброзу у дітей з варіантами поліморфізму TT та TG/GG за локусом rs8099917 показав, що діти, у яких присутній варіант TT, мають більш сприятливий перебіг ХГС, ніж діти з варіантами поліморфізму TG/GG. Кількість ГК в сироватці крові ≥ 50 нг/мл мали 5 (13,9 %) дітей групи TT (rs8099917) та 9 (36,0 %) групи TG (rs8099917), ($F=0.063$; $p < 0,05$). За кількістю $\text{TGF-}\beta_1$ в сироватці крові між групами TT (rs8099917) та TG/GG (rs8099917) статистичних відмінностей не встановлено. Фіброз печінки $\geq \text{F2}$ мали 7 (19,4 %) дітей з варіантом поліморфізму TT (rs8099917) та 11 (44,0 %) з TG/GG (rs8099917) ($\chi^2=4,3$; $p < 0,05$).

Отже, проведений аналіз впливу варіантів поліморфізму гену IL-28B на процес фіброгенезу в печінці показав, що несприятливими варіантами поліморфізму є TT (rs12979860), CT (rs12979860) та TG/GG (rs8099917). Діти з варіантом поліморфізму CC (rs12979860) та TT (rs8099917) при інших рівних умовах мають менші прояви фіброзу печінки.

Ми вивчили також залежність величини досліджуваних показників фіброзу у дітей з ХГС від поєднання різних варіантів поліморфізму гену IL-28B за локусами rs12979860 та rs8099917 (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Клініко-параклінічні показники та значення ГК, TGF- β_1 , індексу APRI у дітей з ХГС та поєднаними варіантами поліморфізму гену IL-28B за локусами rs8099917 та rs12979860; Me (LQ-UQ); абс.ч. (%)

Показник	TT (rs809991/ CC (rs129790) (n=18)	TT (rs8099917)/ CT(rs12979860) (n=15)	TG (rs8099917/ CT(rs12979860) (n=18)
Вік, роки	15 (8-17)	16 (9-18)	16 (9-17)
Тривалість ХГС, роки	6 (4-11)	10 (5-14)	5 (4-9)
Генотип, абс.ч. (%)			
- 1 генотип	11 (61,1)	11 (73,3)	10 (55,6)
- 2 та 3 генотипи	7 (38,9)	4 (26,7)	8 (44,4)
АЛТ, МО/мл	59,0(39,5-107,0)	56,3 (38,0-66,0)	60,8(45,6-111,5)
ГК, нг/мл	27,5 (20,7-32,4)	31,1 (28,9-68,1)	31,7 (15,8-44,1)
ГК \geq 32,6 нг/мл	4 (22,2) *	9 (60,0)	9 (50,0)
ГК \geq 40 нг/мл	1 (5,6)*	6 (40,0)	5 (27,8)
ГК \geq 50 нг/мл	0*	4 (26,7)	4 (22,2) **
TGF- β_1 , нг/мл	8,7 (6,5-11,8)	10,6 (7,3-29,1)	10,9 (8,4-21,3)
TGF- β_1 > 14,6 нг/мл	1 (5,6)*	7 (46,7)	5 (27,8)
TGF- β_1 > 21,4 нг/мл	0*	4 (26,7)	4 (22,2)**
індекс APRI	0,6 (0,4-0,7)	0,75 (0,3 -1,0)	0,6 (0,4-0,9)
Індекс APRI \leq 0,42	4 (22,2)	4 (26,7)	4 (22,2)
Індекс APRI \geq 0,8	4 (22,2)	7 (46,7)	6 (33,3)
Стадія Фіброзу \geq F2	2 (11,1)	4 (26,7)	8 (44,4) **

Примітки: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Пірсона, Фішера (двосторонній) між групами хворих з поліморфізмом ТТ (rs8099917)/СС (rs1297960) та ТТ (rs8099917)/СТ (rs1297960) гену ІЛ-28В; ** - з поліморфізмами ТТ (rs8099917)/СС (rs1297960) та ТГ (rs8099917)/СТ (rs1297960) гену ІЛ-28В.

Аналіз в групах дітей з такими поєднаннями як ТГ (rs8099917)/ТТ (rs12979860) та GG (rs8099917)/ТТ (rs12979860) не проведений в зв'язку з недостатньою кількістю випадків – 2 та 4 відповідно.

За наведеними в таблиці даними, сформовані групи не мали статистично значимих відмінностей за віком дітей, тривалістю та активністю захворювання, генотипом вірусу. Група дітей з поєднаним варіантом поліморфізмів ТТ (rs8099917)/СС (rs12979860) описана нами вище в таблиці 5.4, оскільки, всі пацієнти з генотипом СС ($n=18$; 29,5 %) за локусом rs12979860 гену ІЛ-28В мали генотип ТТ за локусом rs8099917. За даними проведених досліджень, варіанти поліморфізмів СС (rs12979860) та ТТ (rs8099917) мають сприятливий вплив на перебіг ХГС.

При порівнянні варіанту поліморфізму СТ (rs12979860) з більш сприятливим варіантом поліморфізму ТТ (rs8099917) та несприятливим варіантом ТГ (rs8099917) встановлено, що поєднання двох несприятливих варіантів поліморфізму ТГ (rs8099917)/СТ (rs12979860) не впливає на показники фіброзу у хворих на ХГС, не виявлено статистично значимих відмінностей за маркерами фіброзу між поєднаними групами. Звертає увагу лише дещо менша кількість дітей з фіброзом $\geq F2$ в групі з поліморфізмами ТТ (rs8099917)/СТ (rs12979860), ніж в групі ТГ (rs8099917)/СТ (rs12979860) - 26,7 % ($n=4$) та 44,4 % ($n=8$), $p > 0,05$. З найбільшою вірогідністю, саме варіант поліморфізму СТ (rs12979860) має негативний вплив на прогресування фіброзних змін в печінці у дітей з ХГС, тому для визначення ризику

прогресування ХГС може бути достатнім визначення варіантів поліморфізму в локусі rs12979860 гену ІЛ-28В.

Ми провели окремий аналіз в групі хворих з ХГС поєднаного онкогематологічною патологією. Вона склала 11 дітей (18 %). Діти розподілені за варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В за локусом rs12979860 - переважали діти з генотипами СТ і ТТ (по 4 дитини; по 36 %), СС (n=3; 27 %); за локусом rs8099917 превалював генотип ТТ (n=5; 46 %), ТG (n=3; 27 %) і GG (n=3; 27 %). Аналіз клінічного перебігу ХГС у дітей з онкогематологічною патологією та без неї не виявив достовірних відмінностей. Проведений аналіз показників фіброзу у дітей з онкогематологічною патологією при ХГС та без з урахуванням варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В показав, що у хворих з супутньою онкогематологічною патологією, порівняно з групою дітей без неї, та генотипом СС (rs12979860) значення досліджуваних маркерів фіброзу дещо вищі, хоча і без достовірної різниці: для TGF- β_1 - 19,3 (8,9-30,9) і 8,7 (6,5-11,8); ГК - 61,5 (38,2-127,2) та 28,1 (20,7-34,1) відповідно; індекс APRI - 0,92 (0,65-1,18) та 0,55 (0,5-0,7) відповідно, $p > 0,05$ в усіх випадках. У хворих досліджуваних груп з несприятливими поліморфізмами СТ/ТТ гену ІЛ-28В rs12979860 отримані наступні дані: для TGF- β_1 - 10,4 (9,5-23,5) і 11,1 (7,9-21,3) відповідно, $p > 0,05$; для ГК - 59,1 (38,2-90,4) і 32,6 (18,3-44,6), $p < 0,05$; індексу APRI - 0,92 (0,38-1,12) і 0,56 (0,39-1,02), $p > 0,05$. Таку ж тенденцію ми виявили і при поліморфізмі гену ІЛ-28В rs8099917 в групах з онкогематологічною патологією і без неї, але без статистично значимої відмінності у жодному з варіантів поліморфізму. Отримані дані свідчать, що наявність онкогематологічної патології, особливо у хворих з генотипами СТ/ТТ (rs12979860), підвищує ризик прогресування ХГС у дітей.

Таким чином, фіброгенез в печінці у хворих на ХГС дітей залежить від варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В за локусом rs12979860 та rs8099917. Діти з варіантом поліморфізму СС (rs12979860) гену ІЛ-28В та ТТ (rs8099917) мають сприятливий в плані прогресування перебіг ХГС з меншими проявами

фіброзу печінки. Діти з варіантом поліморфізму СТ та ТТ (rs12979860) гену ІЛ-28В мають несприятливий, прогресуючий перебіг ХГС з виразним фіброзом печінки. Для визначення ризику прогресування ХГС у дітей може бути достатнім визначення варіанту поліморфізму rs12979860 гену ІЛ-28В. При генотипі СТ/ТТ (rs12979860) рівень ГК був вірогідно вищим у хворих з онкогематологічною патологією, ніж без неї ($p < 0,05$).

5.2 Клініко-параклінічна характеристика та особливості фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом В залежно від варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В

Молекулярно-генетичне дослідження з визначенням генотипів ПНП в локусах rs8099917 і rs12979860 гену ІЛ-28В людини методом ПЛР проведено у 66 хворих на ХГВ дітей віком 4-18 років. Для верифікації діагнозу відповідно до сучасних протоколів усім хворим було проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Хворі були розподілені на групи відповідно до фази інфекційного процесу [57].

За даними проведеного дослідження, половина дітей мали генотип СС за локусом rs12979860 гену ІЛ-28В ($n=33$; 50 %) (різниця достовірна порівняно з хворими на ХГС, $\chi^2=5,53$, $p < 0,05$), СТ - 44 % ($n=29$), а ТТ встановлено лише у 6 % ($n=4$). Генотип ТТ за локусом rs8099917 зустрічався в 65 % ($n=43$), TG - 30 % ($n=20$), GG - 5 % ($n=3$) (рис. 5.2), що відповідає даним літератури, щодо розповсюдженості досліджуваних варіантів поліморфізму у здорових людей [107, 114, 115, 117].

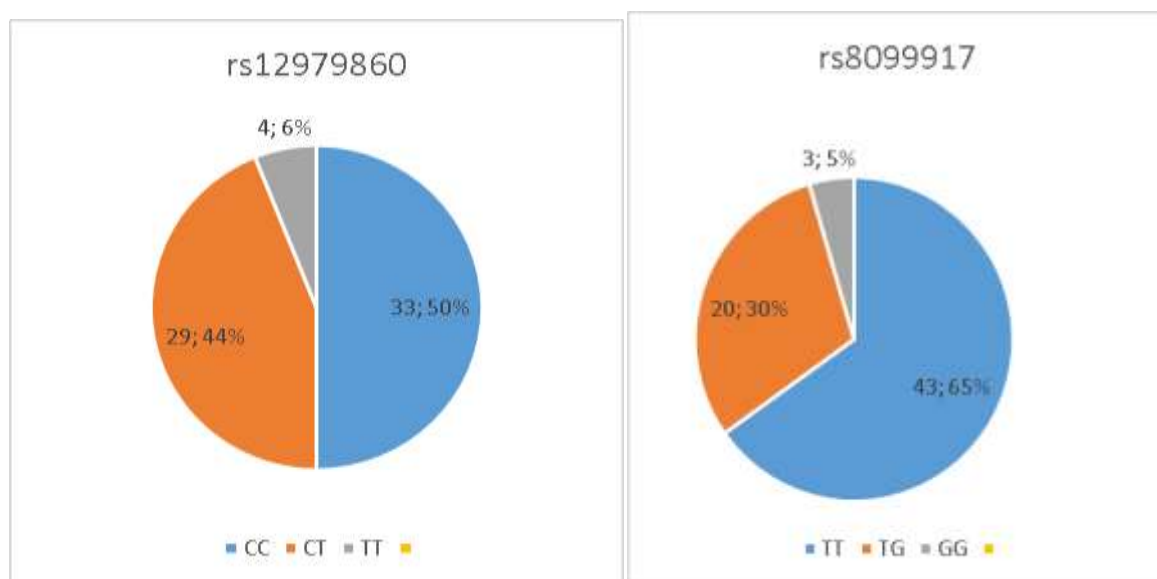


Рис. 5.2 Частота варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В ПНП rs12979860 і rs8099917 у дітей з ХГВ

Серед пацієнтів з генотипом CC (51 %) за локусом rs12979860 гену ІЛ-28В 100 % мали генотип TT за локусом rs8099917, що співпадає з даними літератури [43]. Комбінація алельних пар CT за локусом rs12979860 гену ІЛ-28В та TG за локусом rs8099917 за частотою сполучень на другому місці (62 %), далі - комбінація CT за локусом rs12979860 гену ІЛ-28В та TT за локусом rs8099917 (38 %), TT за локусом rs12979860 та TG за локусом rs8099917 у 75 % співпадали (3 з 4 хворих). Не виявлено хворих зі сполученням пар CC-TG, CC-GG, CT-GG, TT-TT (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Частота сполучень алельних пар за двома локусами rs12979860 і rs8099917 гену ІЛ-28В у дітей з ХГВ

rs12979860	rs8099917		
	TT, 43 (65 %)	TG, 20 (30 %)	GG, 3 (5 %)
CC, 33 (50 %)	33 (50)	0	0
CT, 29 (44 %)	11 (17)	18 (27)	0
TT, 4 (6 %)	0	1 (1)	3 (5)

Для встановлення впливу різних варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В на перебіг ХГВ проведено аналіз в групах дітей залежно від фази ХГВ. Частота виявлення варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В у досліджуваних групах дітей представлена в таблиці 5.7.

Враховуючи невелику кількість дітей ($n=3$) з поліморфізмом ТТ (rs12979860), ці діти були об'єднані з групою дітей з варіантом поліморфізму СТ (rs12979860), а діти з варіантом поліморфізму GG (rs8099917) ($n=2$) - з групою дітей з варіантом поліморфізму TG (rs8099917). Аналіз хворих на ХГВ дітей в імунотолерантній фазі не проводився у зв'язку з малою чисельністю групи ($n=3$).

Таблиця 5.7

Частота виявлення варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В дітей з ХГВ залежно від фази інфекційного процесу, абс.ч. (%)

Фаза ХГВ	rs12979860		rs8099917	
	CC	CT /TT	TT	TG/GG
Імуноактивна фаза, ($n=33$)	17 (51,5)	16 (48,5)	22 (66,7)	11(33,3)*
НВеАг негативний гепатит, ($n=7$)	2 (28,6)	5 (71,4)	5 (71,4)	2 (28,6)
Фаза імунного контролю, ($n=23$)	12 (52,2)	11 (47,8)	14 (60,9)	9 (39,1)

Примітка: * - різниця ($p<0,05$) за критерієм Пірсона між групами хворих з поліморфізмами ТТ і TG/GG (rs8099917) гену ІЛ-28В ($\chi^2=7,33$).

Як видно з таблиці 5.7, представленість генотипів CC та СТ/ТТ за локусом rs12979860 в групах дітей з імуноактивним гепатитом та в фазі імунного контролю практично однакова, в той час, як в групі дітей з НВеАг негативним гепатитом більшість (71,4 %) мали генотип СТ/ТТ ($p>0,05$). Щодо

генотипів TT та TG/GG за локусом rs8099917, більшість дітей мали генотип TT у всіх групах, $p > 0,05$.

В зв'язку з малочисельною групою дітей з HBeAg негативним гепатитом (7 дітей) та, враховуючи той факт, що гепатит у них характеризується активним перебігом, для подальшого аналізу вони були об'єднані з групою дітей в імуноактивній фазі. Клінічна характеристика дітей з активним гепатитом (імуноактивна фаза та HBeAg негативний гепатит) і різними варіантами поліморфізму гену IL-28B представлена в таблиці 5.8.

Таблиця 5.8

Клінічна характеристика дітей з активним ХГВ (імуноактивна фаза та HBeAg- негативний гепатит) з різними варіантами поліморфізму гену IL-28B, Me (LQ-UQ); абс. ч. (%)

Показник	rs12979860		rs8099917	
	CC (n=19)	CT/TT (n=21)	TT (n=27)	TG/GG (n=13)
Вік, роки	15 (10-17)	13 (10-16)	15 (10-17)	13 (10-15)
Тривалість, роки	6 (3-12)	8 (4-10)	8 (3-12)	5 (4-10)
Тривалість, - < 5 років	9 (47,4)	9 (42,9)	11 (40,7)	7 (53,8)
- 5-10 років	3 (15,8)	7 (33,3)	6 (22,2)	4 (30,8)
- > 10 років	7 (36,8)	5 (23,8)	10 (37,1)	2 (15,4)
АЛТ, МО/л	99,0 (72,0-119,0)	131,4 (71,0-198,0)	106,0 (72,0-131,0)	132,0 (71,0-191,0)
АСТ, МО/л	48,0 (34,0-72,0)	47,0 (36,0-65,0)	48,0 (34,0-72,0)	47,0 (39,0-65,0)

За даними проведеного аналізу, в групах дітей з різними варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В не встановлено вірогідних відмінностей за віком, тривалістю та активністю захворювання. Однак, звертають на себе увагу дещо вищі показники АЛТ у дітей з варіантом поліморфізму СТ/ТТ (rs12979860), ніж СС (rs12979860) та у дітей з варіантом ТГ/ГГ (rs8099917), ніж ТТ (rs8099917).

Клінічна характеристика дітей в фазі імунного контролю з різними варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В представлена в таблиці 5.9.

Таблиця 5.9

Клінічна характеристика дітей в фазі імунного контролю з різними варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В, Me (LQ-UQ); абс. ч. (%)

Показник	rs12979860		rs8099917	
	СС (n=12)	СТ/ТТ (n=11)	ТТ (n=14)	ТГ/ГГ (n=9)
Вік, роки	15,5 (10,5-18)	14,0 (10-17)	14,0 (11-18)	14,0 (10-17)
Тривалість, роки	11,5 (6-13,5)	7,0 (5-12)	10,0 (6-13)	7,0 (5-14)
Тривалість, - < 5 років	2 (16,6)	5 (45,4)	3 (21,4)	4 (44,4)
- 5-10 років	5 (41,7)	3 (27,3)	6 (42,9)	2 (22,3)
- > 10 років	5 (41,7)	3 (27,3)	5 (35,7)	3 (33,3)
АЛТ, МО/л	31,0 (23,5-36,0)	27,0 (21,0-35,0)	29,5 (23,0-36,0)	31,0 (22,0-35,0)
АСТ, МО/л	29,5 (23,0-45,5)	29,0 (22,0-49,0)	29,0 (15,0-48,0)	30,0 (27,0-37,0)

Сформовані групи не мали вірогідної відмінності за віком, тривалістю хвороби та показниками АЛТ і АСТ.

Таким чином, більшість дітей з ХГВ мали генотип СС за локусом rs12979860 гену ІІ-28В (50 %) та генотип ТТ за локусом rs8099917 (65 %). В групах дітей з різними варіантами поліморфізму гену ІІ-28В не встановлено вірогідних відмінностей за віком, тривалістю хвороби та активністю гепатиту.

Діти в фазі імунного контролю (табл. 5.10) мали найнижчі показники серологічних маркерів фіброзу (ГК та TGF- β_1) порівняно з групою дітей в імуноактивній фазі та з НВеАг негативним гепатитом; також, в цій групі лише 3 (13,0 %) дітей мали виразний фіброз печінки.

