



## АНОТАЦІЯ

*Демчишин Я. М.* Рання діагностика та прогнозування фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2023.

У дисертаційній роботі представлені сучасні погляди на патогенез фіброзу печінки в дітей із хронічними вірусними гепатитами В (ХГВ) і С (ХГС), а також сформульовані концепти щодо розв'язання актуальної медико-соціальної проблеми дитячої гепатології – діагностики та прогнозування виникнення фіброзних змін печінки на основі стратифікації рівнів маркерів фіброгенезу аргінази-1 (Arg-1), білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), хрящового глікопротеїну (YKL-40, gp39), а також результатів ультразвукового дослідження органів черевної порожнини (гепатобіліарної зони та селезінки) з режимом доплерного сканування з використанням шкали Yasmin Davoudi (2015).

**Мета наукового дослідження:** удосконалити ранню діагностику та прогнозувати розвиток фіброзу печінки в дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С шляхом з'ясування ролі клінічних, біохімічних та інструментальних показників функціонального стану печінки.

На базі КНП «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня Вінницької обласної Ради» під динамічним спостереженням перебували 128 дітей із встановленими діагнозами ХГВ та ХГС віком від 4 до 18 років. Варто зазначити, що ХГВ було діагностовано в 39,8 % (n=51) хворих, ХГС – у 47,7 % (n=61) пацієнтів, а мікст-перебіг вірусних гепатитів (В+С) реєструвався в 12,5 % (n=16) дітей. Визначено, що в 41,4 % (n=53) пацієнтів, перебіг ХГВ та ХГС мав місце на тлі онкологічної патології.

Відповідно до дизайну наукового дослідження, обстежено 60 пацієнтів із діагнозами ХГВ та ХГС (середній вік –  $11,53 \pm 0,45$  років), які сформували основну групу, серед яких хлопчики становили 56,6 % (n=34) дітей, дівчатка – 43,4 % (n=26) обстежених. За віком діти були розподілені наступним чином: перша вікова група пацієнти віком до 6 років – 5,0 % (n=3), друга вікова група – від 6 до 9 років – 18,33 % (n=11), третя група – від 9 до 17 років – 76,67 % (n=46). У 50,0 % (n=30) дітей був діагностованим ХГВ, а в іншій половині обстежених – ХГС. Слід зазначити, що в переважній кількості обстежених (63,3%; n=38) ХГВ та ХГС перебігав на тлі онкопатології. Така ж кількість обстежених мала обтяжений преморбідний фон (часті ГРВІ, перенесені тонзиліти, інфекційна патологія, анемія в анамнезі). Серед хворих основної групи методом «Fibrotest» ступінь фіброзу печінки F0 був діагностованим у 48,33 % (n=29) дітей, F0-1 – у 16,67 % (n=10), F1 – у 3,33 % (n=2), F1-2 – у 16,67 % (n=10), F2 – у 5,0 % (n=3), F3 – у 10,0 % (n=6) пацієнтів. У 100 % обстежених (n=60), як ХГВ, так і ХГС, мали безжовтяничний перебіг.

Серед 30 дітей із ХГВ, 63,3 % (n=19) були HBeAg-позитивними, відповідно в 36,67 % (n=11) дітей реєструвалась HBeAg-негативна хронічна інфекція; в 26,66 % (n=8) обстежених ХГВ перебував у імунотолерантній фазі, в 36,67 % (n=11) мала місце імуноактивна фаза. Майже в половині пацієнтів із ХГВ реєструвалось низьке вірусне навантаження (53,3 %; n=16). У 63,3 % (n=19) дітей ХГВ перебігав на тлі онкопатології.

У дітей основної групи із ХГС, 1b-генотип визначався в 93,3 % (n=28) пацієнтів. Показники низького вірусного навантаження RNA HCV на рівні  $<600000$  МО/мл реєструвались у 60,0 % (n=18) обстежених. Варто зазначити, що також у 63,3 % (n=19) пацієнтів ХГС перебігав на тлі онкологічного процесу.

Контрольну групу сформували 30 практично здорових дітей (середній вік –  $9,33 \pm 0,63$  років).

З'ясувавши особливості клінічної симптоматики, встановлено, що у 90,0 % (n=27) пацієнтів із ХГВ мав місце диспепсичний та абдомінальний синдроми. Водночас, у 46,67 % (n=14) обстежених відмічалось збільшення печінки, а в третини хворих мали місце симптоми астеновегетативного синдрому.