Таблиця 5.10

Характеристика обстежених дітей з ХГВ, (n=63)

Показник	Імуноактивна фаза (n=33)	НВеАг негативний гепатит (n=7)	Фаза імунного контролю (n=23)
Стать:			
- хлопчики	22 (66,7)	5 (71,4)	14 (63,6)
- дівчатка	11 (33,3)	2 (28,6)	8 (36,4)
Вік, роки:			
- 4-5	13 (8-16)	17 (13-18)	14 (10-18)
- 4-5	3 (9,1)	0	2 (9,1)
- 6-9	6 (18,2)	0	3 (13,6)
- 10-18	24 (72,7)	7 (100)	17 (77,3)
Тривалість хвороби, роки:			
- до 5	5 (3-10)	15 (9-16) *	8,5 (5-13)**
- 5-10	18 (54,5)	0 *	7 (31,8)
- більше 10	8 (24,2)	2 (28,6)	6 (27,3)
- більше 10	7 (21,3)	5 (71,4)*	9 (40,9)

Продовження таблиці 5.10

Показник	Імуноактивна фаза (n=33)	НВеАg негативний гепатит (n=7)	Фаза імунного контролю (n=23)
АЛТ, МО/л	111,6 (71,4-132,0)***	198,0 (59,4-204,0)	31,8 (23,4-36,0)**
АСТ, МО/л	43 (34,2-64,8)***	49,8 (41,4-66,0)	30,0 (22,8-37,8)**
Індекс APRI	0,6 (0,5-1,0)	1,3 (0,5-1,5)	0,5 (0,4-0,7)**
APRI \geq 0,5	26 (76,5)	5 (71,4)	10 (43,5)
APRI \geq 0,8	8 (23,5)	5 (71,4)*	2 (8,7)**
TGF- β_1 , нг/мл	13,9 (10,1-21,7)	24,6 (21,7-29,6)*	11,5 (7,3-4,2)**
TGF $\beta_1 \geq$ 16,9	11 (32,3)	7 (100)*	3 (13,0)**
TGF $\beta_1 \geq$ 28,0	5 (14,7)	2 (28,6)	0 **
ГК, нг/мл	36,2(23,8-79,6)***	163 (29,8-248,0)*	25 (19,2-32,1)**
ГК \geq 34,4	19 (55,9)***	5 (71,4)	6 (26,1)**
ГК \geq 50,0	10 (29,4)	5 (71,4)*	2 (8,7)**
Стадія фіброзу \geq F2	13 (38,2)	6 (85,7)*	3 (13,0)**

Примітки: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні, Пірсона, Фішера між групами хворих з НВеАg-негативним гепатитом та імуноактивною фазою; ** - з НВеАg негативним гепатитом та фазою імунного контролю; *** - з імуноактивною фазою та фазою імунного контролю.

Найбільш несприятливим в плані прогресування ХГВ є HBeAg негативний гепатит, що підтверджується наявністю у 85,7 % стадії фіброзу \geq F2 по METAVIR.

Показники досліджуваних маркерів фіброзу в групі дітей з активним гепатитом та різними варіантами поліморфізму гену IL-28B наведені в таблиці 5.11.

Таблиця 5.11

Показники фіброзу у дітей з активним ХГВ (імуноактивна фаза та HBeAg-негативний гепатит) та різними варіантами поліморфізму гену IL-28B, Me (LQ-UQ); абс. ч. (%)

Показник	rs12979860		rs8099917	
	CC (n=19)	CT/TT (n=21)	TT (n=27)	TG/GG (n=13)
ГК, нг/мл	38,4 (26,8-85,7)	42,1 (26,1-121,4)	38,4 (23,8-122,4)	42,1 (29,8-92,4)
ГК \geq 34,4 нг/мл	11 (57,9)	13 (61,9)	15 (55,5)	9 (69,2)
ГК \geq 50 нг/мл	5 (26,3)	10 (47,6)	9 (33,3)	6 (46,2)
TGF- β_1 , нг/мл	14,5 (9,1-21,7)	18,6 (12,5-27,3)*	14,0 (9,1-24,3)	18,2 (12,7-26,6)
TGF- $\beta_1 > 16,9$ нг/мл	5 (26,3)	13 (61,9)*	10 (37,0)	8 (61,5)
TGF- $\beta_1 > 28,0$ нг/мл	0	6 (28,5)*	3 (11,1)	3 (23,0)
Індекс APRI	0,6 (0,5-1,0)	0,8 (0,5-1,3)	0,6 (0,5-1,1)	0,8 (0,5-1,1)
APRI \geq 0,5	15 (78,9)	17 (80,9)	21 (77,7)	11 (84,6)
APRI $>$ 0,8	3 (15,7)	6 (28,5)	6 (22,2)	3 (23,0)
Стадія фіброзу \geq F2	7 (36,8)	11 (52,4)	7 (25,9)	6 (46,2)

Примітка: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні, Фішера (двосторонній) між групами хворих з СС та СТ/ТТ генотипами rs12979860 гену ІЛ-28В.

За даними проведеного аналізу встановлено, що варіанти поліморфізму гену ІЛ-28В за локусами rs12979860 та rs8099917 не впливають на показники ГК в сироватці крові у дітей з активним гепатитом. В той час як діти з варіантом поліморфізму СС (rs12979860) мають значно нижчі показники $\text{TGF-}\beta_1$ - 14,5 (9,1-21,7) нг/мл, порівняно з групою дітей з варіантом поліморфізму СТ (rs12979860) - 18,6 (12,5-27,3) нг/мл, $p < 0,05$. Також встановлено, що в групі дітей з варіантом поліморфізму СС (rs12979860) відсоток дітей, які мають показник $\text{TGF-}\beta_1 > 16,9$ нг/мл (критерій виразного фіброзу, Se - 81,3 %; Sp - 90 %) вірогідно нижчий, ніж в групі дітей з варіантом поліморфізму СТ/ТТ (rs12979860) - 26,3 % (n=5) та 61,9 % (n=13) відповідно, ($\chi^2=5,1$; $p < 0,05$).

В групі дітей з варіантом поліморфізму ТТ (rs8099917) виявлено нижчі показники $\text{TGF-}\beta_1$ в сироватці крові, ніж у дітей з варіантами TG/GG (rs8099917) - 14,0 (9,1-24,3) нг/мл і 18,2 (12,7-26,6) нг/мл відповідно, однак, без вірогідної різниці, $p > 0,05$.

У дітей з варіантами поліморфізму СТ/ТТ (rs12979860) та TG/GG дещо частіше (52,4 % і 46,2 % відповідно) мав місце виразний фіброз, ніж у дітей з варіантом СС (rs12979860) - 36,8 % та ТТ (rs8099917) - 25,9 %, $p > 0,05$.

Таким чином, проведений аналіз впливу варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В на фіброгенез в печінці у дітей в імуноактивній фазі та в фазі уникнення імунної відповіді показав, що діти з варіантом СС (rs12979860) мають більш сприятливий в плані прогресування фіброзу перебіг ХГВ, ніж діти з варіантами поліморфізму СТ/ТТ (rs12979860).

Дослідження маркерів фіброзу в групі дітей в фазі імунного контролю та різними варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В представлено в таблиці 5.12.

За даними проведеного аналізу, в групах дітей в фазі імунного контролю з різними варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В не встановлено вірогідних відмінностей за показниками фіброзу печінки, однак, слід відзначити, що діти з варіантом поліморфізму СТ/ТТ (rs12979860) мають дещо вищі показники в сироватці крові ГК - 28,9 (19,2-34,6) нг/мл та TGF- β_1 - 11,7 (9,5-15,5) нг/мл, ніж діти з варіантом СС (rs12979860) - 22,1 (18,0-29,1) нг/мл і 8,6 (6,5-13,3) нг/мл, відповідно, $p > 0,05$.

Таблиця 5.12

Показники фіброзу у дітей в фазі імунного контролю з різними варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В, Ме (LQ-UQ); абс. ч. (%)

Показник	rs12979860		rs8099917	
	СС (n=12)	СТ/ТТ (n=11)	ТТ (n=14)	TG/GG (n=9)
ГК, нг/мл	22,1 (18,0-29,1)	28,9 (19,2-34,6)	22,1 (18,4-29,2)	28,9 (21,9-35,7)
ГК \geq 34,4 нг/мл	2 (16,7)	3 (27,2)	2 (14,2)	3 (33,3)
ГК \geq 50 нг/мл	1 (8,3)	1 (9,0)	1 (7,1)	1 (11,1)
TGF- β_1 , нг/мл	8,6 (6,5-13,3)	11,7 (9,5-15,5)	10,7 (6,5-15,5)	11,5 (8,8-12,9)
TGF- β_1 $>$ 16,9 нг/мл	1 (8,3)	2 (18,2)	2 (14,2)	1 (11,1)
TGF- β_1 $>$ 28,0 нг/мл	0	0	0	0
Індекс APRI	0,4 (0,3-0,7)	0,5 (0,4-0,7)	0,4 (0,2-0,6)	0,5 (0,5-0,7)
Індекс APRI \geq 0,5	5 (41,6)	5 (45,5)	6 (42,8)	6 (66,6)
Індекс APRI $>$ 0,8	1 (8,3)	1 (9,1)	1 (7,1)	1 (11,1)
Стадія фіброзу \geq F2	1 (8,3)	2 (20,0)	3 (21,4)	3 (37,5)

В групі дітей з онкогематологічною патологією в анамнезі (21,2 %, n=14) більшість (64 %, n=9) мали варіант поліморфізму гену ІЛ-28В (rs12979860) СС та ТТ (rs8099917), решта (36 %, n=5) - СТ/ТТ (rs12979860) та ТГ (rs8099917). Оскільки за частотою генотипи СС (rs12979860) і ТТ (rs8099917), СТ (rs12979860) і ТГ (rs8099917) співпадали, подальший аналіз ми проводили за ПНП rs12979860. Більшість дітей - 5 (36 %) з генотипом СС і 4 (29 %) - з СТ/ТТ знаходились в імуноактивній фазі. Троє дітей (21 %) з генотипом СС, по одній дитині з генотипами СТ (7 %) та СС (7 %) були в імунотолерантній фазі. Хворих з НВеАг-негативним гепатитом не було. Достовірної різниці показників трансаміназ у хворих з різними варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В не виявлено. Показники фіброзу при поліморфізмі СТ/ТТ (rs12979860) у дітей з онкогематологічною патологією, на відміну від групи дітей без такої патології, були дещо вищими, але без достовірної різниці: ГК - 67,2 (39,4-106,9) та 30,1 (23,2-88,1) відповідно, TGF- β_1 - 20,79 (13,8-28,9) і 14,1 (10,3-24,3) відповідно, індекс APRI - 0,94 (0,57-1,3) і 0,57 (0,45-1,04) відповідно, $p > 0,05$ в усіх випадках. При генотипі СС (rs12979860) значимих відмінностей в показниках маркерів фіброзу досліджуваних груп не знайдено: ГК - 22,6 (13,7-26,8) і 30,6 (20,6-41,4) відповідно; TGF- β_1 - 8,4 (6,7-13,9) і 12,1 (8,2-16,1) відповідно; індекс APRI - 0,89 (0,44-1,1) і 0,56 (0,36-0,77) відповідно, $p > 0,05$ в усіх випадках.

Таким чином, проведений аналіз впливу варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В на прогресування ХГВ показав, що діти з варіантом поліморфізму СС (rs12979860) мають більш сприятливий перебіг з повільнішим прогресуванням фіброзу. У дітей з НВеАг негативним гепатитом, який характеризується більш значними фіброзними змінами в печінці, за нашими даними, частіше мають місце несприятливі варіанти поліморфізму СТ/ТТ (rs12979860).

Узагальнюючи результати розділу, можна зробити висновки:

1. У хворих на ХГС сприятливий генотип СС (rs12979860) гену ІЛ-28В зустрічається у 30 % хворих, а сприятливий ТТ генотип (rs8099917) ІЛ-28В - у 59 %. У дітей з ХГВ в 50 % встановлено сприятливі генотипи СС гену ІЛ-28В (rs12979860) (різниця достовірна порівняно з хворими на ХГС, $\chi^2=5,53$, $p<0,05$) та у 65 % обстежених - генотип ТТ (rs8099917).

2. При ХГС у дітей не встановлено відмінностей в клінічному перебігу хвороби залежно від варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В.

При ХГВ у дітей не встановлено відмінностей в клінічному перебігу хвороби залежно від варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В.

3. У хворих на ХГС несприятливими в плані прогресування фіброзу є генотип ТТ й СТ (rs12979860) та TG/GG (rs8099917) гену ІЛ-28В (ГК > 50 нг/мл - 0 з генотипом СС, 24,2 % - з СТ та 60 % - з ТТ (rs12979860) порівняно з СС, $p<0,05$; TGF- β_1 > 21,4 нг/мл визначено лише у 24,2 % дітей з СТ генотипом та 20 % - з ТТ порівняно з СС, $p<0,05$; стадія фіброзу > F2 - у 11 % дітей з генотипом СС, 39,4 % - з СТ та 50 % - з генотипом ТТ (rs12979860) гену ІЛ-28В, $p<0,05$, а також 44,0 % з генотипами TG/GG порівняно з 19,4 % генотипу ТТ (rs8099917), $p<0,05$). Для визначення ризику прогресування ХГС у дітей може бути достатнім визначення варіанту поліморфізму rs12979860 гену ІЛ-28В.

4. При ХГВ у дітей з генотипами СТ/ТТ, порівняно з генотипом СС (rs12979860) гену ІЛ-28В, лише в імуноактивній фазі та фазі уникнення імунної відповіді встановлено більш активний фіброгенез (концентрація TGF- β_1 18,6 (12,5-27,7) та 14,5 (9,5-21,4) відповідно, $p<0,05$).

Результати дисертаційної роботи, наведені у розділі, викладені у наукових працях автора:

Березенко В. С. Особливості прогресування хронічного вірусного гепатиту С у дітей з різними варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В / В. С. Березенко, О. В. Царьова, М. Б. Дибя // Сучасна педіатрія. - 2016. - № 1 (73). - С. 120-126.

Березенко В. С. Особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту В у дитячому віці залежно від варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В / В. С. Березенко, О. В. Царьова, М. Б. Дибя // Сучасна педіатрія. - 2016. - № 4 (76). - 78-83.

Березенко В. С. Особенности полиморфизма гена ИЛ-28В у детей с хроническим вирусным гепатитом В и С / В. С. Березенко, Е. В. Царева // Актуальні проблеми педіатрії: матеріали Х Конгресу педіатрів України (6-8 жовтня 2014 року) / Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. - К., 2014. - Т. 1. - С. 9.

Березенко В. С. Прогрессирование хронического вирусного гепатита В у детей в зависимости от варианта полиморфизма гена ИЛ-28В / В. С. Березенко, Е. В. Царева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (Материалы XX Рос. Конгр. «Гепатология сегодня», 30.03-01.04.2015) - М., 2015. - С. 21.

РОЗДІЛ 6

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ТА ПРЕДИКТОРИ

ПРОГРЕСУЮЧОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО

ГЕПАТИТУ С ТА ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В У ДІТЕЙ

Основний шлях прогресування хронічних дифузних захворювань печінки, незалежно від етіологічного фактору, що приводить до її пошкодження - це процес фіброгенезу. Початкові стадії фіброзу печінки зазвичай неможливо діагностувати рутинними клініко-лабораторними та інструментальними методами обстеження. Більшість, пов'язаних з фіброзом симптомів, проявляється тільки на стадії цирозу печінки. У переважної більшості пацієнтів прогресування в цироз спостерігається після 10-20 років перебігу захворювання. Однак, при поєднанні несприятливих факторів вірусу та хазяїна формування фіброзу печінки може відбуватись значно раніше.

Тому актуальним для сучасної медицини є проблема діагностики та виявлення ранніх початкових стадій фіброзу печінки для своєчасного призначення терапевтичних засобів, які спрямовані на зменшення темпів його прогресування та попередження розвитку цирозу та раку печінки.

Розробкою діагностичних критеріїв неінвазивної ранньої діагностики фіброзних змін печінки займаються науковці усього світу. З метою вивчення виразності фіброзних змін в печінці запропоновано ряд тестів, як простих в використанні (індекс APRI, коефіцієнт де Ріттиса та ін.), так і достатньо складних та дорогих (Фібро Тест, Zeng's score, Hepascore, SHASTA, FIBROSpect П, Фібро Метр та ін.), які не завжди можна використати в якості скринінгового методу. Проблемою визначення фіброзу печінки неінвазивними методами в дитячому віці є відсутність достатньої кількості досліджень щодо валідації цих тестів у дітей.

6.1 Визначення діагностичних критеріїв прогресуючого перебігу хронічного вірусного гепатиту С у дітей

В 4 розділі нами було визначено кількісні показники маркерів фіброзу -

Ефективність діагностичних тестів найпоказовіше характеризують такі показники як чутливість, специфічність, позитивна та негативна прогностична цінність тесту, відношення правдоподібності (негативне та позитивне), Точність, а також розрахунок предтестової та післятестової ймовірності захворювання.

У зв'язку з цим було обчислено прогностичну цінність позитивного результату тесту - ймовірність наявності просунутого фіброзу ($\geq F2$ по METAVIR) за позитивного результату (PV«+») та прогностичну цінність негативного результату тесту - ймовірність відсутності просунутого фіброзу ($\leq F2$ по METAVIR) за негативного результату (PV«-»). Визначалось також відношення правдоподібності позитивного результату тесту у дітей із фіброзом печінки ($\geq F2$ по METAVIR) до ймовірності цього результату у дітей без просунутого фіброзу (LR«+»), а також відношення правдоподібності негативного результату тесту (LR«-») як відношення ймовірності мати негативний результат тесту у дітей з фіброзом $\geq F2$ по METAVIR до ймовірності цього результату у дітей без фіброзу $\geq F2$ по METAVIR. Також була розрахована точність методу (відображає частоту правильних заключень про наявність або відсутність фіброзу печінки ($\geq F2$ по METAVIR)). Для кожного неінвазивного маркеру фіброзу розраховували за формулою Байєса передімовіруваність, тобто ймовірність наявності фіброзу печінки ($\geq F2$ по METAVIR) за даними маркерів.

Показники діагностичної ефективності вибраних непрямих серологічних маркерів фіброзу у дітей з ХГС наведені у табл. 6.1. В групі обстежених дітей з ХГС розповсюдженість виразного фіброзу печінки (\geq F2 по METAVIR) становила 34,4 %.

Таблиця 6.1

Показники діагностичної ефективності індексу APRI, TG β ₁, ГК у хворих на ХГС

Показник	TG β ₁ 14,6 нг/мл	TG β ₁ 21,4 нг/мл	ГК 32,6 нг/мл	ГК 40,0 нг/мл	ГК 53,0 нг/мл	APRI 0,42	APRI 0,8	APRI 1,5
Розповсюдженість, %	34,4	34,4	34,4	34,4	34,4	34,4	34,4	34,4
Чутливість, %	73,0	45,5	95,5	73,0	55	95,5	45,5	14
Специфічність, %	93,0	100	77,0	95,0	100	49	85	100
PV «+», %	84,54	100	68,53	88,45	100	49,54	61,40	100
PV «-», %	86,79	77,77	97,03	87,03	80,89	95,41	74,84	68,9
LR «+»	10,43		4,15	14,6	-	1,87	3,03	-
LR «-»	0,29	0,54	0,06	0,28	0,45	0,09	0,64	0,86
Претестова можливість	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52
Післятестова можливість «+»	5,47		2,18	7,66	-	0,98	1,59	-
Післятестова ймовірність «+»	0,85		0,69	0,88	-	0,50	0,61	-
Післятестова можливість «-»	0,15	0,29	0,03	0,15	0,24	0,05	0,34	0,45
Післятестова ймовірність «-»	0,13	0,22	0,03	0,13	0,2	0,05	0,25	0,31
Хибнопозитивні результати, %	7,0	0	23,0	5,0	0	51,0	15,0	0
Хибнонегативні результати, %	27,0	54,5	4,50	27,0	45	4,5	54,5	86
Точність, %	86,12	81,25	83,36	87,43	84,5	65,0	71,41	70,4

Отже, за даними, наведеними у таблиці 6.1, TG β ₁ 14,6 нг/мл та ГК 32,6 нг/мл, які були обрані в якості маркерів неінвазивної діагностики виразного фіброзу печінки (\geq F2 по METAVIR), мають достатньо високу чутливість та специфічність. TG β ₁ 21,4 нг/мл та ГК 53,0 нг/мл мають 100 % специфічність, однак чутливість цих тестів невисока і при використанні цих критеріїв в якості

діагностичних тестів фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR майже у 50 % дітей фіброз печінки $\geq F2$ може бути не діагностований.