На відміну від дітей із ХГВ, у обстежених пацієнтів із ХГС прояви диспептичного, абдомінального та астено-вегетативного синдромів маніфестували рідше. Збільшення печінки серед пацієнтів із ХГС реєструвалось дещо менше (36,67 % (n=11)), порівняно з дітьми з ХГВ.

У процесі наукового дослідження встановлено, що у хворих із ХГВ та ХГС спостерігалось погіршення клінічної симптоматики з прогресуванням фіброзних змін паренхіми печінки.

Слід зазначити, що на частоту проявів клінічних ознак захворювання у хворих на ХГВ та ХГС впливав також онкологічний процес, адже онкологічна патологія реєструвалась у 63,3 % (n=38) обстежених основної групи, а клінічні симптоми ураження печінки реєструвались частіше в даної когорти дітей й мали поєднаний генез – імуноцитопатичний вплив вірусів та медикаментозна дестабілізація паренхіми органу хіміотерапевтичними препаратами.

З'ясувавши особливості клінічної симптоматики провели дослідження щодо визначення основних лабораторних критеріїв ХГВ та ХГС.

Під час аналізу гематологічних параметрів у дітей із ХГВ та ХГС, визначено, що в пацієнтів із ХГВ та ХГС рівень тромбоцитів був достовірно нижчим у 1,47 та 1,43 раза, відповідно, аніж у практично здорових дітей ( $p < 0,001$ ), а також він знижувався з прогресуванням фіброзних змін паренхіми печінки.

Також встановлено, що серед дітей із ХГВ рівень АЛТ був вищим у 3,11 раза, АСТ – у 3,19 раза, аніж у дітей групи контролю ( $p < 0,001$ ), а рівні активності маркерів цитолітичного синдрому (АЛТ, АСТ) зростали та достовірно корелювали зі збільшенням ступеня фіброзних змін паренхіми печінки ( $R_{ALT}$ -

Fibrosis=0,62;  $p<0,001$ ;  $R_{AST-Fibrosis}=0,53$ ;  $p=0,003$ ). Заразом, рівень ЛФ перевищував у 2,62 раза ( $p<0,001$ ), загального білірубіну – у 1,4 раза ( $p<0,05$ ) показники практично здорових дітей, а рівень ГГТ ( $R=0,48$ ;  $p=0,007$ ) та загального білірубіну ( $R=0,41$ ;  $p=0,024$ ) достовірно корелював із прогресуванням фіброзу печінки за шкалою Metavir.

Визначено, що серед дітей із ХГС рівень АЛТ був вищим у 2,23 раза, АСТ – у 2,54 раза, аніж у обстежених дітей групи контролю ( $p<0,001$ ), а прояви цитолітичного синдрому корелювали зі збільшенням ступеня фіброзу печінки ( $R_{ALT-fibrosis}=0,81$ ,  $p<0,001$ ;  $R_{AST-fibrosis}=0,79$ ,  $p<0,001$ ), лабораторний маркер холестатичного синдрому (ЛФ) був вищим у 2,5 раза у пацієнтів із ХГС, аніж у здорових дітей ( $p<0,001$ ).

У процесі наукової роботи було детерміновано рівні діагностичних індексів APRI, FIB-4 у дітей із ХГВ та ХГС.

У процесі наукового дослідження визначено роль тривоги як компоненту соматоформного синдрому. Варто зазначити, що ступінь тривоги серед обстежених дітей основної групи зростає з віком, із прогресуванням стадії основного захворювання, а також параметри тривожності є достовірно вищими, аніж у практично здорових дітей ( $p<0,001$ ). Водночас, встановлено, що індекс шкали НАМА корелював зі збільшенням ступеня фіброзу печінки в дітей із ХГВ ( $R=0,88$ ;  $p<0,001$ ) та ХГС ( $R=0,85$ ;  $p<0,001$ ).

У дисертаційному дослідженні вперше представлено результати розподілу маркерів неінвазивної оцінки фіброзу печінки Arg-1, FABP-1-L, YKL-40 серед дітей із ХГВ та ХГС; оцінено особливості ультразвукових характеристик гепатобіліарної зони з використанням шкали Yasmin Davoudi (2015), а також параметрів гемодинаміки *v.portae*, *v.lienalis*, *a.hepatica comunis*, залежно від статево-вікових особливостей, а також ступеня фіброзних змін печінки; сформовано прогностична модель детермінації ступеня фіброзних змін печінки  $>F1$  за шкалою Metavir.