Індекс APRI 0,8 має достатньо високу специфічність (85 %) та низьку чутливість (45,5 %), а APRI 1,5 має 100 % специфічність та низьку чутливість (14 %), що обмежує використання цих показників індексу APRI в якості скринінгового методу діагностики фіброзу печінки $\geq F2$ у дітей з ХГС. Тому найбільш доцільно в якості скринінгового методу діагностики фіброзу печінки $\geq F2$ у дітей з ХГС використовувати індекс APRI 0,42, який має високу чутливість 95,5 %.

Величина прогностичної цінності як позитивних (PV«+»), так і негативних (PV«-») результатів $TG\beta_1$ 14,6 нг/мл та ГК 32,6 нг/мл у дітей з ХГС підтвердила ефективність діагностування фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR, оскільки вона становила 84,5 % і 68,5 % відповідно для PV«+» та 86,8 і 97,0 відповідно для PV«-». Слід зазначити, що показник ГК 32,6 нг/мл має високе значення PV«-» - 97,0 %, тобто ймовірність відсутності виразного фіброзу ($\geq F2$ по METAVIR) при показниках ГК менше 32,6 нг/мл достатньо висока (97 %). Серед вибраних нами показників APRI 0,42 також має високе значення PV«-» - 95,4 %, що також можна використовувати в якості скринінгового методу діагностики фіброзу печінки $\leq F2$ по METAVIR.

Відношення правдоподібностей для позитивних результатів діагностичного тесту LR«+» показало, що тести $TG\beta_1$ 14,6 нг/мл та ГК 40,0 нг/мл у дітей з ХГС з високою ймовірністю діагностують наявність фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR (LR«+» - 10,3 та 14,6 відповідно). Однак, при використанні ГК 40,0 нг/мл в якості неінвазивного маркера фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR, 27 % дітей будуть мати хибнонегативні результати, що може привести до затримки діагностики прогресуючого перебігу ХГС та несвоєчасного призначення ПБТ. Тому найбільш доцільним є застосування в якості неінвазивного маркера фіброзу $\geq F2$ по METAVIR ГК 32,6 нг/мл (LR «+» - 4,15, 4,5 % хибнонегативних результатів). Всі вибрані нами критерії

діагностики фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR мали достатньо високу точність методу.

При застосуванні Баєсовської методики визначено, що при частоті захворювання 34,4 % у дитини з показником $APRI \geq 0,8$ ймовірність фіброзу $\geq F2$ по METAVIR становить ~ 61 %, а у дитини з $APRI \leq 0,8$ - 25 %, тому це ще раз підтверджує, що індекс $APRI \geq 0,8$ не може використовуватись в якості скринінгового методу. При значенні показника $APRI \geq 0,42$ ймовірність фіброзу $\geq F2$ по METAVIR становить 50 %, а у дитини з $APRI \leq 0,42$ – лише 5 %. Враховуючи невисокий показник післятестової ймовірності захворювання для індексу $APRI \geq 0,42$ (50 %), ми пропонуємо використовувати додатковий метод обстеження - визначення ГК в сироватці крові. При частоті захворювання 34,4 % у дитини з показником $ГК \geq 32,6$ нг/мл ймовірність фіброзу $\geq F2$ по METAVIR становить ~ 69 %, а у дитини з $ГК \leq 32,6$ - лише 3 %.

Показники діагностичної ефективності використання двох тестів (індекс $APRI 0,42$ та $ГК 32,6$ нг/мл) для діагностики фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR у дітей з ХГС представлено в таблиці 6.2.

Як видно з таблиці 6.2, використання двох неінвазивних маркерів фіброзу у дітей з ХГС (індекс $APRI 0,42$ та $ГК 32,6$ нг/мл) значно покращує точність діагностики фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR у дітей з ХГС (91,8 %), підвищує прогностичну цінність позитивного результату тесту ($PV_{\langle + \rangle}$ - 80,75 %, зменшується кількість хибнопозитивних результатів тесту (12,5 %) і за даними розрахунків при використанні такого методу діагностики ймовірність не діагностувати наявності фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR дорівнює 0 %.

Таблиця 6.2

**Показники діагностичної ефективності індексу APRI 0,42 та
ГК 32,6 нг/мл у хворих на ХГС**

Розповсюдженість, %	34,4
Чутливість, %	100,0
Специфічність, %	87,5
PV «+», %	80,75
PV «-», %	100,0
LR «+»	8,0
LR «-»	0
Претестова можливість	0,52
Післятестова можливість «+»	4,20
Післятестова ймовірність «+»	0,81
Післятестова можливість «-»	0
Післятестова ймовірність «-»	0
Хибнопозитивні результати, %	12,50
Хибнонегативні результати, %	0
Точність, %	91,80

6.1.1. Визначення предикторів прогресуючого перебігу хронічного вірусного гепатиту С у дітей

В дослідження були включені всі лабораторні тести, які використовуються при скринінговому обстеженні дітей з ХГС, фактори вірусу (генотип вірусу, вірусне навантаження) та хазяїна (поліморфізм гену ІЛ-28В). За результатами проведеного аналізу виділено 4 фактори, які мають клінічно суттєвий зв'язок з прогресуючим перебігом ХГС - 1 генотип HCV (у дітей без ПВТ), генотип СТ rs12979860 гену ІЛ-28В, $TGF-\beta_1 \geq 14,6$ нг/мл, ГК $\geq 32,6$ нг/мл. Результати аналізу представлено в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

Предиктори прогресуючого перебігу ХГС у дітей

Фактор	OR	S 95% CI (min-max)	RR	S 95% CI (min-max)	Se	Sp
1 генотип HCV (без ПВТ)	4,3	0,8 (0,96-19,6)	1,7	0,3 (1,03-2,9)	0,5	0,8
Генотип СТ rs12979860 гену ІІ-28В	14	1,1 (1,6-123,9)	1,9	0,2 (1,2-2,8)	0,52	0,92
TGF- β_1 $\geq 14,6$ нг/мл	32,0	0,8 (7,1-144,3)	9,5	0,6 (3,1-28,9)	0,84	0,86
ГК $\geq 32,6$ нг/мл	53,5	1,1 (6,4-447,1)	3,4	0,3 (2,0-5,6)	0,70	0,97

Як видно з таблиці 6.3, наявність 1 генотипу вірусу HCV підвищує ризик прогресуючого перебігу ХГС в 4 рази у дітей, які не отримували терапію. Наявність несприятливого генотипу СТ rs12979860 гену ІІ-28В збільшує ризик несприятливого перебігу захворювання в 14 разів. Виділені нами серологічні маркери фіброзу TGF- $\beta_1 \geq 14,6$ нг/мл та ГК $\geq 32,6$ нг/мл підвищують ризик прогресуючого перебігу в 32 та 53 рази відповідно.

Приклад перший. Пацієнт К. В., 11 років, діагноз: Хронічний гепатит С, 1b генотип, низьке вірусне навантаження ($1,3 \times 10^5$ МО/мл), мінімальна активність, фіброз 0 ст.

Результати обстеження: індекс APRI 0,4, 1 генотип HCV, TGF- β_1 6,1 нг/мл, ГК 6,55 нг/мл, генотип ТТ rs12979860 гену ІІ-28В. З прогностичних факторів виразного фіброзу маємо тільки 1 генотип HCV. У цьому прикладі показник індексу APRI 0,4 ($< 0,42$) і ГК 6,55 нг/мл ($< 32,6$ нг/мл), тобто у дитини не має наявності високого ризику прогресуючого перебігу ХГС (стадія

фіброзу \geq F2 по METAVIR). Цей результат збігається із результатами нашого клінічного спостереження, оскільки у хворого за результатами Фібро Тесту - стадія фіброзу F0.

Приклад другий. Пацієнт Ф. І., 18 років, діагноз: Хронічний гепатит С, 1b генотип, низьке вірусне навантаження ($1,03 \times 10^5$ МО/мл), мінімальна активність, фіброз 2 ст. Результати обстеження: індекс APRI 1,02, 1 генотип HCV (без ПБТ), генотип CT rs12979860 гену IL-28B, TGF- β_1 18,8 нг/мл, ГК 44,6 нг/мл. Прогнозований ризик виразного фіброзу - індекс APRI 1,02 (індексу $APRI \geq 0,42$) і ГК 44,6 нг/мл ($GK > 32,6$ нг/мл) - високий. Цей результат збігається із результатами нашого клінічного спостереження, оскільки у хворого при морфологічному дослідженні біоптату печінки виявлено стадію фіброзу F2 по METAVIR.

Таким чином, враховуючи результати попередніх досліджень (розділ 6.1), ми рекомендуємо в якості діагностичного критерію фіброзу F2 по METAVIR для індексу APRI використовувати показник «0,42» і при значенні цього індексу більше 0,42 у дитини досліджувати кількість ГК в сироватці крові, при кількості ГК в сироватці крові $> 32,6$ нг/мл можна з високою ймовірністю діагностувати виразний фіброз печінки (\geq F2 по METAVIR). Застосування запропонованого діагностичного методу дозволить лікарю з високою ймовірністю діагностувати прогресуючий перебіг ХГС у дитини та при необхідності провести біопсію печінки й своєчасно розпочати протівірусну терапію. Такі хворі потребують регулярного моніторингу за прогресуванням хвороби.

6.2 Визначення діагностичних критеріїв прогресуючого перебігу хронічного вірусного гепатиту В у дітей

В 4 розділі нами було визначено кількісні показники маркерів фіброзу -
Г
К
,

маркерів виразного фіброзу печінки (стадія фіброзу $\geq F2$ по METAVIR) у дітей

Показники діагностичної ефективності вибраних непрямих серологічних маркерів фіброзу у дітей з ХГВ наведені у таблиці 6.4. В групі обстежених дітей з ХГВ розповсюдженість виразного фіброзу печінки ($\geq F2$ по METAVIR) становила 37,1 %.

Отже, за даними наведеними у таблиці 6.4, $TG\beta_1$ 16,9 нг/мл, ГК 34,4 нг/мл, індекс APRI 0,8, які були обрані в якості маркерів неінвазивної діагностики просунутого фіброзу печінки ($\geq F2$ по METAVIR) методом ROC аналізу мають достатньо високу чутливість та специфічність. $TG\beta_1$ 28,0 нг/мл має 100 % специфічність, однак чутливість цього тесту низька і становить лише 25 %, тому при використанні цього критерію в якості діагностичного тесту фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR майже у 75 % дітей фіброз печінки $\geq F2$ може бути не діагностований. Індекс APRI 1,0 має високу специфічність - 98 %, але низьку чутливість - 62,5 %, що не дає можливості використовувати цей показник в якості скринінгового методу діагностики фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR.

У випадку, якщо необхідно визначити наявність або відсутність виразного фіброзу з метою подальшого вибору тактики лікування, найбільш доцільним є використання в якості неінвазивного маркера фіброзу $\geq F2$ по METAVIR індекс APRI 0,5, який має високу чутливість 88 %.

Найбільш ефективним тестом діагностування фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR у хворих на ХГВ є ГК 34,4 нг/мл, показник прогностичної цінності як позитивного (PV«+») так і негативного (PV«-») результатів якої становив 99,1 % та 95,5 % відповідно. Слід зазначити, що показник $TG\beta_1$ 16,9 нг/мл також має високе значення PV«+» та PV«-» - 82,7 % та 88,9 %, тобто ймовірність відсутності просунутого фіброзу ($\geq F2$ по METAVIR) при показниках $TG\beta_1$ менше 16,9 нг/мл становить майже 90 %. Серед вибраних нами показників індекс APRI 0,5 також має високе значення PV«-» - 87,6 %, а

тому цей маркер також можна використовувати в якості скринінгового методу діагностики фіброзу печінки $\leq F2$ по METAVIR.

Таблиця 6.4

Показники діагностичної ефективності індексу APRI, $TG\beta_1$, ГК у хворих на ХГВ

Показник	$TG\beta_1$ 16,9 нг/мл	$TG\beta_1$ 28,0 нг/мл	ГК 34,4 нг/мл	ГК 50,0 нг/мл	APRI 0,5	APRI 0,8	APRI 1,0
Розповсюдженість, %	37,1	37,1	37,1	37,1	37,1	37,1	37,1
Чутливість, %	81,0	25,0	92,0	93,0	88,0	71,0	62,5
Специфічність, %	90,0	100	99,5	100	50,0	87,0	98,0
PV «+», %	82,69	100	99,09	100	50,93	76,31	100
PV «-», %	88,93	69,33	95,47	96,03	87,6	83,57	81,9
LR «+»	8,10	-	184,0	-	1,76	5,46	-
LR «-»	0,21	0,75	0,08	0,07	0,24	0,33	0,37
Претестова можливість	0,59	0,59	0,59	0,59	0,59	0,59	0,59
Післятестова можливість «+»	4,78		108,53		1,04	3,22	
Післятестова ймовірність «+»	0,83		0,99		0,51	0,76	
Післятестова можливість «-»	0,12	0,44	0,05	0,04	0,14	0,20	0,22
Післятестова ймовірність «-»	0,11	0,31	0,05	0,04	0,12	0,16	0,18
Хибнопозитивні результати, %	10,0	0	0,50	0	50,0	13,0	-
Хибнонегативні результати, %	19,00	75,00	8,00	7,0	12,0	29,0	37,5
Точність, %	86,66	72,18	96,72	97,4	64,10	81,06	86,1

Для ГК 34,4 нг/мл LR«+» становив 184,0, тобто при визначенні ГК в сироватці крові у дитини з ХГВ $\geq 34,4$ нг/мл ймовірність наявності фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR буде в 184 рази більш вірогідною, ніж у дитини без фіброзу $\geq F2$. LR«-» для ГК 34,4 нг/мл найнижчий серед досліджуваних маркерів фіброзу і становить 0,08. При використанні показника ГК 34,4 нг/мл в якості маркера фіброзу $\leq F2$, за даними розрахунків лише 8 % дітей можуть мати хибно негативні результати.

При застосуванні Баєсовської методики визначено, що при частоті захворювання 37,1 % у дитини з показником APRI $\geq 0,8$ ймовірність фіброзу $\geq F2$ по METAVIR становить ~ 76 %, а у дитини з APRI $\leq 0,8$ - 16 %, тому це ще раз підтверджує, що індекс APRI $\geq 0,8$ не може використовуватись в якості скринінгового методу. При значенні показника APRI $\geq 0,5$ ймовірність фіброзу

$\geq F2$ по METAVIR становить 51 %, а у дитини з $APRI \leq 0,5$ - 12 %. Враховуючи невисокий показник післятестової ймовірності захворювання для індексу $APRI \geq 0,5$ (51 %), ми пропонуємо використовувати додатковий метод обстеження - визначення ГК в сироватці крові. При частоті захворювання 37,1 % у дитини з показником $GK \geq 34,4$ нг/мл ймовірність фіброзу $\geq F2$ по METAVIR становить 99 %, а у дитини з $GK \leq 32,6$ - лише 0,5 %.

Показники діагностичної ефективності використання двох тестів (індекс $APRI 0,5$ та $GK 34,4$ нг/мл) для діагностики фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR у дітей з ХГВ представлено в таблиці 6.5.

Як видно з таблиці 6.5, використання двох неінвазивних маркерів фіброзу у дітей з ХГВ (індекс $APRI 0,5$ та $GK 34,4$ нг/мл) покращує точність діагностики фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR у дітей з ХГВ (83,9 %), підвищує прогностичну цінність позитивного результату тесту ($PV \llcorner + \llcorner$) - 74,1 % на відміну від застосування тільки індексу $APRI 0,5$. Слід зауважити, що при застосуванні комбінованого тесту зменшується кількість хибно позитивних результатів (17,9 %), але не зменшується кількість хибно негативних результатів (13,05 %). Враховуючи такі дані, для діагностики фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR у дітей з ХГВ необхідно продовжувати пошук неінвазійних маркерів фіброзу, які б мали достатню діагностичну ефективність.

Таблиця 6.5

**Показники діагностичної ефективності індексу $APRI 0,5$ та
 $GK 34,4$ нг/мл у хворих на ХГВ**

Розповсюдженість, %	37,1
Чутливість, %	86,95
Специфічність, %	82,05
$PV \llcorner + \llcorner$, %	74,07
$PV \llcorner - \llcorner$, %	91,42
$LR \llcorner + \llcorner$	4,84

Продовження таблиці 6.5

LR «-»	0,16
Претестова можливість	0,59
Післятестова можливість «+»	2,86
Післятестова ймовірність «+»	0,74
Післятестова можливість «-»	0,09
Післятестова ймовірність «-»	0,09
Хибнопозитивні результати, %	17,95
Хибнонегативні результати, %	13,05
Точність, %	83,87

6.2.1 Визначення предикторів прогресуючого перебігу хронічного вірусного гепатиту В у дітей

Для визначення факторів, які можуть свідчити про ризик прогресуючого перебігу ХГВ, були включені всі лабораторні тести, які використовуються при скринінговому обстеженні дітей з ХГВ, фактори вірусу (вірусне навантаження, HBeAg статус) та хазяїна (поліморфізм гену IL-28B, вік, тривалість захворювання, шлях інфікування, онкологічні захворювання в анамнезі, лабораторні показники - загальний білірубін, АЛТ, АСТ, тимолова проба, загальний білок, альбумін, γ -глобулін, ПТІ), сироваткові маркери фіброзу (TGF- β_1 , ГК), індекс APRI. За результатами проведеного аналізу виділено 5 критеріїв, які мають клінічно суттєвий зв'язок з прогресуючим перебігом ХГВ. Результати аналізу представлено в таблиці 6.6. За результатами проведеного аналізу встановлено, що наявність HBeAg негативного гепатиту підвищує ризик прогресуючого перебігу ХГВ в 14 разів (OR 14,1; 95% CI 1,6-126,4). Тривалість ХГВ > 5 років у дітей, які не отримували ПВТ, збільшує ризик прогресуючого перебігу ХГВ майже в 9 разів (OR 8,9; 95% CI 1,3-58,8). В якості прогностичних критеріїв несприятливого

перебігу ХГВ у дітей можуть бути використані також індекс $APRI > 0,8$, $TGF-\beta_1 \geq 16,9$ нг/мл, $ГК \geq 32,6$ нг/мл (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Предиктори прогресуючого перебігу ХГВ у дітей

Фактор	OR	S 95% CI (min-max)	RR	S 95% CI (min-max)	Se	Sp
НВеАг негативний гепатит	14,1	1,1 (1,6- 126,4)	10,7	1,05 (1,37-83,5)	0,85	0,7
Тривалість ХГВ > 5р. без ПВТ	8,9	0,96 (1,3-58,8)	4,0	0,6 (1,2-12,7)	0,63	0,84
$APRI > 0,8$	13,3	0,6 (3,9-46,1)	4,8	0,4 (2,2-10,4)	0,73	0,83
$TGF-\beta_1 \geq 16,9$ нг/мл	16,5	0,7 (4,5-59,8)	5,7	0,4 (2,4-13,5)	0,76	0,84
$ГК \geq 34,4$ нг/мл	37,3	0,8 (7,3-190,2)	4,2	0,3 (2,3-7,5)	0,70	0,94

Приклад перший. Пацієнтка Д. Д., 12 років, діагноз: Хронічний гепатит В, генотип D, імуноактивна фаза, високе вірусне навантаження ($4,15 \times 10^8$ коп/мл), мінімальна активність, фіброз 1 ст. Діагностичні критерії фіброзу: НВеАг+, тривалість хвороби 10 років (без ПВТ), індекс $APRI$ 0,43, $TGF-\beta_1$ 10,1 нг/мл, $ГК$ 26,1 нг/мл. У цьому прикладі показник індексу $APRI$ 0,43 ($< 0,8$), $TGF-\beta_1$ 10,1 нг/мл ($< 16,9$ нг/мл) і $ГК$ 26,1 нг/мл ($< 34,4$ нг/мл), тобто у дитини не має високого ризику прогресуючого перебігу ХГС (стадія фіброзу $\geq F2$ по METAVIR). Цей результат збігається із результатами нашого

клінічного спостереження, оскільки у хворої при біопсії печінки виявлений F1.