Визначено, що рівень Arg-1 у дітей основної групи ( $108,77 \pm 3,85$  ng/ml) був вищим, аніж у обстежених дітей групи контролю ( $79,56 \pm 5,50$  ng/ml) ( $p < 0,001$ ), однак із прогресуванням фіброзу печінки від F0 до F3–активність ензиму знижувалась. Між рівнем Arg-1 та ступенем фіброзних змін печінки встановлений достовірний зворотний кореляційний зв'язок середньої сили ( $R = -0,37$ ;  $p = 0,003$ ).

Величина точки відсічення Arg-1 для обстежених дітей зі змінами печінки  $>F1$  становила –  $111,33$  ng/ml (AUC=0,289; чутливість – 28,6 %; специфічність – 28,2 %). Визначено й підтверджено низьку прогностичну аналітичну чутливість рівня Arg-1 у прогнозуванні фіброзних змін печінки.

У ході дослідження встановлено, що рівень FABP-1-L серед дітей із ХГВ та ХГС був достовірно вищим ( $195,73 \pm 7,80$  pg/ml), аніж серед дітей групи контролю ( $146,56 \pm 9,27$  pg/ml) ( $p < 0,001$ ). Водночас, між збільшенням ступеня фіброзних змін та рівнем FABP-1-L детерміновано достовірний прямий кореляційний зв'язок ( $R = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ). Детерміновано поріг аналітичної чутливості рівня FABP-1-L у пацієнтів із фіброзом  $>F1$  становить  $238,93$  pg/ml (AUC=0,817; специфічність – 94,9 %, чутливість – 66,7 %).

Встановлено, що рівень YKL-40 у дітей із ХГВ та ХГС ( $580,38 \pm 18,54$  pg/ml) був достовірно вищим аніж у практично здорових дітей ( $377,23 \pm 20,06$  pg/ml) ( $p < 0,001$ ). Рівень YKL-40 достовірно корелював із прогресуванням фіброзних змін печінки серед обстежених дітей основної групи ( $R = 0,43$ ;  $p < 0,001$ ).

Рівень точки відсічення хрящового глікопротеїну (gp39; YKL-40) у пацієнтів із фіброзними змінами печінки  $>F1$  становив  $575,97$  pg/ml (AUC=0,728; специфічність – 59,0 %, чутливість – 81,0 %), що також підтвердило його аналітичну чутливість як прогностичного маркера фіброзу печінки.

За даними аналізу параметрів органів черевної порожнини, а саме гепатобіліарної зони та селезінки, у дітей, включених у дослідження, встановлено, що зі зростанням ступеня фіброзних змін у тканині печінки

реєструється збільшення параметричних характеристик за шкалою Yasmin Davoudi (2015) ( $R=0,74$ ;  $p<0,001$ ), а величина інтегрального параметра шкали була більшою у 1,99 раза у дітей основної групи, порівняно із групою контролю ( $p<0,001$ ).

Шляхом ROC-аналізу детерміновано параметри чутливості та специфічності ультразвукової шкали Yasmin Davoudi (2015) серед дітей із ХГС та ХГВ для діагностики фіброзних змін печінки  $>F1$  за шкалою Metavir ( $AUC=0,942$ ; чутливість – 85,7 %; специфічність – 87,2 %; cut-off – 3 Од.).

Встановлено діагностичну цінність та рівні індексів розподілу ехосигналу у печінці, нирках, а також у сегменті «нирка-печінка», досліджено закономірності збільшення індексу гістограми від паренхіми печінки та у сегменті «нирка-печінка» залежно від ступеня фіброзу печінки в пацієнтів основної групи ( $R=0,92$ ;  $p<0,001$ ). Індекс гістограми від паренхіми печінки продемонстрував аналітичну чутливість у прогнозуванні фіброзних змін паренхіми печінки.

Серед обстежених пацієнтів основної групи встановлено достовірне зниження показників кровотоку у систолічну фазу у системі v.portae (VqS) ( $F=346,5$ ;  $p<0,001$ ), у діастолічну фазу (VqD) v.portae ( $F=188,03$ ;  $p<0,001$ ), а також індексу резистентності (RI) v.portae ( $F=8,13$ ;  $p<0,001$ ) зі збільшенням показників фіброзних змін тканини печінки ( $p<0,001$ ).

Заразом, визначено достовірне зниження показників кровотоку в діастолічну фазу в a.hepatica communis (VqD) ( $F=35,60$ ;  $p<0,001$ ), а також збільшення індексу резистентності (RI) a.hepatica communis ( $F=306,21$ ;  $p<0,001$ ) зі збільшенням ступеня фіброзу печінки у пацієнтів основної групи.

Зазначено достовірне зниження показників у систолічну фазу кровотоку у v.lienalis (VqS) ( $F=55,17$ ;  $p<0,001$ ), діастолічну фазу кровотоку (VqD) v.lienalis ( $F=3,17$ ;  $p=0,014$ ), а також збільшення індексу резистентності (RI) v.lienalis

( $F=15,76$ ;  $p<0,001$ ) зі збільшенням ступеня морфофункціональних змін у тканині печінки обстежених дітей основної групи.

Методом математичного моделювання та регресійного аналізу, отримані дані були імплементовані у дві прогностичні моделі (M1, M2), які дають змогу прогнозувати виникнення фіброзних змін печінки  $>F1$  ступеня за шкалою Metavir у дітей із ХГВ та ХГС. Незалежними лабораторними регресорами першої моделі (M1) виступили рівні YKL-40 ( $\beta=0,0007212$ ;  $p=0,082977$ ) та FABP-1-L ( $\beta=0,0034135$ ;  $p=0,000877$ ), а операційні характеристики моделі були високими (AUC = 0,827; чутливість – 81,00 %, специфічність – 79,5 %, cut-off point – 0,332). Щодо другої моделі (M2), то індекс шкали Yasmin Davoudi ( $\beta=0,053442$ ;  $p=0,0711$ ) та індекс розподілу ехосигналу від паренхіми печінки ( $\beta=0,046395$ ;  $p=1,45e-09$ ) детерміновано як незалежні інструментальні регресори для прогнозування фіброзу печінки  $>F1$ . Аналітичні характеристики продемонстрували високу значущість результатів моделювання та прогнозування (AUC = 0,913; чутливість – 85,7 %, специфічність – 84,6 %, cut-off point – 0,118).

Отже, представлені результати демонструють рівень клінічної значущості та аналітичної чутливості маркерів фіброзу печінки, таких як рівні хрящового глікопротеїну (gp39; YKL-40) та білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), а також параметрів й індексів інструментальних клінічних регресорів (індексу шкали Yasmin Davoudi (2015), індексу розподілу ехосигналу від паренхіми печінки) як таких, що дають змогу прогнозувати виникнення ранніх фіброзних змін паренхіми печінки у дітей із ХГВ та ХГС, що може мати рекомендаційний характер для імплементації даних діагностичних алгоритмів у процесі динамічного спостереження за пацієнтами із ХГВ та ХГС на різних рівнях надання медичної допомоги.

**Ключові слова:** хронічний вірусний гепатит В і С, діти та підлітки, клініко-лабораторні особливості, печінка, фіброз, прогноз фіброзу печінки,



ультразвукове дослідження, спостереження, білірубін, соматоформні розлади, психо-емоційні та психосоматичні розлади, шкала тривоги Гамільтона, жовтяниця, маркери фіброгенезу (FABP-1-L, аргіназа-1, YKL-40).

## ABSTRACT

*Demchyshyn Y.M.* Early diagnosis and prognosis of liver fibrosis in children with chronic viral hepatitis B and C. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for conferring the Doctor of Philosophy Degree (PhD) in the Field of study 22 Health care, Program Subject Area 222 Medicine. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, 2023.

The dissertation presents modern views on the pathogenesis of liver fibrosis in children with chronic viral hepatitis B (CVHB) and C (CVHC), as well as formulated concepts for solving the current medical and social problem of pediatric hepatology – diagnosis and prediction of the occurrence of fibrotic changes in the liver based on stratification levels of fibrogenesis markers as arginase-1 (Arg-1), fatty acid-binding protein-1-L (FABP-1-L), cartilage glycoprotein (YKL-40, gp39), as well as the results of ultrasound examination of abdominal organs (hepatobiliary region and spleen) with Doppler scan mode using the Grayscale Yasmin Davoudi (2015).