Приклад другий. Пацієнтка С. Ф., 18 років, діагноз: Хронічний гепатит В, HBeAg негативний гепатит, помірна активність, фіброз 4 ст. Діагностичні фактори фіброзу: HBeAg негативний гепатит, тривалість ХГВ 17 років без ПБТ, індекс APRI 1,76, TGF- β_1 29,6 нг/мл, ГК 249 нг/мл. Прогнозований ризик виразного фіброзу - індекс APRI 1,76 (індекс APRI $\geq 0,8$), TGF- β_1 29,6 нг/мл (TGF $\beta_1 > 16,9$ нг/мл) і ГК 249 нг/мл (ГК $> 34,4$ нг/мл) - високий. Ці данні збігається із результатами нашого клінічного спостереження, оскільки у хворої за результатами розрахункового методу Фібро Тест встановлено стадію фіброзу F4 по METAVIR.

Узагальнюючи результати розділу, можна зробити такі висновки:

Всі вище перелічені критерії визначення фіброзу печінки не є строго специфічними, тому інтерпретація отриманих даних повинна ґрунтуватися на оцінці результатів комплексу методів. Виявлення сукупності декількох із перелічених ознак можуть свідчити про розвиток фіброзу печінки та є підставою для подальшого цілеспрямованого обстеження (проведення еластографії, валідизованих для використання у дітей неінвазивних розрахункових тестів, біопсії печінки).

Отже, обрані в якості неінвазивних маркерів фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR тести мають високу ймовірність діагностувати як наявність фіброзу печінки $\geq F2$ так і його відсутність.

1. Доведена висока чутливість, специфічність, прогностична цінність та ефективність діагностики фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR у дітей з ХГС за показниками TGF β_1 14,6 нг/мл, ГК 32,6 нг/мл та індексу APRI 0,42.

2. Доведена висока чутливість, специфічність, прогностична цінність та ефективність діагностики фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR у дітей з ХГВ за показниками TGF β_1 16,9 нг/мл, ГК 34,4 нг/мл та індексу APRI 0,8.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічні вірусні гепатити є однією з актуальних проблем сучасної гепатології та педіатрії в зв'язку з їх значною розповсюдженістю та здатністю призводити до тяжких наслідків - цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Розповсюдженість хронічних вірусних гепатитів в дитячій популяції, за даними деяких авторів [2], складає 0,5 %. У дітей частота хронізації вірусних гепатитів залежить від віку інфікування дитини і є максимальною на першому році життя та в ранньому дитинстві, що зумовлено фізіологічними особливостями дитячого організму та незрілістю імунної системи [1].

Інфікування вірусом гепатиту В при народженні зазвичай має безсимптомний перебіг та характеризується тривалою імунотолерантною фазою; розвиток активного HBeAg-позитивного хронічного гепатиту В з підвищеним рівнем АЛТ відбувається, як правило, через 10-30 років. У дітей, які були інфіковані в перші роки життя, розвиток активного ХГВ відбувається швидше [3-6]. Хронічний вірусний гепатит С у дітей переважно, має безсимптомний перебіг. За даними Goodman Z. D. (2008) та Wirth S. (2012) лише у 4-6 % дітей з ХГС хвороба має прогресивний перебіг з розвитком значного фіброзу та цирозу печінки [7, 8]. Протягом 9 років ЦП формується у 1,8 % дітей з ХГС [81].

Швидкість прогресування ХВГ у дітей визначається особливостями фіброгенезу в печінці. Враховуючи також той факт, що відповідно до сучасних протоколів, питання про проведення ПВТ у дітей з хронічним вірусним гепатитом вирішується з урахуванням стадії фіброзу печінки, своєчасна діагностика стадії фіброзу є особливо актуальною у педіатричній практиці [9]. Дані літератури та власний досвід свідчать, що вже в дитячому віці HBV та HCV інфекція може призводити до значних фіброзних змін в печінці та

розвитку цирозу. Темпи прогресування фіброзу печінки є індивідуальними і визначаються як факторами хазяїна (перевантаження залізом, стеатоз, тривалість інфікування), так і факторами вірусу (генотип вірусу, вірусне навантаження) [10-14]. Дослідженнями останніх років встановлено, що генотип HBV в значній мірі впливає на прогресування ХГВ [15-26], а високе вірусне навантаження є об'єктивним предиктором розвитку ЦП та ГЦК [27, 28].

Досліджень, присвячених особливостям фіброгенезу та механізмам його розвитку і прогресування в дитячому віці, небагато [11, 12, 29]. Лук'яною О. М. та Березенко В. С. в 2007 році встановлено, що активність фіброгенезу є більш значною у дітей з ХГС незалежно від активності запального процесу в печінці, а основним шляхом загибелі гепатоцитів при HCV-інфекції є процеси апоптозу та апонекрозу, в той час як при ХГВ превалюють запальні зміни в паренхімі печінки, а інтенсивність фіброгенезу в печінці у дітей з ХВГ в значній мірі визначається ступенем дисбалансу в синтезі прозапальних та протизапальних цитокінів. Активному фіброгенезу у дітей з ХВГ сприяє зниження функціональної активності системи L-аргінін-NO, а, відповідно, і синтезу оксиду азоту [30].

«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. Саме тому у дорослих широко використовуються неінвазивні методи діагностики фіброзу печінки. Значимість прямих (визначення в сироватці крові гіалуронової кислоти, колагенів I і IV типу, проколагену III типу, тканинного інгібітору металопротеаз I і II типу, тканинної металопротеази II і III типу) та непрямих (Фібро Тест, Фібро Метр, Фібро Макс та ін.) методів оцінки фіброзу печінки вивчені переважно у дорослих [31-40]. В дитячому віці такі дані поодинокі [41, 42].

В останні роки з'явилися публікації, які присвячені ролі генетичних факторів хазяїна в перебігу хронічних вірусних гепатитів. Відомо, що зміни у кластері генів цитокінів, які знаходяться на 19 хромосомі людини є основним фактором, які визначають особливості противірусного захисту організму. Найбільшу значимість має поліморфізм у регіоні, який прилягає до гену ІЛ-28В [43]. Встановлено, що поліморфізми гену ІЛ-28В визначають як можливість прогнозу самочинної елімінації HCV, ефективності противірусної терапії та впливають на прогресування фіброзу. Носії генотипів rs12979860 C/C та rs8099917 T/T частіше мають спонтанну елімінацією вірусу гепатиту С [44, 45]. Більш успішними результати ПВТ були у хворих з генотипами CC rs12979860 (CBV у 70,5 %) і TT rs8099917 (CBV у 73,0 %), а носійство алелей T і G - фактори ризику несприятливого результату ПВТ [46, 47]. Досліджень щодо впливу варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В на фіброз печінки значно менше і проводились вони у дорослих пацієнтів. Встановлено, що у даного контингенту хворих з ХГС варіант поліморфізму має зв'язок з виразністю фіброзу печінки. Носійство генотипу TT rs12979860 зустрічалось частіше при наявності пізньої стадії фіброзу [48-51]. У хворих з ХГВ досліджень щодо впливу варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В на прогресування гепатиту надзвичайно мало [46, 128-129]. В дитячій гепатології вони не проводились.

На сучасному етапі вивчення ХВГ у дітей все ще остаточно не визначена їх питома вага у етіологічній структурі хронічних хвороб печінки, потребують подальшого вивчення різноманітні клінічно-морфологічні асоціації та перебіг ХВГ у дитячому віці, предиктори та механізми розвитку фіброзу печінки, а також фактори, які сприяють його прогресуванню [52-53].

Наведені вище дані були аргументом проведення дослідження, яке дозволило на основі вивчення особливостей перебігу ХГС та ХГВ, прямих та непрямих маркерів фіброзу, варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В визначити діагностичні критерії та предиктори прогресування ХВГ у дітей, що дозволить вирішити питання про необхідність призначення противірусної терапії.

Для виконання поставленої мети було обстежено 181 дитину, з них 92 дитини хворих на ХГВ та 89 дітей хворих на ХГС. Для контролю обстежено 20 здорових дітей. Комплексне обстеження включало клінічний огляд хворого, загальноклінічні аналізи крові і сечі, біохімічне дослідження крові, методом ІФА і ПЛР визначення маркерів вірусів гепатиту В та С, вірусного навантаження та генотипу вірусу. Всім дітям проводилось комплексне УЗД печінки та органів черевної порожнини. Фіброз печінки оцінювали за вмістом ГК і профіброгеного цитокіну TGF- β_1 в сироватці крові, індексом APRI, морфологічним дослідженням біоптату печінки та розрахунковим методом Фібро Тест.

За результатами клініко-параклінічного обстеження встановлено, що серед обстежених дітей з ХГС переважають хлопці (65,5 % і 34,5 % відповідно, $p < 0,05$). Середній вік хворих з ХГС - 13 (9-17) років, а 94,3 % складали діти шкільного віку. Гострий початок захворювання з подальшою хронізацією мав місце у 10,1 % дітей, які отримували препарати крові. Детальний аналіз анамнезу хвороби дав змогу встановити шлях інфікування у 78,7 % хворих на ХГС. Провідним шляхом зараження у обстежених дітей були хірургічні втручання та гемотрансфузії і інфузії препаратів крові (50,6 %). У 10,1 % хворих встановлено вертикальний шлях передачі збудника від інфікованої матері. У 18 % дітей з ХГС зафіксовані сімейні контакти з хворими на гепатит С. Середня тривалість захворювання у цих дітей складала 8,0 років (Me 6,0 (4-11)). У всіх обстежених в сироватці крові визначалась РНК вірусу гепатиту С. У 67,4 % дітей мав місце 1 генотип вірусу, 2 та 3 генотип мали 32,6 % дітей, ($p < 0,05$).

У 58,4 % дітей з ХГС мали місце супутні захворювання органів травлення, порушення з боку серцево-судинної системи діагностовано у 28,1 % хворих, розлади нервової системи - у 12,3 %, алергічну патологію - у 13,4 % дітей, порушення з боку сечовивідної системи - у 4,5 %, патологію з боку

ендокринної системи - у 23,6 % дітей. У 15,8 % мала місце онкогематологічна патологія в періоді ремісії.

ХГС у дітей характеризувався переважно безсимптомним перебігом (37,1 %), або з мінімальною симптоматикою (прояви астеновегетативного, диспепсичного синдромів, малих печінкових знаків, гепатомегалія); виразність астеновегетативного та диспепсичного синдромів була більшою у дітей з активним запальним процесом в печінці (52 % проти 24 %, $p < 0,05$ та 38 % проти 12 %, $p < 0,05$).

Серед обстежених дітей з ХГС переважали діти з нормальними показниками трансаміназ (37,1 %), мінімальну активність діагностовано у 32,5 %, низьку - 28,1 % і помірну - у 2,2 %. Лише у хворих з активним гепатитом мав місце мезенхімально-запальний синдром, що проявлялось підвищенням тимолової проби та γ -глобулінів у 16,1 % дітей.

Нами встановлено, що представленість клінічних симптомів ХГС зростає з тривалістю хвороби, так прояви больового абдомінального синдрому достовірно частіше мали місце в групі дітей, що хворіють більше 5 років ($p < 0,05$), а диспепсичний синдром, малі печінкові знаки, гепато- та спленомегалія вірогідно частіше зустрічались у дітей з тривалістю хвороби більше 10 років ($p < 0,05$). Відповідно зі збільшенням тривалості ХГС зменшувалась кількість дітей з відсутністю скарг. Ми не виявили відмінностей в частоті проявів клінічних симптомів та синдромів гепатиту залежно від генотипу вірусу. За нашими даними, достовірно більша кількість дітей з проявами жовтяниці (19 % проти 2 %, $p < 0,05$) та спленомегалією (27 % проти 5 %, $p < 0,05$) була в групі хворих з високим вірусним навантаженням. За нашими даними, у дітей з ХГС та високим вірусним навантаженням превалював активний перебіг ХГС (81 % проти 52 %, $p < 0,05$).

В групі хворих на ХГС з супутнім онкогематологічним захворюванням достовірно частіше виявлялась спленомегалія (28 % проти 7 %, $p < 0,05$), а більшість дітей мали нормальні показники трансаміназ (64,2 %).

Серед хворих на ХГВ переважали діти середнього та старшого шкільного віку (71,7 %). Це пов'язано з тим, що при інфікуванні HBV у перші 3 роки життя інфекційний процес перебуває в імунотолерантній фазі та не має клінічних проявів і тому рідко діагностується. Трансформація процесу в імуноактивну фазу, за даними літератури, відбувається пізніше [4]. Середня тривалість ХГВ у обстежених становила 7,58 років (Me 6,0 (4,0-11,0)). Детальний аналіз анамнезу хвороби дав змогу встановити шлях інфікування у 78,3 % дітей. Провідним шляхом зараження, як і у хворих на ХГС, були гемотрансфузії, інфузії препаратів крові та хірургічні втручання (44,6 %). У 14,1 % хворих встановлено вертикальний шлях передачі HBV, а сімейні контакти з хворими на ХГВ спостерігались у 19,6 % випадків. Гострий вірусний гепатит В з подальшою хронізацією процесу мав місце у 18,5 % хворих. Дикий (HBeAg+) штам вірусу виявлено у більшості хворих (59,5 %), тоді як HBeAg - (мутантний) - у 12 %. При аналізі активності процесу (за показниками трансаміназ) 52,1 % хворих на ХГВ дітей мали мінімальну та низьку ступінь активності. У 10,9 % пацієнтів діагностовано помірну активність, високу – у 1,1 %. Неактивний гепатит (нормальні показники трансаміназ) мала третина хворих (35,9 %).

Аналіз клінічного перебігу ХГВ проводився з урахуванням фази інфекційного процесу (імунотолерантна (7,6 %), імуноактивна (48,9 %), HBeAg-негативний гепатит (12 %), фаза імунного контролю (31,5 %)). За нашими даними, наймолодшими були хворі в імунотолерантній фазі - 7,0 (5-9) років, найстаршими були діти з ХГВ у фазі імунного контролю - 14 (10-17) років, ($p < 0,05$). Діти в імунотолерантній фазі ХГВ мали найменшу тривалість хвороби та майже у половини хворих (43 %) в анамнезі встановлений вертикальний шлях інфікування. Ці хворі мали нормальні показники трансаміназ протягом всього періоду спостереження, без клінічних проявів гепатиту. Всі діти в імуноактивній фазі мали вік більше 10 років (73 % - середнього та старшого шкільного віку). У 79 % цих хворих діагностовано

низьку та мінімальну активністю гепатиту. Хворі з ХГВ, у яких відбулась сероконверсія (фаза імунного контролю), в 75,8 % випадків були старші 10 років та мали нормальні показники АЛТ в сироватці крові (91 %). В групі дітей з HBeAg-негативним гепатитом переважали діти підліткового віку з тривалістю хвороби більше 5 років (91 %) та клінічними проявами астеновегетативного та диспепсичного синдромів, гепатомегалією та переважно низькою активністю гепатиту.

Супутню патологію органів травлення діагностовано у 46,7 %, патологія серцево-судинної системи виявлена у 16,3 % хворих, захворювання ендокринної системи - у 8,7 % хворих, розлади психосоматичного здоров'я - у 3,2 % дітей хворих на ХГВ. Онкологічні чи гематологічні захворювання у стадії ремісії мали місце у 21,7 % дітей.

У клінічній картині дітей з ХГВ дітей превалював астеновегетативний (33,6 %, $n=31$) та диспепсичний (29,3 %, $n=27$) синдроми. Прояви астеновегетативного та диспепсичного синдромів, збільшення печінки і селезінки достовірно частіше мали місце при HBeAg-негативному гепатиті та в імуноактивній фазі ХГВ порівняно з іншими фазами хвороби ($p<0,05$). Варто зазначити, що тільки у 22 % дітей в імуноактивній фазі ХГВ мали місце телеангіоектазії. Прояви мезенхімально-запального синдрому мали переважно діти в імуноактивній фазі та при HBeAg-негативному гепатиті. Окрім того, прояви недостатності синтетичної функції печінки у хворих з HBeAg-негативним гепатитом, порівняно з пацієнтами в імуноактивній фазі, були достовірно частішими (45,4 % проти 15,5 %, $p<0,05$). Ми встановили зворотній кореляційний зв'язок між тривалістю ХГВ у обстежених дітей та вірусним навантаженням ($R=-0,49$; $p<0,05$), що може бути свідченням зменшення активності вірусної реплікації у дітей зі збільшенням тривалості ХГВ та зростанням ймовірності самостійної елімінації вірусу.

В групі дітей з ХГВ та супутньою онкогематологічною патологією, порівняно з іншими хворими, за нашими даними, превалювали високе вірусне

навантаження (80 % проти 42 %, $p<0,05$), прояви астеновегетативного синдрому та малі печінкові знаки ($p<0,05$).

За нашими даними, ХГС та ХГВ у дітей супроводжуються активним фіброгенезом.

Так, у обстежених хворих з ХГС, порівняно з контрольною групою, в сироватці крові встановлено достовірне підвищення концентрації гіалуронової кислоти, трансформуючого фактору росту β_1 , а також величини індексу APRI.

Проведений кореляційний аналіз у хворих з ХГС дозволив встановити, що індекс APRI має помірної сили кореляційний зв'язок зі стадією фіброзу \geq F2 ($R=0,4$, $p<0,05$), з TGF- β_1 та ГК - сильні кореляційні зв'язки ($R=0,5$ та $R=0,7$ відповідно, $p<0,01$) та помірний прямий кореляційний зв'язок між ГК та АЛТ ($R=0,37$, $p<0,05$), а також прямий зв'язок помірної сили між ГК та тривалістю захворювання ($R=0,36$, $p<0,05$). Отримані результати дозволили стверджувати, що тривалість ХГС та активний перебіг гепатиту сприяє прогресуванню фіброзу печінки у даного контингенту хворих.

Аналіз величин досліджуваних показників фіброзу залежно від генотипу вірусу показав, що у дітей з 1 генотипом вірусу гепатиту С мала місце тенденція до більш високих показників ГК в сироватці крові у дітей, ніж з 2 і 3 генотипом - 32,5 (23,4-44,2) нг/мл та 17,8 (14,5-25,4) нг/мл відповідно, $p>0,05$. Також в групі з 1 генотипом майже в 2 рази вища кількість дітей, які мали ГК ≥ 40 нг/мл, порівняно з групою дітей з 2 і 3 генотипом – 29,5 % та 15 % відповідно, $p>0,05$. У дітей з 1 генотипом HCV при природньому перебігу захворювання (не отримували ПВТ) фіброзні зміни в печінці більш виразні як за даними серологічних маркерів фіброзу, так і за морфологічними даними, ніж у дітей з 2 і 3 генотипом HCV. Встановлено, що в підгрупі дітей з 1 генотипом, яким не проводилась ПВТ, частка дітей, що мають показник ГК ≥ 40 нг/мл вірогідно вища, ніж в підгрупі дітей з 2-3 генотипом (50 % проти 12,5 %, критерій Фішера $p=0,035$). Характерно, що 50 % хворих цієї групи дітей з 1 генотипом мали фіброз \geq F2, а в групі дітей з 2-3 генотипом таку стадію

фіброзу діагностовано лише у 12,5 % дітей, $p=0,035$ (точний критерій Фішера); (OR 7,0; 95 % CI 1,28-38,36). За нашими даними, при природному перебігу ХГС 1 генотип вірусу є більш несприятливим в плані прогресування гепатиту, ніж 2 та 3 генотипи.

У хворих на ХГС дітей, у яких мала місце онкогематологічна патологія, показники фіброзу (APRI, ГК) були дещо вищими, ніж в групі без цієї патології, однак без достовірної відмінності.

У дітей з ХГВ досліджувані показники фіброзу - кількість ГК, TGF- β_1 та індекс APRI, як і у хворих з ХГС, були вірогідно вищі, ніж в контрольній групі ($p<0,005$).

Аналіз досліджуваних прямих та непрямих маркерів фіброзу у дітей хворих на ХГВ залежно від фази інфекційного процесу показав, що діти, які знаходились в імунотолерантній фазі мали найнижчі показники TGF- β_1 та ГК в сироватці крові порівняно з пацієнтами з інших груп, відсутній фіброз в печінці (F0) за даними Фібро Тесту. У дітей в імуноактивній фазі, порівняно з групою дітей в імунотолерантній, достовірно підвищені в сироватці крові показники ГК - 36,2 (23,8-79,6) нг/мл та 18,1 (13,7-25,4) нг/мл відповідно, $p<0,05$ та TGF- β_1 - 13,3 (9,1-21,7) нг/мл проти 6,2 (4,8-6,7) нг/мл відповідно, $p<0,05$. Стадію фіброзу $\geq F2$ по METAVIR діагностовано у 38,2 % дітей в імуноактивній фазі, при цьому середня тривалість хвороби у них не відрізнялась від групи дітей з фіброзом $< F2$ - 5 (4-10) та 5 (4-10) років відповідно, $p>0,05$. Хворі в фазі імунного контролю мали достовірно нижчу концентрацію ГК в сироватці крові порівняно з групою дітей в імуноактивній фазі - 25 (19,2-32,1) нг/мл та 36,2 (23,8-79,6) нг/мл, відповідно, $p<0,05$. Незважаючи на відсутність достовірної різниці, концентрація TGF- β_1 в сироватці крові також була нижчою у дітей в фазі імунного контролю, ніж у дітей в імуноактивній - 11,5 (7,3-4,2) нг/мл та 13,3 (9,1-21,7) нг/мл відповідно, $p>0,05$. Отримані дані свідчать про те, що у дітей з сероконверсією HBeAg сповільнюються темпи прогресування ХГВ, на що вказують показники

серологічних маркерів фіброзу. Найбільш несприятливим в плані прогресування ХГВ є HBeAg-негативний гепатит, що підтверджується наявністю у 85,7 % дітей фіброзу \geq F2 по METAVIR та найвищих показників ГК 163 (29,8-248,0) та TGF- β_1 24,6 (21,7-29,6) в сироватці крові, які достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись від аналогічних показників в інших групах хворих. Отримані нами дані співпадають з даними літератури [56, 60-63, 138], які свідчать, що у хворих в імунотолерантній фазі ХГВ не спостерігається прогресування гепатиту, такі діти мають нормальні показники АЛТ в сироватці крові та низькі показники серологічних маркерів фіброзу. Ми встановили відмінність між досліджуваними показниками фіброзу між групою здорових дітей та хворих дітей з ХГВ в імунотолерантній фазі. Так у хворих на ХГВ знайдена достовірна різниця з контрольною групою величини TGF- β_1 (6,2 (4,8-6,7) нг/мл проти 3,0 (1,9-4,2) нг/мл, $p < 0,05$) і індексу APRI (0,4 (0,34-0,52) нг/мл і 0,24 (0,23-0,4) нг/мл відповідно, $p < 0,05$). Враховуючи невелику кількість хворих в імунотолерантній фазі, для остаточного висновку необхідно проведення подальших досліджень.

За результатами проведеного кореляційного аналізу Спірмена у дітей з ХГВ встановлено, що показники фіброзу (ГК, TGF- β_1 , індекс APRI) між собою мають прямі кореляційні зв'язки помірної сили. Встановлено пряму кореляцію між величинами ГК, TGF- β_1 , індексом APRI та АЛТ ($R = 0,54$, $R = 0,41$, $R = 0,62$ відповідно, $p < 0,01$), що свідчить про пряму залежність процесів фіброгенезу в печінці від активності гепатиту. Не встановлено зв'язку досліджуваних показників фіброзу з віком дитини, вірусним навантаженням та тривалістю захворювання. На нашу думку, це може бути пов'язано з тим, що в групу обстежених дітей включені діти, які в анамнезі отримували противірусне лікування, так і діти, які не отримували ПВТ.

Ми провели порівняльний аналіз показників фіброзу залежно від тривалості захворювання між групою хворих, яким проведена ПВТ та групою дітей, які не отримували ПВТ. Діти, які не отримували лікування ($n = 8$) з

тривалістю захворювання більше 5 років мали вищі показники сироваткових маркерів фіброзу, ніж діти, яким проведено ПВТ. Так в групі дітей без ПВТ концентрація ГК в сироватці крові становила 63,9 (20,6-135,4) нг/мл, а в групі дітей, яким раніше проведена ПВТ з такою ж тривалістю захворювання - 25,0 (20,1-32,7) нг/мл, $p < 0,05$. Концентрація TGF- β_1 в сироватці крові у хворих, які не отримували ПВТ також була вищою - 20,1 (13,7-27,9) нг/мл порівняно з хворими, які отримували ПВТ - 10,4 (6,5-17,8) нг/мл, $p > 0,05$. Відсутність вірогідної різниці між групами ймовірно зумовлена невеликою кількістю дітей в групах. Необхідно зазначити, що підтверджений морфологічно або Фібро Тестом виразний фіброз ($\geq F2$) мали 62,5 % дітей без ПВТ з тривалістю захворювання більше 5 років, в групі дітей, яким проведено ПВТ з аналогічним терміном захворювання фіброз мали лише 18,6 %, критерій Фішера – 0,06; $p > 0,05$.

В групі дітей з ХГВ (21,4 %), які в анамнезі мали онкогематологічну патологію не встановлено вірогідної різниці в показниках досліджуваних маркерів фіброзу порівняно з хворими без супутньої онкогематологічної патології. Кореляційний аналіз Спірмена проведений у цієї групи хворих показав сильний зв'язок між рівнем АЛТ та індексом APRI, TGF- β_1 , ГК ($R=0,76$, $R=0,51$, $R=0,68$, $p < 0,05$), що свідчить про залежність процесів фіброгенезу від активності патологічного процесу в печінці.

Отже, ХГВ у дітей характеризується активним фіброгенезом, а активний перебіг гепатиту сприяє у них прогресуванню фіброзу в печінці. HBeAg-негативний гепатит є найбільш несприятливим в плані прогресування ХГВ. В фазі імунного контролю процеси фіброзу в печінці сповільнюються. Проведення ПВТ призводить до сповільнення фіброзного процесу в печінці.

Для встановлення впливу генетичних факторів на фіброгенез в печінці ми провели методом ПЛР у 61 хворого на ХГС та 66 дітей з ХГВ молекулярно-генетичне дослідження генотипів ПНП в локусах rs8099917 і rs12979860 гену

ІЛ-28В. При поліморфізмі rs12979860 ІЛ-28В виділяли генотипи СС, СТ і ТТ, при поліморфізмі rs8099917 ІЛ 28В - ТТ, ТГ і GG.

За результатами молекулярно-генетичного дослідження встановлено, що більшість дітей з ХГС мали генотип СТ за локусом rs12979860 гену ІЛ-28В (54,1 %) та генотип ТТ за локусом rs8099917 (59 %). Серед усіх пацієнтів з генотипом СС (їх частина складає 30 %) за локусом rs12979860 гену ІЛ-28В 100 % мали генотип ТТ за локусом rs8099917, що співпадає з даними літератури [43]. Комбінація алельних пар ТГ за локусом rs8099917 гену ІЛ-28В та СТ за локусом rs12979860 також співпадають у 100% за частотою сполучень; комбінація СТ за локусом rs12979860 гену ІЛ-28В та ТТ за локусом rs8099917 співпадають у половині випадків. Не виявлено хворих зі сполученням пар СС-ТГ, СС-GG, СТ-GG.

Аналіз клінічної симптоматики залежно від варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В не виявив вірогідної відмінності клінічних проявів гепатиту. Взаємозв'язку генотипу вірусу з варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В не встановлено. Нами встановлено, що при генотипах СТ/ТТ у локусі rs12979860 гену ІЛ-28В превалує низьке вірусне навантаження ($\chi^2=6,95$, $p<0,05$).

При аналізі активності у дітей з ХГС залежно від варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В за локусом rs12979860 між парами алелей СС, СТ та ТТ і алелями ТТ, ТГ, GG rs8099917 та генотипу вірусу достовірної різниці не встановлено. Однак, варто зазначити, що при генотипах СС і СТ у локусі rs12979860 та ТТ, ТГ/GG у локусі rs8099917 гену ІЛ-28В є тенденція до зростання частоти активних форм гепатиту над неактивними.

Встановлено, що діти з варіантом поліморфізму СС (rs12979860) мають найнижчі показники кількості ГК та TGF- β_1 порівняно з групами дітей з варіантами поліморфізму СТ (rs12979860) та ТТ (rs12979860). Між групами дітей з СС (rs12979860) та ТТ (rs12979860) поліморфізмом встановлена статистично значима ($p<0,05$) різниця концентрації ГК та TGF- β_1 . Кількість дітей з стадією фіброзу \geq F2 по METAVIR в групі з СС поліморфізмом є

меншою (11,1 %) порівняно з групою з ТТ поліморфізмом (rs12979860) (50 %), ($F=0.062$; $p<0,05$) та СТ (rs12979860) - (39,4 %), ($F=0.053$; $p<0,05$).

За нашими даними, в групі дітей з варіантом поліморфізму ТТ (rs12979860) лише 20 % дітей мали рівень ГК < 32 нг/мл та жодна дитина не мала рівень $\text{TGF-}\beta_1 < 9,5$ нг/мл, що вказує на те, що переважна кількість дітей з ХГС та даним варіантом поліморфізму мають фіброзні зміни в печінці. Ці данні співпадають з дослідженнями у дорослих, де наявність алелі Т (rs12979860) впливає на тяжкість фіброзу печінки [48, 117]. Більшість дітей в групі ТТ (60,0 %) мали кількість ГК в сироватці крові більше 50 нг/мл, в групі СС дітей з таким показником ГК не було, ($F=0.0006$; $p<0,05$). У 50,0 % дітей з варіантом поліморфізму ТТ (rs12979860) концентрація $\text{TGF-}\beta_1$ в сироватці крові становила більше 14,6 нг/мл, а в групі з СС поліморфізмом лише 1 (5,5 %) дитина мала рівень $\text{TGF-}\beta_1$ в сироватці крові більше 14,6 нг/мл ($F=0.0126$; $p<0,05$).

Група дітей з варіантом поліморфізму СТ (rs12979860) гену ІЛ-28В була найбільш чисельною ($n=33$) серед всіх обстежених хворих. За даними літератури, цей варіант поліморфізму також є несприятливим щодо прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС [48, 117]. За нашими даними, кількість дітей з цим генотипом та показниками ГК в сироватці крові $\geq 32,6$ нг/мл та $\text{TGF-}\beta_1 \geq 14,6$ нг/мл достовірно вища, ніж з сприятливим генотипом СС ($p<0,05$). Про це свідчить і встановлена у 13 (39,4 %) цих хворих стадія фіброзу печінки $\geq \text{F2}$.

Аналіз показників фіброзу у дітей з ХГС та варіантами поліморфізму ТТ та TG/GG за локусом rs8099917 показав, що діти, у яких присутній варіант ТТ мають більш сприятливий перебіг ХГС, ніж діти з варіантами поліморфізму TG/GG. Кількість ГК в сироватці крові > 50 нг/мл мали 13,9 % дітей в групі з ТТ поліморфізмом (rs8099917) та 36,0 % в групі з TG/GG (rs8099917), ($F=0.063$; $p<0,05$). За кількістю $\text{TGF-}\beta_1$ в сироватці крові між групами ТТ (rs8099917) та TG/GG (rs8099917) поліморфізмами статистичних відмінностей

не встановлено. Фіброз печінки $\geq F2$ мали 19,4 % дітей з поліморфізмом TT (rs8099917) та 44,0 % з TG/GG (rs8099917), ($\chi^2=4,3$; $p<0,05$). Отже несприятливими варіантами поліморфізму є TT (rs12979860), CT (rs12979860) та TG/GG (rs8099917). Діти з варіантом поліморфізму CC (rs12979860) та TT (rs8099917) при інших рівних умовах мають менші прояви фіброзу печінки.

Ми провели аналіз показників фіброзу у дітей з ХГС при поєднанні варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В за локусами rs12979860 та rs8099917. Достовірної різниці досліджуваних показників фіброзу з різним поєднанням варіантів поліморфізму не встановлено. Це дозволило зробити висновок, що для встановлення ризику прогресування ХГС достатнім може бути визначення варіантів поліморфізму в локусі rs12979860 гену ІЛ-28В.

Аналізуючи особливості перебігу ХГС у дітей з онкогематологічною патологією (18 %) ми не встановили достовірної різниці в представленості основних клінічних та біохімічних синдромів гепатиту залежно від варіанту поліморфізму. За нашими даними, у дітей з ХГС та супутньою онкогематологічною патологією, досліджувані показники фіброзу мали тенденцію до підвищення порівняно з хворими без такої патології при всіх генотипах, але без статистичної різниці. Тільки при генотипі СТ/ТТ (rs12979860) рівень ГК був вірогідно вищим у хворих з онкогематологічною патологією, ніж без неї ($p<0,05$).

За нашими даними, половина дітей хворих на ХГВ мали генотип CC за локусом rs12979860 гену ІЛ-28В (50 %) (в порівнянні з хворими на ХГС, $\chi^2=5,53$, $p<0,05$), СТ - 44 %, а ТТ генотип був виявлений лише у 6 % обстежених. Генотип ТТ за локусом rs8099917 зустрічався в 65 %, TG - 30 %, GG - 5%. Серед усіх пацієнтів з генотипом CC за локусом rs12979860 гену ІЛ-28В 100 % мали генотип ТТ за локусом rs8099917, що співпадає з даними літератури [43]. Комбінація алельних пар СТ за локусом rs12979860 гену ІЛ-28В та TG за локусом rs8099917 за частотою сполучень на другому місці (62 %), далі - комбінація СТ за локусом rs12979860 гену ІЛ-28В та ТТ за локусом

rs8099917 (38 %), TT за локусом rs12979860 та TG за локусом rs8099917 мала місце у 75 %. Враховуючи невелику кількість дітей з поліморфізмом TT (rs12979860), ці діти були об'єднані з групою дітей з варіантом поліморфізму CT (rs12979860), а діти з варіантом поліморфізму GG (rs8099917) з групою дітей з варіантом поліморфізму TG (rs8099917).

Для встановлення впливу різних варіантів поліморфізму гену IL-28B на перебіг ХГВ у дітей ми провели аналіз залежно від фази ХГВ. За результатами дослідження встановлено, що представленість генотипів CC та CT/TT за локусом rs12979860 в групах дітей з імуноактивним гепатитом та в фазі імунного контролю практично однакова, в той час як в групі дітей з HBeAg негативним гепатитом більшість (71,4 %) мали генотип CT/TT. Щодо генотипів TT та TG/GG за локусом rs8099917 більшість дітей мали генотип TT у всіх групах, $p > 0,05$.

В зв'язку з малочисельною групою дітей з HBeAg негативним гепатитом (7 дітей) для подальшого аналізу вони були об'єднані з групою дітей в імуноактивній фазі. Ми не виявили значимих відмінностей в перебігу ХГВ у обстежених дітей з різними варіантами поліморфізму гену IL-28B.

Аналіз фіброзних змін в печінці у дітей з ХГВ за досліджуваними маркерами фіброзу залежно від варіантів поліморфізму гену IL-28B показав відсутність достовірної відмінності в концентрації ГК в сироватці крові у хворих з активним перебігом гепатиту з різними варіантами поліморфізму гену IL-28B за локусами rs12979860 та rs8099917. В той час як діти з варіантом поліморфізму CC (rs12979860) мали достовірно нижчі показники TGF- β_1 - 14,5 (9,1-21,7) нг/мл, порівняно з групою дітей з варіантом поліморфізму CT (rs12979860) - 18,6 (12,5-27,3) нг/мл, $p < 0,05$. За нашими даними, відсоток дітей з варіантом поліморфізму CC (rs12979860), які мають показник TGF- $\beta_1 > 16,9$ нг/мл (критерій виразного фіброзу, Se - 81,3 %; Sp - 90 %) вірогідно нижчий, ніж в групі дітей з варіантом поліморфізму CT/TT (rs12979860) - 26,3 % та 61,9 % відповідно (χ^2 з поправкою Йейтса - 5,1; $p < 0,05$). В групі дітей з варіантом

поліморфізму ТТ (rs8099917) виявлено нижчі показники $\text{TGF-}\beta_1$ в сироватці крові, ніж у дітей з варіантами TG/GG (rs8099917) - 14,0 (9,1-24,3) нг/мл і 18,2 (12,7-26,6) нг/мл відповідно, однак без вірогідної різниці, $p>0,05$.

У дітей з варіантами поліморфізму СТ/ТТ (rs12979860) та TG/GG частіше (52,4 % і 46,2 % відповідно) діагностовано виразний фіброз, ніж у дітей з варіантом СС (rs12979860) - 36,8 % та ТТ (rs8099917) - 25,9 %, однак без вірогідної різниці, $p>0,05$. Отримані дані свідчать, що хворі з ХГВ в імунноактивній фазі та в фазі уникнення імунної відповіді з варіантом поліморфізму СС (rs12979860) та ТТ (rs8099917) мають тенденцію до більш сприятливого в плані прогресування фіброзу перебігу ХГВ, ніж діти з варіантами поліморфізму СТ/ТТ (rs12979860) і TG/GG (rs8099917). Діти з ХГВ в фазі імунного контролю не мали достовірних відмінностей за показниками фіброзу печінки залежно від варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В, однак, слід відзначити, що діти з варіантом поліморфізму СТ/ТТ (rs12979860) мають дещо вищі показники в сироватці крові ГК - 28,9 (19,2-34,6) нг/мл та $\text{TGF-}\beta_1$ - 11,7 (9,5-15,5) нг/мл, ніж діти з варіантом СС (rs12979860) - 22,1 (18,0-29,1) нг/мл і 8,6 (6,5-13,3) нг/мл, відповідно, $p>0,05$.

В групі дітей з онкогематологічною патологією (21,2 %, $n=14$) переважали варіанти поліморфізму гену ІЛ-28В (rs12979860) СС та ТТ (rs8099917) - 64% , СТ/ТТ та TG - 36 %. Відмінностей в перебігу ХГВ у цих дітей залежно від варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В ми не знайшли.

Таким чином, діти з ХГВ та варіантами поліморфізму СС (rs12979860) та ТТ (rs8099917) гену ІЛ-28В мають більш сприятливий перебіг гепатиту з повільнішим прогресуванням фіброзу. У дітей з HBeAg-негативним гепатитом та більш значними фіброзними змінами в печінці, за нашими даними, частіше (71,4%) виявляються несприятливі варіанти поліморфізму СТ/ТТ (rs12979860) гену ІЛ-28В ($p>0,05$).

В виконаній роботі методом ROC аналізу ми визначили кількісні

якості діагностичних маркерів виразного фіброзу печінки (стадія фіброзу \geq F2 по METAVIR), а проведений всебічний математичний аналіз діагностичної ефективності встановлених маркерів виразного фіброзу печінки методом розрахунку показників чутливості, специфічності, позитивної та негативної прогностичної цінності тестів, відношення правдоподібності (негативне та позитивне), точність, а також розрахунок передтестової та післятестової ймовірності захворювання, дозволив підтвердити їх високу діагностичну ефективність в діагностиці виразного фіброзу у дітей з ХГС та ХГВ.