**The purpose of the scientific research:** to improve early diagnosis and predict the development of liver fibrosis in children with chronic viral hepatitis B and C by clarifying the role of clinical, biochemical and instrumental indicators of the functional status of the liver.

On the clinical base Communal nonprofit enterprise “Vinnytsya Regional Pediatric Infectious Diseases Hospital Vinnytsya Regional Council” under dynamic observation were 128 children with established diagnoses of CVHB and CVHC, aged from 4 up to 18 years. It was reported that CVHB was diagnosed in 39,8 % (n=51) of

patients, CVHC in 47,7 % (n=61) of patients, and the mixed course of viral hepatitis (B+C) was registered in 12,5 % (n=16) of children. It was determined that in 41,4 % (n=53) of patients, the course of CVHB and CVHC occurred on the background of oncological pathology.

According to the research design, 60 patients with diagnosed CVHB and CVHC (average age –  $11,53 \pm 0,45$  years) were examined, which had formed the study group, among which boys made up 56,6 % (n=34) of children, girls – 43,4 % (n=26) of the examined. The children were distributed by age as follows: the first age group was formed by patients under the age of 6 years – 5,0 % (n=3), the second age group – from 6 to 9 years old – 18,33 % (n=11), the third group – from 9 to 17 years old – 76,67 % (n=46). In 50,0 % (n=30) of the children were diagnosed CVHB, and the other half of the examined had CVHC. It should be noted that in the majority of examined subjects (63,3 %; n=38) CVHB and CVHC ran on the background of oncological pathology. The same number of examinees had a burdened premorbid background (frequent URVI, previous tonsillitis, infectious pathology, anemia in the anamnesis). Among patients of the study group by “Fibrotest”, the degree of liver fibrosis F0 was diagnosed in 48,33 % (n=29) of children, F0-1 – in 16,67 % (n=10), F1 – in 3,33 % (n=2), F1-2 – in 16,67 % (n=10), F2 – in 5,0 % (n=3), F3 – in 10,0 % (n=6) of patients. In 100 % of the examined (n=60), both CVHB and CVHC had an anicteric clinical course.

Among 30 children with CVHB, 63,3 % (n=19) of them were HBeAg-positive, respectively, 36,67 % (n=11) of children had HBeAg-negative chronic infection; in 26,66 % (n=8) of the examined CVHB was in the immunotolerant phase, in 36,67 % (n=11) the immunoactive phase took place. Almost half of the patients with CVHB had a low viral load (53,3 %; n=16). In 63,3 % (n=19) of children, CVHB occurred on the background of oncological diseases.

In children of the study group with CVHC, the 1b genotype was determined in 93,3 % (n=28) of patients. Indicators of low HCV RNA viral load at the level of  $<600000$  IU/ml were registered in 60,0 % (n=18) of the examined. It was reported that

also in 63,3 % (n=19) of patients, CVHC occurred on the background of a oncological process.

The control group was formed by 30 practically healthy children (average age –  $9,33 \pm 0,63$  years).

After clarifying the features of clinical symptoms, it was established that 90,0 % (n=27) of patients with CVHB had dyspeptic and abdominal syndromes. At the same time, 46,67 % (n=14) of the examined had liver enlargement and a third of patients had symptoms of asthenovegetative syndrome.

Compared to children with CVHB, dyspeptic, abdominal and astheno-vegetative syndromes manifested less often in the examined patients with CVHC. Liver enlargement was registered somewhat less among patients with CVHC (36.67% (n=11)) compared to children with CVHB.

In the process of scientific research, it was established that patients with CVHB and CVHC had a worsening of clinical symptoms with the progression of fibrosis changes in the liver parenchyma.

It should be noted that the frequency of clinical signs of the disease in patients with CVHB and CVHC was also influenced by the oncological process, because oncological pathology was registered in 63,3 % (n=38) of the examined of study group, and clinical symptoms of liver lesions were registered much more often in this group of children and had a combined genesis – the immunocytopathic effect of viruses and medical destabilization of the parenchyma of the organ by chemotherapeutic drugs.

After clarifying the specifics of clinical symptoms, research was conducted to determine the main laboratory criterias for CVHB and CVHC.

During the analysis of hematological parameters in children with CVHB and CVHC, it was determined that in patients with CVHB and CVHC the level of platelets was significantly lower by 1,47 and 1,43 times, respectively, than in practically healthy children ( $p < 0,001$ ), and it also was decreased with the progression of fibrotic changes in the liver parenchyma.

It was also established that among children with CVHB, the level of ALT was 3,11 times higher, AST – 3,19 times higher than in children of the control group ( $p < 0,001$ ), and the activity levels of cytolytic syndrome markers (ALT, AST) increased and significantly correlated with an increasing of the degree of fibrotic changes in the liver parenchyma ( $R_{ALT-Fibrosis}=0,62$ ;  $p < 0,001$ ;  $R_{AST-Fibrosis}=0,53$ ;  $p=0,003$ ). At the same time, the level of ALP was 2,62 times ( $p < 0,001$ ), total bilirubin was 1,4 times ( $p < 0,05$ ) higher than the indicators of practically healthy children, and the level of GGTP ( $R=0,48$ ;  $p=0,007$ ) and total bilirubin ( $R=0,41$ ;  $p=0,024$ ) was significantly correlated with the progression of liver fibrosis according to the Metavir scale.

It was determined that among children with CVHC, the level of ALT was 2,23 times higher, AST – 2,54 times higher than in the examined children of the control group ( $p < 0,001$ ), and the manifestations of cytolytic syndrome were correlated with an increasing of the degree of liver fibrosis ( $R_{ALT-fibrosis}=0,81$ ,  $p < 0,001$ ;  $R_{AST-fibrosis}=0,79$ ,  $p < 0,001$ ), the laboratory marker of cholestatic syndrome (ALP) was 2,5 times higher in children with CVHC than in healthy respondents ( $p < 0,001$ ).

In the process of scientific research, the levels of diagnostic indices as APRI, FIB-4 were determined.

In the process of scientific research, the role of anxiety as a component of the somatoform syndrome was determined. It was reported that the degree of anxiety among the examined children of the study group increased with age, with the progression of the stage of the main disease, and the parameters of anxiety are significantly higher than in practically healthy respondents ( $p < 0,001$ ). Along with that, it was established that the value of the HAMA scale was correlated with an increasing of the degree of liver fibrosis in children with CVHB ( $R=0,88$ ;  $p < 0,001$ ) and CVHC ( $R=0,85$ ;  $p < 0,001$ ).

The results of the distribution of non-invasive liver fibrosis diagnostic markers as Arg-1, FABP-1-L, YKL-40 among children with CVHB and CVHC were presented for the first time in this dissertation study; were assessed features of the ultrasound

characteristics of the hepatobiliary zone using the Yasmin Davoudi scale (2015), as well as the v. portae, v. lienalis, a. hepatica comunis hemodynamic parameters, depending on sex and age characteristics, as well as the degree of fibrosis changes in the liver; were formed a prognostic models for determining the degree of fibrotic changes in the liver >F1 according to the Metavir scale.

It was determined that the level of Arg-1 in children of the study group ( $108,77 \pm 3,85$  ng/ml) was higher than in the examined children of the control group ( $79,56 \pm 5,5$  ng/ml) ( $p < 0,001$ ), however, with the progression of liver fibrosis from F0 to F3, enzyme activity decreased. Between the level of Arg-1 and the degree of fibrotic changes of the liver, a reliable inverse correlation of medium strength was established ( $R = -0,37$ ;  $p = 0,003$ ).

The value of the Arg-1 cut-off point for examined children with liver changes >F1 was 111,33 ng/ml (AUC=0,289; sensitivity – 28,6 %; specificity – 28,2 %). The low prognostic analytical sensitivity of the Arg-1 level in predicting of fibrosis changes of the liver was determined and confirmed.

During the study, it was found that the level of FABP-1-L among children with CVHB and CVHC was significantly higher ( $195,73 \pm 7,80$  pg/ml) than among children in the control group ( $146,56 \pm 9,27$  pg/ml) ( $p < 0,001$ ). Along with that, a reliable direct correlation was determined between the increasing of the degree of fibrosis changes and the level of FABP-1-L ( $R = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ). The determined analytical sensitivity threshold of FABP-1-L level in patients with fibrosis >F1 was 238,93 pg/ml (AUC=0,817; specificity – 94,9 %, sensitivity – 66,7 %).