Так у дітей з ХГС діагностичними критеріями виразного фіброзу є: $\text{TGF}\beta_1 \geq 14,6$ нг/мл (Se - 73 %, Sp - 93 %; PV «+» - 84,5%; PV «-» - 86,8 %; LR «+» - 10,4; LR «-» - 0,3; точність - 86,1 %), $\text{ГК} \geq 32,6$ нг/мл (Se - 95,5 %, Sp - 77 %; PV «+» - 68,5 %; PV «-» - 97,0 %; LR «+» - 4,15; LR «-» - 0,06; точність - 83,4 %) та індекс APRI $\geq 0,8$ (Se - 45,5 %, Sp - 85 %; PV «+» - 61,4%; PV «-» - 74,8 %; LR «+» - 3,0; LR «-» - 0,6; точність - 71,4 %).

У дітей з ХГВ діагностичними критеріями виразного фіброзу є: $\text{TGF}\beta_1 \geq 16,9$ нг/мл (Se - 81 %, Sp - 90 %; PV «+» - 82,7%; PV «-» - 88,9 %; LR «+» - 8,1; LR «-» - 0,2; точність - 86,7 %), $\text{ГК} \geq 34,4$ нг/мл (Se - 92 %, Sp - 99,5 %; PV «+» - 99,1%; PV «-» - 95,5 %; LR «+» - 184,0; LR «-» - 0,08; точність - 96,7 %) та індекс APRI $\geq 0,8$ (Se - 71 %, Sp - 87 %; PV «+» - 76,3 %; PV «-» - 83,6 %; LR «+» - 5,5; LR «-» - 0,3; точність - 81,1 %).

Сьогодні актуальними залишаються питання подальшого пошуку та вивчення предикторів несприятливого перебігу ХГС та ХГВ у дітей, які дозволять не тільки прогнозувати перебіг захворювання, але й вдосконалити індивідуальний графік спостереження для кожного пацієнта. Оцінка впливу несприятливих факторів проводилась методом розрахунку відносного ризику та відношення шансів для показників, які мали достатньо високу специфічність та чутливість.

З цією метою у дітей з ХГС були проаналізовані всі лабораторні тести, які використовуються при скринінговому обстеженні хворих, фактори вірусу

(генотип вірусу, вірусне навантаження) та хазяїна (поліморфізм гену ІЛ-28В, вік, тривалість захворювання, шлях інфікування, онкологічні захворювання в анамнезі, сироваткові маркери фіброзу ($\text{TGF-}\beta_1$, ГК), індекс APRI). За результатами проведеного аналізу виділено 4 прогностичні фактори, які мають клінічно суттєвий зв'язок з прогресуючим перебігом ХГС: 1 генотип вірусу, генотип СТ rs12979860 гену ІЛ-28В, концентрація в сироватці крові $\text{TGF-}\beta_1 \geq 14,6$ нг/мл та $\text{ГК} \geq 32,6$ нг/мл. Наявність 1 генотипу вірусу HCV підвищує ризик прогресуючого перебігу ХГС в 4 рази у дітей, які не отримували терапію ($\text{OR}=4,3$; 95 % CI 0,96-19,6; $\text{RR}=1,7$; 95 % CI 1,03-2,9; Se 50 %, Sp 80 %); наявність несприятливого генотипу СТ rs12979860 гену ІЛ-28В збільшує ризик несприятливого перебігу захворювання в 14 разів ($\text{OR}=14,0$; 95 % CI 1,6-123,9; $\text{RR}=1,9$; 95 % CI 1,2-2,8; Se 52 %, Sp 92 %); концентрація $\text{TGF-}\beta_1$ в сироватці крові $\geq 14,6$ нг/мл підвищує ризик прогресуючого перебігу в 32 рази ($\text{OR}=32,0$; 95 % CI 7,1-144,3; $\text{RR}=9,5$; 95 % CI 3,1-28,9; Se 84 %, Sp 86 %), а рівень ГК в сироватці крові $\geq 32,6$ нг/мл збільшує ризик прогресуючого перебігу ХГС в 53 рази ($\text{OR}=53,5$; 95 % CI 6,4-447,1; $\text{RR}=3,4$; 95 % CI 2,0-5,6; Se 70 %, Sp 97 %).

Для визначення факторів, які можуть свідчити про ризик прогресуючого перебігу ХГВ у дітей, були включені всі лабораторні тести, які використовуються при скринінговому обстеженні дітей з ХГВ (загальний білірубін, АЛТ, АСТ, тимолова проба, загальний білок, альбумін, γ -глобулін, ПТТ), фактори вірусу (вірусне навантаження, HBeAg статус) та хазяїна (поліморфізм гену ІЛ-28В, вік, тривалість захворювання, шлях інфікування, онкологічні захворювання в анамнезі, сироваткові маркери фіброзу ($\text{TGF-}\beta_1$, ГК), індекс APRI). За результатами проведеного аналізу виділено 5 предикторів, які мають суттєвий клінічний зв'язок з прогресуючим перебігом ХГВ: HBeAg негативний гепатит, тривалість ХГВ > 5 років, індекс APRI > 0,8, $\text{TGF-}\beta_1 \geq 16,9$ нг/мл, $\text{ГК} \geq 32,6$ нг/мл.

Встановлено, що наявність HBeAg негативного гепатиту підвищує ризик прогресуючого перебігу ХГВ в 14 разів (OR 14,1; 95 % CI 1,6-126,4; RR=10,7; 95% CI 1,4-83,5; Se 85 %, Sp 70 %); тривалість ХГВ > 5 років у дітей, які не отримували ПВТ збільшує ризик прогресуючого перебігу ХГВ майже в 9 разів (OR 8,9; 95 % CI 1,3-58,8; RR=4,0; 95% CI 1,2-12,7; Se 63 %, Sp 84 %); значення індексу APRI > 0,8 підвищує ризик прогресуючого перебігу ХГВ в 13 разів (OR 13,3; 95% CI 3,9-46,1; RR=4,8 95% CI 2,2-10,4; Se 73 %, Sp 83 %); також, як і при ХГС, у хворих на ХГВ серологічні маркери фіброзу - концентрація $TGF-\beta_1 \geq 16,9$ нг/мл та $GK \geq 32,6$ нг/мл можуть бути використані в якості критеріїв прогностично несприятливого перебігу ХГВ, які підвищують ризики в 16,5 (OR 16,5; 95% CI 4,5-59,8; RR=5,7; 95% CI 2,4-13,5; Se 76 %, Sp 84 %) та 37,3 рази (OR 37,3; 95% CI 7,3-190,2; RR=4,2; 95% CI 2,3-7,5; Se 70 %, Sp 94 %) відповідно.

Встановлені нами предиктори прогресуючого перебігу ХГС та ХГВ у дітей та діагностичні (не морфологічні) критерії виразного фіброзу печінки стали підґрунтям для розробки алгоритму діагностичних заходів для визначення стадії гепатиту та тактики ведення хворого.

ВИСНОВКИ

1. Хронічні вірусні гепатити В та С є важливою медико-соціальною проблемою в зв'язку з їх значною розповсюдженістю та здатністю призводити до тяжких наслідків – цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Темпи прогресування фіброзу печінки є індивідуальними і визначаються як факторами хазяїна, так і факторами вірусу. У частини дітей та підлітків вже в дитячому віці формується цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома. Саме тому, рання діагностика прогресування фіброзу печінки у дітей хворих на хронічні вірусні гепатити В та С дозволить своєчасно розпочати протівірусне лікування та знизити частоту формування тяжких ускладнень.

2. ХГС у дітей в 37,1% випадків характеризується безсимптомним перебігом з нормальними показниками трансаміназ. З збільшенням тривалості ХГС більше 5-10 років частота клінічних проявів (диспепсичний синдром, гепато- та спленомегалія, малі печінкові знаки) вірогідно зростає. Хворі з високим вірусним навантаженням мають більш активний перебіг ХГС (81 % проти 52 %, $p<0,05$). В імунотолерантній фазі ХГВ знаходяться переважно діти дошкільного та молодшого шкільного віку (7,0 (5-9)) порівняно з фазою імунного контролю (14 (10-17)), $p<0,05$. HBeAg-негативний гепатит формується у дітей з тривалим перебігом гепатиту (середня тривалість хвороби 10 (7-15) років порівняно з 6 (4-10) у хворих в імуноактивній фазі, $p<0,05$). У дітей в імуноактивній фазі та фазі уникнення імунної відповіді гепатит перебігає переважно з низькою та мінімальною активністю.

3. ХГС та ХГВ у дітей характеризуються активним фіброгенезом, про що свідчить достовірне підвищення в сироватці крові у обстежених хворих, порівняно з групою здорових дітей, концентрації гіалуронової кислоти, трансформуючого фактору росту β_1 та величини індексу APRI ($p<0,05$ для всіх показників).

У дітей з ХГС процеси фіброзу в печінці залежать від генотипу вірусу (стадія фіброзу \geq F2 по METAVIR у 50 % при 1 генотипі та у 12,5 % - з 2-3 генотипом, $p=0,035$) та тривалості захворювання (коефіцієнт кореляції Спірмена між ГК і тривалістю хвороби $R=0,36$, $p<0,05$).

У дітей з ХГВ фіброгенез в печінці залежить від активності гепатиту (в імуноактивній фазі та при HBeAg-негативному гепатиті вірогідно підвищенні ГК та TGF- β_1 порівняно з фазою імунного контролю та імунотолерантною фазою, $p<0,05$). Найбільш несприятливим в прогресуванні ХГВ є HBeAg-негативний гепатит (стадія фіброзу \geq F2 у 85,7 %, максимальні показники ГК 163 (29,8-248,0) й TGF- β_1 24,6 (21,7-29,6) порівняно з іншими фазами ХГВ, $p<0,05$).

4. У хворих на ХГС сприятливий генотип CC (rs12979860) гену ІЛ-28В зустрічається у 30 % хворих, а сприятливий TT генотип (rs8099917) ІЛ-28В – у 59 %. У дітей з ХГВ в 50 % встановлено сприятливі генотипи CC гену ІЛ-28В (rs12979860) (різниця достовірна порівняно з хворими на ХГС, $\chi^2=5,53$, $p<0,05$) та у 65 % обстежених - генотип TT (rs8099917).

5. У дітей з ХГС та ХГВ не встановлено відмінностей в клінічному перебігу хвороби залежно від варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В.

У хворих на ХГС несприятливими в плані прогресування фіброзу є генотип TT й CT (rs12979860) та TG/GG (rs8099917) гену ІЛ-28В (ГК > 50 нг/мл – 0 з генотипом CC, 24,2 % - з CT та 60 % - з TT (rs12979860) порівняно з CC, $p<0,05$; TGF- β_1 $> 21,4$ нг/мл визначено лише у 24,2 % дітей з CT генотипом та 20 % - з TT порівняно з CC, $p<0,05$; стадія фіброзу $> F2$ – у 11 % дітей з генотипом CC, 39,4 % - з CT та 50 % - з генотипом TT (rs12979860) гену ІЛ-28В, $p<0,05$, а також 44,0 % з генотипами TG/GG порівняно з 19,4 % генотипу TT (rs8099917), $p<0,05$).

У дітей з ХГВ з генотипами CT/TT, порівняно з генотипом CC (rs12979860) гену ІЛ-28В, лише в імуноактивній фазі та фазі уникнення

імунної відповіді встановлено більш активний фіброгенез (концентрація TGF- β_1 18,6 (12,5-27,7) та 14,5 (9,5-21,4) відповідно, $p < 0,05$).

6. Предикторами прогресуючого перебігу хронічного гепатиту C є: 1 генотип вірусу (OR=4,3; 95% CI 0,96-19,6; RR=1,7; 95% CI 1,03-2,9; Se 50 %, Sp 80 %); генотип CT rs12979860 гену IL-28B (OR=14,0; 95% CI 1,6-123,9; RR=1,9; 95% CI 1,2-2,8; Se 52 %, Sp 92 %); TGF- $\beta_1 \geq 14,6$ нг/мл (OR=32,0; 95% CI 7,1-144,3; RR=9,5; 95% CI 3,1-28,9; Se 84 %, Sp 86 %); ГК $\geq 32,6$ нг/мл (OR=53,5; 95% CI 6,4-447,1; RR=3,4; 95% CI 2,0-5,6; Se 70 %, Sp 97 %).

Предикторами прогресуючого перебігу хронічного гепатиту B є: HBeAg-негативний гепатит (OR=14,1; 95% CI 1,6-126,4; RR=10,7; 95% CI 1,4-83,5; Se 85 %, Sp 70 %); тривалість ХГВ > 5 років (OR=8,9; 95% CI 1,3-58,8; RR=4,0; 95% CI 1,2-12,7; Se 63 %, Sp 84 %); індекс APRI $> 0,8$ (OR=13,3; 95% CI 3,9-46,1; RR=4,8; 95% CI 2,2-10,4; Se 73 %, Sp 83 %); TGF- $\beta_1 \geq 16,9$ нг/мл (OR=16,5; 95% CI 4,5-59,8; RR=5,7; 95% CI 2,4-13,5; Se 76 %, Sp 84 %); ГК $\geq 32,6$ нг/мл (OR=37,3; 95% CI 7,3-190,2; RR=4,2; 95% CI 2,3-7,5; Se 70 %, Sp 94 %).

7. Діагностичними критеріями виразного фіброзу ($\geq F2$ по METAVIR) у дітей з ХГС є: TGF- $\beta_1 \geq 14,6$ нг/мл (Se 73 %, Sp 93 %; PV «+» - 84,5 %; PV «-» - 86,8 %; LR «+» - 10,4; LR «-» - 0,3; точність 86,1 %), ГК $\geq 32,6$ нг/мл (Se 95,5 %, Sp 77 %; PV «+» - 68,5 %; PV «-» - 97,0 %; LR «+» - 4,15; LR «-» - 0,06; точність 83,4 %) та індекс APRI $\geq 0,8$ (Se 45,5 %, Sp 85 %; PV «+» - 61,4 %; PV «-» - 74,8 %; LR «+» - 3,0; LR «-» - 0,6; точність 71,4 %).

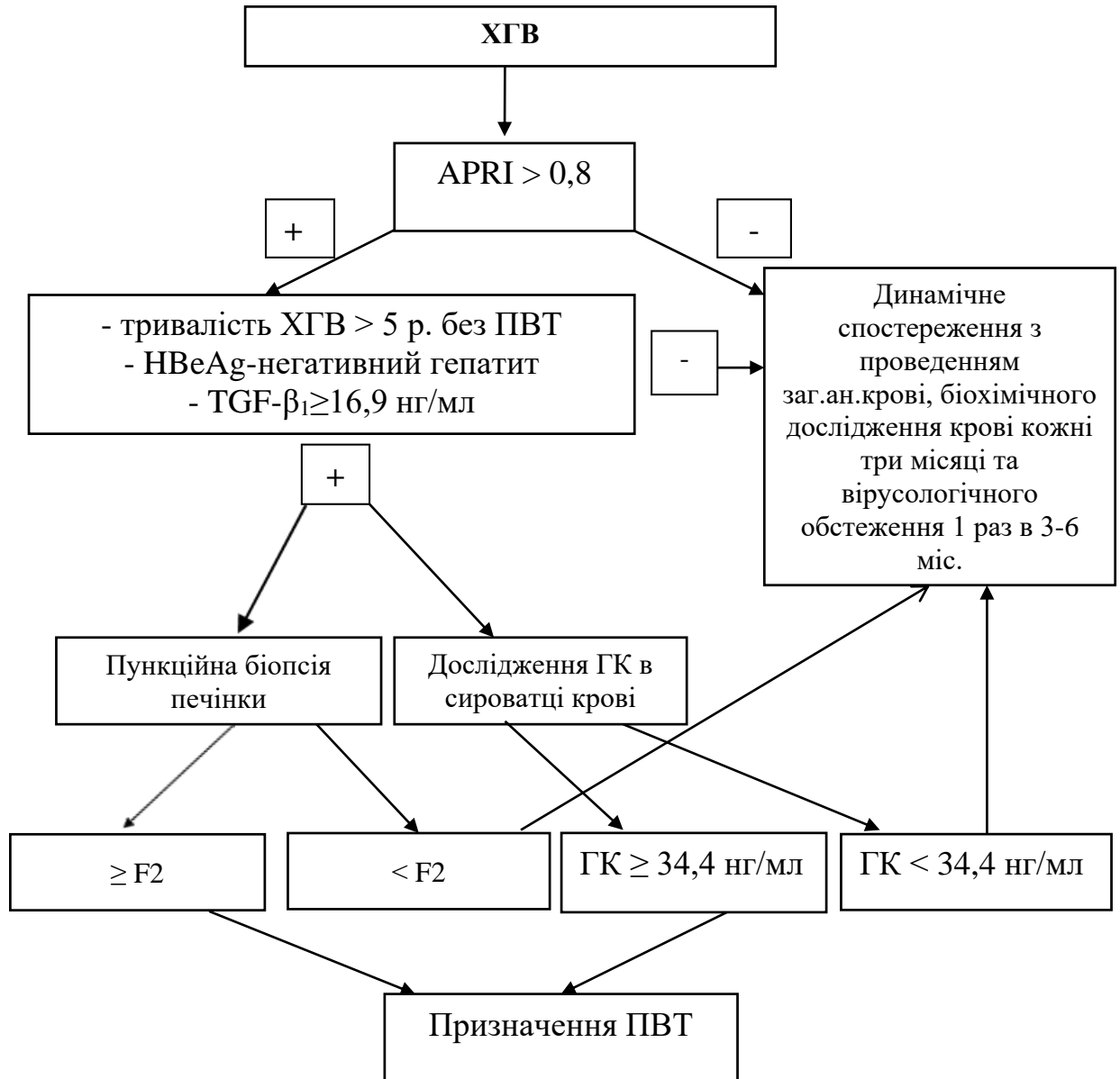
Діагностичними критеріями виразного фіброзу ($\geq F2$ по METAVIR) у дітей з ХГВ є: TGF- $\beta_1 \geq 16,9$ нг/мл (Se 81 %, Sp 90 %; PV «+» - 82,7 %; PV «-» - 88,9 %; LR «+» - 8,1; LR «-» - 0,2; точність 86,7 %), ГК $\geq 34,4$ нг/мл (Se 92 %, Sp 99,5 %; PV «+» - 99,1 %; PV «-» - 95,5 %; LR «+» - 184,0; LR «-» - 0,08; точність 96,7 %) та індекс APRI $\geq 0,8$ (Se 71 %, Sp 87 %; PV «+» - 76,3 %; PV «-» - 83,6 %; LR «+» - 5,5; LR «-» - 0,3; точність 81,1 %).

8. Розроблено алгоритми діагностичних заходів, які дозволяють без проведення пункційної біопсії у дітей з ХГС та В діагностувати виразний фіброз та визначитись з необхідністю призначення ПВТ.