It was found that the level of YKL-40 in children with CVHB and CVHC ( $580,38 \pm 18,54$  pg/ml) was significantly higher than in practically healthy children ( $377,23 \pm 20,06$  pg/ml) ( $p < 0,001$ ). The level of YKL-40 was significantly correlated with the progression of fibrosis liver changes among the examined children of the main group ( $R = 0,43$ ;  $p < 0,001$ ).

The cut-off level of cartilage glycoprotein (gp39; YKL-40) in patients with fibrosis liver changes >F1 was 575,97 pg/ml (AUC=0,728; specificity – 59,0 %, sensitivity – 81,0 %), which also confirmed its analytical sensitivity as a prognostic marker of liver fibrosis.

According to the analysis of the parameters of the organs of the abdominal cavity (the hepatobiliary zone and the spleen), in the examined respondents enrolled in the study, it was established that with the increasing of the degree of fibrosis changes in the liver tissue, an increase in the parametric characteristics according to the scale of Yasmin Davoudi (2015) ( $R=0,74$ ;  $p<0,001$ ), and the value of the integral parameter of the scale was 1,99 times greater in children of the study group, compared to the control group ( $p<0,001$ ).

The sensitivity and specificity parameters of the ultrasonographic scale of Yasmin Davoudi (2015) among children with CVHB and CVHC for the diagnosis of fibrotic liver changes >F1 degree according to the Metavir scale were determined by ROC analysis (AUC=0,942; sensitivity – 85,7%; specificity – 87,2% ; cut-off – 3 units).

The diagnostic value and levels of echo signal distribution indices in the liver, kidneys, as well as in the "kidney-liver" segment were established, the peculiarities of the increase in the histogram index from the liver parenchyma and in the "kidney-liver" segment were investigated depending on the degree of liver fibrosis in patients of the main group ( $R=0,92$ ;  $p<0,001$ ). The histogram index from the liver parenchyma demonstrated analytical sensitivity in predicting of fibrotic changes of the liver parenchyma.

Among the examined patients of the main group, a significant decreased levels of blood flow velocities indicators in the systolic phase of the v.portae (VqS) ( $F=346,5$ ;  $p<0,001$ ) and in the diastolic phase (VqD) of the v.portae ( $F=188,03$ ;  $p<0,001$ ), as well as the resistance index (RI) of v.portae ( $F=8,13$ ;  $p<0,001$ ) with increasing indicators of fibrotic changes in the liver tissue ( $p<0,001$ ).

Along with that, a significant decrease in blood flow velocities indicators in the diastolic phase in a.hepatica communis (VqD) ( $F=35,6$ ;  $p<0,001$ ) was determined, as well as an increasing in the resistance index (RI) of a.hepatica communis ( $F=306,21$ ;  $p<0,001$ ) with an increasing of the degree of liver fibrosis in patients of the study group.

There was a significant decrease in indicators in the systolic phase of blood flow velocity in the v.lienalis (VqS) ( $F=55,17$ ;  $p<0,001$ ), the diastolic phase of blood flow (VqD) in the v.lienalis ( $F=3,17$ ;  $p=0,014$ ), as well as an increasing in the resistance index (RI) of v.lienalis ( $F=15,76$ ;  $p<0,001$ ) with an increasing of the degree of morphofunctional changes in the liver tissue of the examined respondents of the study group.

Through mathematical modeling and regression analysis, the obtained data were implemented in two prognostic models (M1, M2), which made it possible to predict the occurrence of fibrosis of liver changes  $>F1$  grade according to the Metavir scale in children with CVHB and CVHC. The independent laboratory regressors of the first model (M1) were the levels of YKL-40 ( $\beta=0,0007212$ ;  $p=0,082977$ ) and FABP-1-L ( $\beta=0,0034135$ ;  $p=0,000877$ ), and the operational characteristics of the model were high ( $AUC=0,827$ ; sensitivity – 81,00 %, specificity – 79,50 %, cut-off point – 0,332). Regarding the second model (M2), the Yasmin Davoudi scale index ( $\beta=0,053442$ ;  $p=0,0711$ ) and the echo signal distribution index from the liver parenchyma ( $\beta=0,046395$ ;  $p=1,45e-09$ ) were determined as independent instrumental regressors for predicting liver fibrosis  $>F1$  stage. Analytical characteristics demonstrated high significance of modeling and forecasting results ( $AUC=0,913$ ; sensitivity – 85,7 %, specificity – 84,6 %, cut-off point – 0,118).