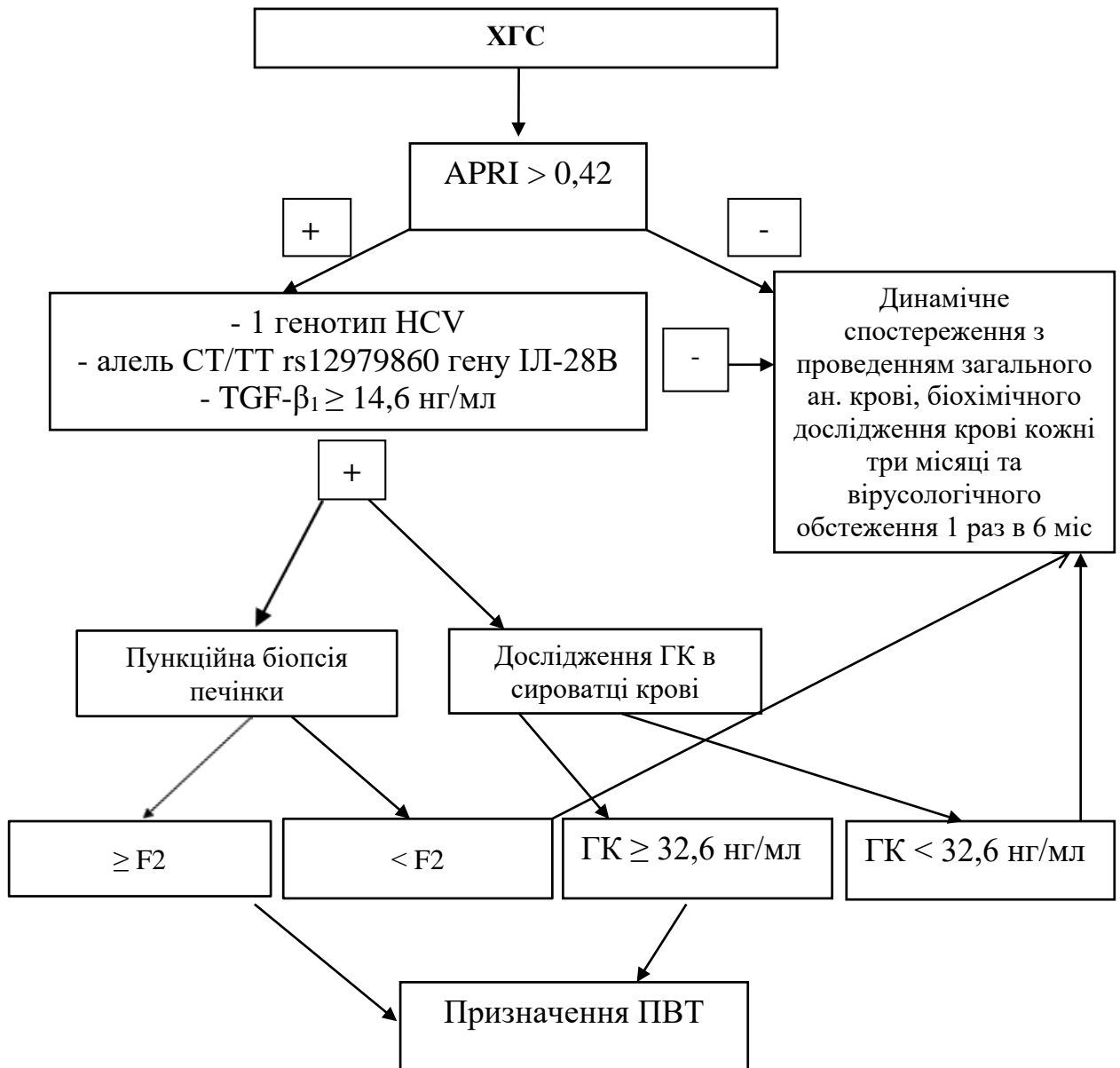
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для діагностики виразного фіброзу печінки ($\geq F2$ по METAVIR) у дітей з ХГВ можуть бути використані наступні критерії: показник індексу APRI $> 0,8$, ГК $\geq 34,4$ нг/мл, TGF- $\beta_1 \geq 16,9$ нг/мл.
2. Предикторами прогресуючого перебігу ХГВ у дітей є: HBeAg-негативний гепатит, тривалість хвороби більше 5 років, індекс APRI $> 0,8$, TGF- $\beta_1 \geq 16,9$ нг/мл, ГК $\geq 34,4$ нг/мл.
3. Для діагностики виразного фіброзу печінки ($\geq F2$ по METAVIR) у дітей з ХГС можуть бути використані наступні критерії: TGF $\beta_1 \geq 14,6$ нг/мл, ГК $\geq 32,6$ нг/мл та індекс APRI $> 0,42$.
4. Предикторами прогресуючого перебігу ХГС у дітей є: 1 генотип вірусу, генотип СТ rs12979860 гену ІЛ-28В, TGF- $\beta_1 \geq 14,6$ нг/мл, ГК $\geq 32,6$ нг/мл.

5. Алгоритм діагностики фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR та тактики ведення дітей з ХГВ



6. Алгоритм діагностики фіброзу печінки $\geq F2$ по METAVIR та тактики ведення дітей з ХГС



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Учайкин В. Ф. Вирусные гепатиты от А до TTV у детей / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, Т. В. Чередниченко. - М.: Новая волна, 2003. - 432 с.
2. Сучасний стан та перспективи лікування хронічних вірусних гепатитів у дітей / І. Л. Бабій, А. О. Зубкова, Н. О. Нікітіна [та ін.] // Вісник морської медицини. - 2001. - Т. 16, № 4. - С. 62-67.
3. Московская И. А. Болезни печени у детей / И. А. Московская; под ред. М.Я. Студеникина. - Тула: Гриф и К, 2007. - 536 с.
4. Зайцев И. А. Вирусный гепатит В в вопросах и ответах / И. А. Зайцев, А. А. Заплатная. - К.: ООО «Вольф», 2006. - 112 с.
5. Yapali S. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines / S. Yapali, N. Talaat, A. S. Lok // Clin Gastroenterol Hepatol. - 2014. - Vol. 12. - P. 16-26.
6. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase / C. K. Hui, N. Leung, S. T. Yuen [et al.] // Hepatology. - 2007. - Vol. 46. - P. 395-401.
7. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial / Goodman Z. D., Makhlof H. R, Liu L. [et al.] // Hepatology. - 2008. - Vol. 47. - 836-843.
8. Wirth S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C / S. Wirth // World J Gastroenterol. - 2012. - Vol. 18, № 2. - P. 99-104.
9. Строкова Т. В. Клинико-лабораторные проявления хронических вирусных гепатитов у детей в условиях комплексной терапии: автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Т. В. Строкова. - М., 2006. - 39 с.
10. Maureen M. Jonas. Children with hepatitis C / M. Jonas Maureen // Hepatology. - 2002. - Vol. 36. - P. 173-178.

11. Fibrosis Progression in Chronic Hepatitis C: Morphometric Image Analysis in the HALT-C Trial / Z. D. Goodman, A. M. Stoddard, H. L. Bonkovsky [et al.] // *Hepatology*. - 2009. - Vol. 50, № 6. - P. 1738-1749.
12. The Role of Serum Biomarkers in Predicting Fibrosis Progression in Pediatric and Adult Hepatitis C Virus Chronic Infection [Электронный ресурс] / P. Valva, P. Casciato, J. Carrasco [et al.] // *PLOS One*. - 2011. - Vol. 6, № 8. - Source: DOI: 10.1371/journal.pone.0023218.
13. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C / S. Boccato, R. Pistis, F. Noventa [et. al.] // *J Viral Hepat.* - 2006. - Vol. 13, № 5. - P. 297-302.
14. Role of a cirrhosis risk score for the early prediction of fibrosis progression in hepatitis C patients with minimal liver disease / E. Trepo, A. Potthoff, P. Pradat [et. al.] // *J. Hepatol.* - 2011. - Vol. 55, № 1. - P. 38-44.
15. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma / H. L. Chan, A. Y. Hui, M. L. Wong [et al.] *Gut*. - 2004. - Vol. 53. - P. 1494-1498.
16. Trepo C. Hepatitis B virus infection / C. Trepo, H. L. Chan, A. Lok // *Lancet*. - 2014. - Vol. 384. - P. 2053-2063.
17. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* - 2012. - Vol. 57, № 1. - P. 167-185.
18. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update / Y. F. Liaw, J. H. Kao, T. Piratvisuth [et al.] // *Hepatol Int.* - 2012. - Vol. 6. - P. 531-561.
19. Lok A. S. Chronic hepatitis B: update 2009 / A. S. Lok, B. J. McMahon // *Hepatology*. - 2009. - Vol. 50. - P. 661-662.
20. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg (+) chronic hepatitis than genotype C / C. T. Wai, C. J. Chu, V. Yussain [et al.] // *Hepatology*. - 2002. - Vol. 36. - P. 1425-1430.
21. Comparative study of genotype B and C hepatitis B virus-induced chronic hepatitis in relation to the basic core promoter and precore mutations / K.

Watanabe, T. Takahashi, S. Takahashi [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. - 2005. - Vol. 20, № 3. - P. 441-449.

22. Different natural courses of chronic hepatitis B with genotypes B and C after the fourth decade of life / T. Maeshiro, S. Arakaki, T. Watanabe [et al.] // World J Gastroenterol. - 2007. - Vol. 13, № 34. - P. 4560-4565.

23. Virological outcomes in patients infected chronically with hepatitis B virus genotype A in comparison with genotypes B and C / M. Kobayashi, N. Akuta, F. Suzuki [et al.] // J Med Virol. - 2006. - Vol. 78. - P. 60-67.

24. Chu C. M. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels of baseline / C. M. Chu, Y. F. Liaw // J Hepatol. - 2005. - Vol. 43. - P. 411-417.

25. High prevalence of significant histology in asymptomatic chronic hepatitis B patients with genotype C and high serum HBV DNA levels / J. Y. Park, Y. N. Park, D. Y. Kim [et al.] // J Viral Hepat. - 2008. - Vol. 15, № 8. - P. 615-621.

26. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B / B. K. Kim, P. A. Revill, S. H. Ahn // Antivir Ther. - 2011. - Vol. 16. - P. 1169-1186.

27. Factors predictive of significant hepatic fibrosis in adults with chronic hepatitis B and normal serum ALT / C. C. Wang, L. Y. Lim, H. Deubner [et al.] // J Clin Gastroenterol. - 2008. - Vol. 42, № 7. - P. 820-826.

28. Significant hepatic histopathology in chronic hepatitis B patients with serum ALT less than twice ULN and high HBV-DNA levels in Indonesia / C. R. Lesmana, R. A. Gani, I. Hasan [et al.] // J Dig Dis. - 2011. - Vol. 12, № 6. - P. 476-480.

29. Jonas M. M. Children with Hepatitis C. / M. M. Jonas // Hepatology. - 2002. - Vol. 36, № 5. - P. 173-178.

30. Березенко В. С. Клініко-патогенетичні особливості фіброгенезу печінки при хронічних гепатитах у дітей та шляхи його медикаментозної корекції: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.10 «Педіатрія» / В. С. Березенко. - К., 2007. - 37 с.
31. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B / M. Enomoto, H. Morikawa, A. Tamori, N. Kawada // *World J Gastroenterol.* - 2014. - Vol. 20, № 34. - P. 1203-1208.
32. Williams M. J. Progression of initially mild hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection / M. J. Williams, M. Lang-Lenton // *Journal of Viral Hepatitis.* - 2011. - Vol. 18, № 1. - P. 17-22.
33. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study) / F. Degos, P. Perez, B. Roche [et al.] // *J Hepatol.* - 2010. - Vol. 53. - P. 1013-1021.
34. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C / L. Castera // *Gastroenterology.* – 2012. - Vol. 142. - P. 1293-1302.
35. Response to standard of care antiviral treatment in patients with HCV liver cirrhosis – a Systematic Review / S. Bota, I. Sporea, A. Popescu [et al.] // *J. Gastrointestin. Liver Dis.* - 2011. - Vol. 20, № 3. - P. 293-298.
36. Шве́ц С.В. Современные неинвазивные методы диагностики печеночного фиброза / С.В. Шве́ц // *Сімейна медицина.* - 2008. - № 4. - С. 44-48.
37. Юзько Ю. В. Изменения различных классов протеаз и ингибиторов протеаз как возможных сывороточных маркеров фиброза у больных хроническим вирусным гепатитом С: клинико-экспериментальное исследование: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 03.00.04 «Биохимия», 14.00.05 «Ботаника» / Ю. В. Юзько. - Новосибирск, 2007. - 24 с.

38. Пирогова И. Ю. Алгоритм дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени у больных с хронической HCV- и HBV-инфекцией / И. Ю. Пирогова, С.А. Пышкин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2011. - № 2. - С. 19-26.
39. Неінвазивні методи діагностики фіброзу печінки / Є. С. Сірчак, О. І. Петричко, М. М. Івачевський [та ін.] // Український журнал хірургії. - 2012. - № 1 (16). - С. 76-83.
40. Highleyman L. Inflammation, immune activation, and HIV / L. Highleyman // Beta. - 2010, Vol. 22 (2). - P. 12-26
41. Чуелов С. Б. Циррозы печени инфекционной природы у детей: автореф. дис. на соискание науч. степени доктора. мед. наук: спец. 14.01.08 «Педиатрия» / С. Б. Чуелов. - М., 2010. - 48 с.
42. Сурков А. Н. Сывороточные маркеры фиброзирования при хронических заболеваниях печени у детей: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / А. Н. Сурков. - М., 2009. - 25 с.
43. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge, J. Fellay, A. J. Thompson [et al.] // Nature. - 2009. - Vol. 461, № 7262. - P. 399-401.
44. Interleukin-28 and 29 (IL-28 and IL-29): new cytokines with anti-viral activities / D. Kempuraj, J. Donelan, S. Frydas [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. - 2004. - Vol. 17, № 2. - P. 103-106.
45. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study / A. Rauch, Z. Kutalik, P. Descombes [et al.] // Gastroenterology. - 2010. - Vol. 138, № 4. - P. 1338-1347.
46. Expression and gene polymorphisms of interleukin 28B and hepatitis B virus infection in a Chinese Han population / W. Li, Y. Jiang, Q. Jin [et al.] // Liver Int. - 2011. - Vol. 31, № 8. - P. 1118-1126.

47. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors / M. Kurosaki, Y. Tanaka, N. Nishida [et al.] // J Hepatol. - 2011. - Vol. 54. - P. 439-448.
48. 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 / C. Fabris, E. Falletti, A. Cussigh [et al.] // J. Hepatol. - 2011. - Vol. 54, № 4. - P. 716-722.
49. Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients / H. Abe, H. Ochi, T. Maekawa [et al.] // J. Hepatol. - 2010. - Vol. 53, № 3. - P. 439-443.
50. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients / C. Sarrazin, S. Susser, A. Doebling [et al.] // J Hepatol - 2011. - Vol. 54, № 3. - P. 415-421.
51. Лопаткина Т. Н. Роль полиморфизма гена интерлейкина 28В в оценке эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С / Т. Н. Лопаткина, И. С. Кудлинский // Клиническая гепатология. - 2011. - № 2. - С. 28-38.
52. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? / M. Guido, F. Bortolotti, G. Leandro [et al.] // Am. J Gastroenterol. - 2003. - Vol. 98. - P. 660-663.
53. John S. Bradley. Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy, Eighteenth Edition / S. B. John, D. N. John. - American Academy of Pediatrics. - 2011. - 168 p.
54. Каганов Б. С. Вирусный гепатит В: достижения и проблемы / Б. С. Каганов // Российский педиатрический журнал. - 1998. - № 1. - С. 50-60.
55. Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20-year observation period / F. Bortolotti, P. Jara, C. Crivellaro [et al.] // J. Hepatol. - 1998. - Vol. 29. - P. 184-190.

56. Clinical outcome of chronic hepatitis B in children during a longterm follow-up / M. G. Marazzi, A. R. Gigliotti, E. Bondy [et al.] // *Ital J Pediatr.* - 2002. - Vol. 28. - P. 128-132.
57. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. - Guidelines. - March 2015. - 166 p.
58. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* - 2009. - Vol. 50. - P. 227-242.
59. Guidelines Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults: summary of NICE guidance / G. Sarri, M. Westby, S. Bermingham [et al.] // *BMJ-BRITISH MEDICAL JOURNAL.* - 2013. - Vol. 346, P. 1756-1833.
60. Lok ASF. Clinical Manifestations and Natural History of Hepatitis B Virus Infection [Электронный ресурс] / ASF. Lok. - UpToDate. - 2014, Medscape. - Source: <http://www.uptodate.com/home>. Accessed July 11, 2014.
61. Chang V-H. Natural history of hepatitis B virus infection in children / V-H. Chang // *J Gastroenterol Hepatol.* - 2000. - Vol. 15. - P. 16-19.
62. Liaw Y. F. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma / Y. F. Liaw // *Semin Liver Dis.* - 2005. - Vol. 25. - P. 40-47.
63. Yuen M-F. Natural history of chronic hepatitis B virus infection / M-F. Yuen, C-L. Lai // *J Gastroenterol Hepatol.* - 2000. - Vol. 15. - P. 20-24.
64. Ивашкин В. Т. Современные принципы ведения пациентов с хронической вирусной инфекцией: клиническое значение уровня вирусной нагрузки / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* - 2006. - № 5. - С. 17-24.
65. Крамарев С. А. Современные возможности лечения хронических вирусных гепатитов у детей / С. А. Крамарев, И. В. Шпак, Л. А. Большакова // *Здоровье ребенка.* - 2007. - № 4 (7). - С. 120-122.

66. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B / G. Fattovich // *Semin. Liver Dis.* - 2003. - Vol. 23, № 1. - P. 47-58.
67. Blumberg B. S. Australia antigen and the biology of hepatitis B / B. S. Blumberg // *Science.* - 1977. - Vol. 197. - P. 17-25.
68. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives / M. W. Yu, H. C. Chang, Y. F. Liaw [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* - 2000. - Vol. 92. - P. 1159-1164.
69. Luo Z. Impact of the implementation of a vaccination strategy on hepatitis B virus infections in China over a 20-year period / Z. Luo, L. Li, B. Ruan // *Int. J. Infect. Dis.* - 2012. - Vol. 16, № 2. - P. 82-88.
70. Критерии диагностики и клиническое течение цирроза печени у детей / Б. С. Каганов, З. М. Зайнудинов, Т. В. Строкова [и др.] // *Инфекционные болезни.* - 2008. - Т. 6, № 3. - С. 14-21.
71. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age / M. Chang, H. Hsu, Y. Ni [et al.] // *Hepatology.* - 1995. - Vol. 22. - P. 1387-1392.
72. Этиологическая структура циррозов печени у детей / С. Б. Чуелов, А. Л. Россина, А. В. Смирнов [и др.] // *Детские инфекции.* - 2008. - № 1. - С. 14-18.
73. Абдурахманов Д. Т. Хронический гепатит В и D / Д. Т. Абдурахманов. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2010. - 288 с.
74. Филимонов П. Н. Вероятность развития фиброза печени при вирусных гепатитах у детей / П. Н. Филимонов, Н. И. Гаврилов, В. А. Шкурупий // *Вестник НГУ.* 2004. - Т. 2, № 3. - С. 17-26.
75. El-Shabrawi M. H. Burden of pediatric hepatitis C / M. H. El-Shabrawi, N. M. Kamal // *World J Gastroenterol.* - 2013. Vol. 19, № 44. - P. 7880-7888.

76. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy / E. E. Mast, L. Y. Hwang, D. S. Seto [et al.] // *J Infect Dis.* - 2005. - Vol. 192, № 11. - P. 1880-1889.
77. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartium transmission / D. M. Gibb, R. L. Goodall, D. T. Dunn [et al.] // *Lancet.* - 2000. - Vol. 356, № 9233. - P. 904-907.
78. Gonzales-Peralta R. P. Treatment of chronic hepatitis C in children / R. P. Gonzales-Peralta // *Pediatr. Transpl.* - 2004. - Vol. 8, № 6. - P. 639-643.
79. 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. - Vol. 44, № 8. - P. 1123-1131.
80. Dissection of familial correlations in hepatitis C virus (HCV) seroprevalence suggests intrafam transmission and genetic predisposition to infection / S. Plancoulaine, M. K. Mohamed, N. Arafa [et al.] // *Gut.* - 2008. - Vol. 57, № 9. - P. 1268-1274.
81. Mortada H-S. Burden of pediatric hepatitis / H-S. Mortada, M. K. Neglaa // *World J. Gastroenterol.* – 2013. - Vol. 19, № 44. - P. 7880-7888.
82. Денисова М. Ф. Научно-практические приоритеты детской гепатологии / М. Ф. Денисова // *Сучасна гастроентерологія.* – 2009. - № 6 (50). - С. 115-118.
83. Chronic Hepatitis C in Children / M. Abdel-Hady, S. K. Bunn, J. Sira [et al.] // *J. Viral Hepat.* - 2011. - Vol. 18, № 10. - P. 535-540.
84. Jhaveri R. Diagnosis and Management of Hepatitis C Virus-infected Children / R. Jhaveri // *The Pediatric Infectious Disease J.* - 2011. - Vol. 30, № 11. - P. 983-985.
85. Fibrosis/cirrhosis after orthotopic liver transplantation / L. Tabatabai, W. Levis, F. Gordon [et al.] // *Hum. Pathol.* - 1999. - Vol. 30, № 1. - P. 39-47.
86. Nunnari G. Lack of clinical and histological progression of chronic hepatitis C in individuals with true persistently normal ALT: the result of a 17-year

follow-up / G. Nunnari, M. R. Pinzone, B. Cacopardo // J Viral Hepat. - 2013. Vol. 20, № 4. - P. 131-137.

87. Fibrosis progression in African Americans and Caucasian Americans with chronic hepatitis C / N. A. Terrault, K. Im, R. Boylan [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. - 2008. - Vol. 6. - P. 1403-1411.

88. Gressner O. A. Evolving concepts of liver fibrogenesis provide new diagnostic and therapeutic options / O. A. Gressner, R. Weiskirchen, A. M. Gressner // Comp. Hepatol. - 2007. - Vol. 6, № 7. - P. 1-13.

89. Рейзис А. Р. Принципы интерферонотерапии вирусных гепатитов у детей с онкогематологическими заболеваниями / А. Р. Рейзис // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2002. - № 1. - С. 48-50.

90. 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. - Vol. 54, № 6. - 838-555.

91. Рейзис А. Р. Клиническая онкогематология / А. Р. Рейзис, Нурмухамедова Е. А. - М.: ГЭОТАР, 2001. - С. 539-553.

92. Россина А. Л. Особенности интерферонотерапии хронического гепатита у детей с онкологической патологией: дис. ... кандидата мед. наук: 14.00.09 / Россини Анна Львовна. - М., 2005. - 126 с.

93. Смирнов А. В. Клиническая характеристика и методы лечения вирусных гепатитов у детей с соматической патологией: автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / А. В. Смирнов. - М., 2004. - 36 с.

94. Диагностика и лечение хронического гепатита у детей, больных злокачественными новообразованиями / О. Г. Желудкова, А. Ф. Бухны, Н. А. Финогенова [и др.] // Педиатрия. - 1996. - № 4. - С. 42-45.

95. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines / E. M. Sokal, M. Paganelli, S. Wirth [et al.] // J. Hepatol. - 2013. - Vol. 59, № 4. - P. 814-829.
96. Вирусные гепатиты В и С у детей с онкогематологической патологией / С. А. Крамарев, В. А. Дорошенко, А. А. Воронов [и др.] // Актуальная инфектология. - 2016. - № 1 (10). - С. 53-58.
97. Особливості перебігу хронічних гепатитів у дітей з онкогематологічними захворюваннями / І. В. Сторожук, В. М. Дудник, М. О. Шаламай, І. І. Андрікевич // Biomedical and biosocial anthropology. - 2014. - № 23. - С. 210-212.
98. Абдурахманов Д. Т. Противовирусная терапия и регресс фиброза печени при хроническом гепатите В / Д. Т. Абдурахманов. - РЖГГК. - 2010. - Т. 20, № 1. - С. 14-20.
99. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic 3HBV infection: analysis and review of the literature / H. Mommeja-Marin, E. Mondou, M. R. Blum, F. Rousseau // Hepatology. - 2003. - Vol. 37, № 6. - P. 1309-1319.
100. Impact of interferon-alpha therapy on liver fibrosis progression in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B / G. V. Papatheodoridis, K. Petraki, E. Cholongitas [et al.] // J. Viral Hepat. - 2005. - Vol. 12, № 2. - P. 199-206.
101. Highleyman Liz. Liver Fibrosis Improves after Successful Treatment for Chronic Hepatitis C [Електронний ресурс] / Liz Highleyman // AASLD 2015. - 19 Nov. - Source: <http://www.infohep.org/page/3016335>.
102. Initial sequencing and analysis of the human genome / E. S. Lander, L. M. Linton, B. Birren [et al.] // Nature. - 2001. - Vol. 409. - P. 860-921.
103. How to use an article about genetic association: A background concepts / J. Attia, J. P. Ioannidis, A. Thakkestian [et al.] // JAMA. - 2009. - Vol. 301, №1. - P. 74-81.

104. Evaluating and improving power in whole-genome association studies using fixed marker sets / I. Pe'er, P. I. de Bakker, J. Maller [et al.] // *Nat. Genet.* - 2006. - Vol. 38, № 6. - P. 663-677.
105. Clark P. IL28B Genomic-Based Treatment Paradigms for Patient with Chronic Hepatitis C Infection: The Future of Personalized HCV Therapies / P. Clark, A. Thompson, J. Mc Hutchison // *Am. J. Gastroenterol.* - 2011. - Vol. 106, № 1. - P. 38-45.
106. Rau M. Host genetic variants in the pathogenesis of hepatitis C / M. Rau, K. Baur, A. Geier // *J. Viruses.* - 2012. - Vol. 4. - P. 3281-3302.
107. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus / D. I. Thomas, C. I. Thio, M. P. Martin [et al.] // *Nature.* - 2009. - Vol. 461. - P. 798-801.
108. Balagopal A. IL28B and the control of hepatitis C virus infection / A. Balagopal, D. L. Thomas, C. L. Thio // *Gastroenterology.* - 2010. - Vol. 139, № 6. - P. 1865-1876.
109. IL-28, IL-29 and their class 11 cytokine receptor IL-28R / P. Sheppard, W. Kindsvogel, W. Xu [et al.] // *Nat Immunol.* - 2003. - Vol. 4, № 1. - P. 63-68.
110. Genome-wide association of IL28D with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / Y. Tanaka, N. Nishida, M. Sugiyama [et al.] // *Nat Genet.* - 2009. - Vol. 41, № 10. - P. 1105-1109.
111. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy / V. Suppiah, M. Moldovan, G. Ahlenstiel [et al.] // *Nat Genet.* - 2009. - Vol. 41, № 10. - P. 1100-1104.
112. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response / A. Mangia, A. J. Thompson, R. Santoro [et al.] // *Gastroenterology.* - 2010. - Vol. 139, № 3. - P. 821-827.
113. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1

hepatitis C virus / A. J. Thompson, A. J. Muir, M. S. Sulkowski [et al.] // *Gastroenterology*. - 2010. - Vol. 139, № 1. - P. 120-129.

114. Возможности персонифицированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена ИЛ-28В / А. Н. Козина, Д. Д. Абрамов, Е. А. Климова [и др.] // *Лечащий врач*. - 2011. - № 10. - С. 39-43.

115. A polymorphism near IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C / H. L. Tillmann, A. J. Thompson, K. Patel [et al.] // *Gastroenterology*. - 2010. - Vol. 139, № 5. - P. 1586-1592.

116. Rockey D. C. Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies / D. C. Rockey // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2013. - Vol. 11. - P. 224-231.

117. Role of interleukin 28b rs12979860 c/t polymorphism on the histological outcome of chronic Hepatitis C: Relationship with gender and viral genotype / E. Falletti, D. Bitetto, C. Fabris [et al.] // *J. Clin. Immunol.* - 2011. - Vol. 31, № 5. - P. 891-899.

118. Impact of IL28B-related single nucleotide polymorphisms on liver histopathology in chronic hepatitis C genotype 2 and 3 [Электронный ресурс] / K. Rembeck, A. Alsiö, P. B. Christensen [et al.] // *PloS One*. - 2012. – Vol. 7, № 1. - e29370. - Source: DOI: 10.1371/journal.pone.0029370.

119. IL28B alleles associated with poor Hepatitis C virus (HCV) clearance protect against inflammation and fibrosis in patients infected with non-1 HCV genotypes / P. Y. Bochud, S. Bibert, Z. Kutalic [et al.] // *Hepatology*. - 2012. - Vol. 55. - P. 384-394.

120. Genetic polymorphisms of IL28B and PNPLA3 are predictive for HCV related rapid fibrosis progression and identify patients who require urgent antiviral treatment with new regimens [Электронный ресурс] / N. Tamaki, M. Kurosaki, M.

Higuchi [et al.] // Reserch article. PLoS One. Published: September 9, 2015. - Source: DOI: 10.1371/journal.pone.0137351.

121. Impact of IL28B genetic on variation on HCV-induced liver fibrosis, inflammation, and steatosis: a meta-analysis [Электронный ресурс] / M. Sato, M. Kondo, R. Teteishi [et al.] // PLoS One. – 2014, Mar 17; Vol. 9: e91822. - Source: DOI: 10.1371/journal.pone.0091822. eCollection 2014.

122. Association of IL28B genotype with fibrosis progression and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C: A longitudinal analysis / M. Noureddin, E. C. Wright, H. J. Alter [et al.] // Hepatology. - 2013. - Vol. 58, № 5. - P. 1548-1557.

123. The association of IL28B genotype with the histological features of chronic hepatitis C is HCV genotype dependent / R. D'Ambrosio, A. Aghemo, R. De Francesco [et al.] // Int. J. Mol. Sci. - 2014. - Vol. 15, № 5. - P. 7213-7224.

124. Genetic variation in the interleukin-28B gene is not associated with fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and known date of infection / F. Marabita, A. Aghemo, S. De Nicola [et al.] // Hepatology. - 2011. - Vol. 54, № 4. - P. 1127-1134.

125. Янченко В. И. Морфологические изменения в печени у больных ХГС в зависимости от полиморфизма гена интерлейкина IL28B у больных с хроническим гепатитом С на Украине [Электронный ресурс] / В. И. Янченко // Портал инфекционных болезней. - 16.07.2014. - Режим доступа до журн.: http://infectportal.com/blog/morfologicheskie_izmeneniya_v_pecheni_u_bolnykh_khgs_v_zavisimosti_ot_polimorfizma_gena_interlejkina_il_28v/2014-07-16-22.

126. Chronic hepatitis B and IL28B rs12979860 polymorphism: preliminary study / O. Kandemir, S. B. Fidanci, N. Demir [et al.] // Mol. Biol. Rep. - 2013. - Vol. 40, № 11. - P. 6189-6194.

127. Relation of IL28B gene polymorphism with biochemical and histological features in hepatitis C virus-induced liver disease [Электронный ресурс] / J. A. Agundez, E. Garcia-Martin, M. L. Maestro [et al.] // PLoS One. -

2012. - Vol. 7, № 5. - e37998. - Source: <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0037998>.

128. Genetic variation in IL28B is associated with the development of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma / S. Ren, J. Lu, X. Du [et al.] // *Cancer immunol., immunother.* - 2012. - Vol. 61, № 9. - P. 1433-1439.

129. Association analysis between SNPs in IL-28B gene and the progress of hepatitis B infection in Han Chinese [Электронный ресурс] / J. Chen, L. Wang, Y. Li [et al.] // *PloS one.* - 2012. - Vol. 7, № 12: e50787. - Source: DOI:10.1371/journal.pone.0050787.

130. HLA-DP and IL28B polymorphisms: influence of host genome on hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B / W-K. Seto, D. K. Wong, M. Kopaniszen [et al.] // *Clin Infect Dis.* - 2013. - Vol. 56. - P. 1695-1703.

131. Association between IL28B polymorphisms and spontaneous HBsAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection [Электронный ресурс] / S. G. Ferreira, S. G. Chacha, F. F. Souza [et al.] // *UEG week.* - Poster session. - 28.10.2015. - 9.00-17.00. - Source: DOI: 10.1186/1756-0500-7-789.

132. IL28B polymorphism does not determine outcomes of hepatitis B virus or HIV infection / M. P. Martin, Y. Qi, J. J. Goedert [et al.] // *J. Infect. Dis.* - 2010. - Vol. 202. - P. 1749-1753.

133. IL28B rs12979860 polymorphism does not influence outcomes of hepatitis B virus infection / L. J. Peng, J. S. Guo, Z. Zhang [et al.] // *Tissue Antigens.* - 2012. - Vol. 79. - P. 302-305.

134. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени / Павлов Ч. С., Ивашкин В. Т., Шульпекова Ю. О., Золотаревский В. Б. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* - 2005. - Т. XV, № 2. - С. 13-20.

135. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study / P. Mohan, B. A. Barton, M. R. Narkewicz [et al.] // *Hepatology*. - 2013. - Vol. 58, № 5. - P. 1580-1586.
136. Parsons C. J. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis / C. J. Parsons, M. Takashima, R. A. Rippe // *J Gastroenterol Hepatol*. - 2007. - Vol. 22, № 1. - P. 79-84.
137. Сторожаков Г. И. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени / Г. И. Сторожаков, А. Н. Ивкова // *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. - 2009. - № 2. - С. 3-10.
138. The progression of fibrosis in the natural course of chronic hepatitis C in children / F. Bortolotti, M. Iuido, F. I. Leo [et al.] // *Multicenter study*. - 2001. - P. 23-31
139. Павлов Ч. С. Как оценить и уменьшить риск фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатитов В и С / Ч. С. Павлов, В. Т. Ивашкин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2007. - Т. 17, № 5. - С. 16-23.
140. Павлов Ч.С. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста / Ч. С. Павлов, М. М. Котович // *Клиническая медицина*. - 2007. - Т. 85, № 9. - С. 72-77.
141. Brunt E. M. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond / E. M. Brunt // *Hepatology*. - 2000. - Vol. 31. - P. 241-246.
142. Kelleher T. B. Noninvasive assessment of liver fibrosis / T. B. Kelleher, N. Afdhal // *Clin. Liver Dis*. - 2005. - Vol. 9, № 4. - P. 667-683.
143. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C / L. Castéra, J. Vergniol, J. Foucher [et al.] // *Gastroenterology*. - 2005. - Vol. 128, № 2. - P. 343-350.

144. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with hepatic disease / J. L. Hartley, R. M. Brown, A. Tybulewicz [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2006. - Vol. 43, № 2. - P. 217-221.
145. Serum hyaluronic as a marker of liver fibrosis in hemophiliacs with hepatitis C virus-associated chronic liver disease / M. Yamada, Y. Fukuda, I. Nakano [et al.] // Acta Haematol. - 1998. - Vol. 99. - P. 212-216.
146. Noninvasive evolution of hepatic fibrosis in children with infant hepatitis syndrome / Z. X. Li, Y. He, J. Wu [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2006. - Vol. 12, № 44. - P. 7155-7160.
147. Koziel M. J. Cytokines in Viral Hepatitis / M. J. Koziel // Sem. Liver Dis. - 1999. - Vol. 19, № 2. - P. 157-169.
148. Liver fibrosis in overweight patients / V. Ratziu, P. Giral, F. Charlotte [et al.] // Gastroenterology. - 2000. - Vol. 118, № 6 - P. 1117-1123.
149. Красавцев Е. Л. Показатели цитокиновой регуляции у больных с хроническим гепатитом С с различным спектром антител к вирусу гепатита С и морфологическими изменениями / Е. Л. Красавцев, В. М. Мицура, С. В. Жаворонок // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2004. - № 2. - С. 116-119.
150. Фактор некроза опухоли при хронических вирусных гепатитах: патогенетическая роль, пути фармакологической коррекции / А. В. Ягода, Н. И. Гейвандова, Ш. М. Хубиев, Д. С. Цупрунова // Иммунология. - 2000. - № 2. - С. 36-38.
151. Friedman S.L. The hepatic stellate cell / S. L. Friedman // Semin Liver Dis. New York. - 2001. - Vol. 21, № 3. - P. 307-452.
152. Plasma transforming growth factor-beta₁ concentration in patients with chronic viral hepatitis / Y. Murawaki, Y. Nishimura, Y. Ikuta [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. - 1998. - Vol. 13, № 7. - P. 680-684.
153. Serum aminoterminal peptide of type III procollagen (PIIINP) and transforming growth factor-beta₁ (TGF-beta₁) levels in patients with chronic

hepatitis B and C // B. Marek, D. Kajdaniuk, E. Janczewska-Kazek [et al.] // Pol. Arch. Med. Wewn. - 2003. - Vol. 109, № 6. - P. 603-608.

154. Technology Insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography / M. Pinzani, F. Vizzutti, U. Arena [et al.] // Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. - 2008. - Vol. 5. - P. 95.

155. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis / C. T. Wai, J. K. Greenson, R. J. Fontana [et al.] // Hepatology. - 2003. - Vol. 38, № 2 - P. 518-526.

156. Performance of the AST to Platelet Ratio Index (APRI) as a Noninvasive Marker of Fibrosis in Pediatric Patients with Chronic Viral Hepatitis / K. E. McGoogan, P. B. Smith, S. S. Choi [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2010. - Vol. 50, № 3. - P. 344-346.

157. A simple noninvasive index (APRI) predicts advanced liver fibrosis in children with chronic hepatitis B / D. M. Lebensztejn, E. Skiba, M. Sobaniec Łotowska [et al.] // Hepatology. - 2005. - Vol. 41. - P. 1434-1435.

158. APRI as an indicator of advanced liver fibrosis in children with α 1-antitrypsin deficiency / A. Bakula, M. Dądalski, P. Socha, M. Pronicki // Prz Gastroenterol. - 2012. - Vol. 7, № 6. - P. 379-382.

159. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection / R. K. Sterling, E. Lissen, N. Clumeck [et al.] // Hepatology. - 2006. - Vol. 43, № 6. - P. 1317-1325.

160. Technology insight, noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography / M. Pinzani, F. Vissutti, U. Arena, F. Marra // Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. - 2008. - Vol. 5. - P. 95-106.

161. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis and necroinflammatory activity in Egyptian children with chronic hepatitis C virus infection using FibroTest and ActiTest / M. H. El-Shabrawi, N. A. Mohsen, M. M. Sherif [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2010. - Vol. 22. - P. 946-951.

162. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis / M. Friedrich-Rust, M. F. Ong, S. Martens [et al.] // *Gastroenterology*. - 2008. - Vol. 134, № 4. - P. 960-974.
163. Evaluation of FibroTest-ActiTest in children with chronic hepatitis C virus infection / B. Hermeziu, D. Messous, M. Fabre [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* - 2010. - Vol. 34. - P. 16-22.
164. 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. - Vol. 45, № 4. - P. 443-450.
165. Non-invasive markers of liver fibrosis in chronic liver disease in a group of Mexican children. A multicenter study / J. Flores-Calderón, S. Morán-Villota, G. Ramón-García [et al.] // *Ann. Hepatol.* - 2012. - Vol. 11, № 3. - P. 364-368.
166. Noninvasive procedures to evaluate liver involvement in HIV-1 vertically infected children / A. Rubio, F. Monpoux, E. Huguon [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2009. - Vol. 49. - P. 599-606.
167. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R. Knodell, K.G.Ishak, W.C. Black [et al.] // *Hepatology*. - 1981. - № 1. - P. 431-435.
168. Bissel D. M. Hepatic fibrosis and cirrhosis. In: Boyer TD, Zakim D, editors / D. M. Bissel, J. J Maher // *Hepatology, a textbook of liver disease*, 4th edition. London: Saunders. - 2002. - P. 396-416.
169. Zar J. H. Biostatistical analysis / J. H. Zar. - (5th Edition). Prentice Hall, Inc. - New York. - 2007. - 960 p.
170. Bach N. The histological features of chronic Hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis / N. Bach, S. N. Thung, F. Schaffner // *Hepatology*. - 1992. - Vol. 15. - P. 572-577.