Therefore, the presented results demonstrate a level of clinical relevance and analytical sensitivity of markers of liver fibrosis, such as cartilage glycoprotein (gp39; YKL-40) and fatty acid-binding protein (FABP-1-L) levels, as well as parameters and indices instrumental clinical regressors (Yasmin Davoudi scale index (2015), echo signal distribution index from the liver parenchyma) as those that made it possible to

predict the occurrence of early fibrotic changes in the liver parenchyma in children with CVHB and CVHC, which could be of a recommendatory nature for the implementation of these diagnostic algorithms in the process of dynamic monitoring of patients with CVHB and CVHC at different levels of medical care.

**Key words:** chronic viral hepatitis B and C, children and adolescents, clinical and laboratory features, liver, fibrosis, prediction of liver fibrosis, ultrasound examination, follow-up, bilirubin, somatoform disorders, psycho-emotional and psychosomatic disorders, Hamilton anxiety scale, jaundice, markers of fibrogenesis (FABP-1-L, arginase-1, YKL-40).

**Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

- 1) Незгода, І., & Демчишин, Я. (2023). Клініко-лабораторні особливості перебігу хронічних вірусних гепатитів В та С у дітей Подільського регіону: можливості сучасного моніторингу. *Клінічна та профілактична медицина*, 3(25), 81-86. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(25\).2023.11](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(25).2023.11).
- 2) Demchyshyn, Y., & Nezgoda, I. (2023). Chronic viral hepatitis B and C in pediatric patients: possibilities of ultrasound techniques for patients' management. *ScienceRise: Medical Science*, (3(54), 25–29. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.284974>.
- 3) Незгода, І. І., & Демчишин, Я. М. (2023). Оцінка ступеня тривожності у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С: діагностичні можливості шкали тривоги Гамільтона та особливості кроскультурної адаптації опитувальника Preschool Anxiety Scale. *Український медичний часопис*, (5 (157)), 1-4. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.157.246498. URL: <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-246498-otsinka-stupenya-trivozhnosti-u-ditej-iz->



hronichnimi-virusnimi-gepatitami-v-i-s-diagnostichni-mozhливosti-shkali-trivogi-gamiltona-ta-osoblivosti-kroskulturnoyi-adaptatsiyi-opituvalnika-preschool-anxi

- 4) Nezgod, I. I., & Demchyshyn, Y. M. (2023). Patterns of liver injury and anxiety degree in pediatric patients with chronic viral hepatitis B and C as predictors of liver fibrosis prognosis. *Вісник проблем біології і медицини*, (3 (170)), 439-444. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-3-170-439-443.
- 5) Nezgod, I. & Demchyshyn, Y. (2023). Modern diagnostic markers of liver fibrosis in children with chronic viral hepatitis B and C. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*, (2 (11)), 12–17. DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-2-2>.

**Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

- 6) Я. М. Демчишин. Роль ядерних транскрипційних факторів, гомоцистеїну, про- та антиоксидантних систем у формуванні фіброзу печінки інфекційного генезу у дітей: огляд літератури. *Збірник наукових праць SCIENTIA*. 2021, URL: <https://ojs.ukrlgos.in.ua/index.php/scientia/article/view/10530>. Матеріали конференції.
- 7) Demchyshyn Y. M., Nezgod I. I., Poprotska S. M., Asaulenko A. A. Ultrasonographic characteristics of morphometric and hemodynamic parameters of the liver and spleen in pediatric patients with chronic viral hepatitis B and C. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(11:201-206. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.11.019>, <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2021.11.11.019>, <https://zenodo.org/record/5755151>.
- 8) Nezgod, I. I., Havryliuk, A. O., Onofriichuk, O. S., Demchyshyn, Y. M., Haborets, Y. V., Rosha, L. G., & Poprotska, S. M. (2021). Clinical-morphological

features of liver changes in children with mono-and mixed-associated types of infectious mononucleosis. *World of Medicine and Biology*, 17(77), 137-142.

**Список наукових праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

- 9) Я. М. Демчишин. Оцінка морфометричних і гемодинамічних показників печінки у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С. Матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021», 15-17 квітня, 2021, м. Вінниця, с. 518-519.
- 10) Я. М. Демчишин. Прогностичні діагностичні індекси та сучасні маркери фіброзу печінки у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави», 21-22 січня 2022 р., м. Одеса, с. 42-45.
- 11) Я. М. Демчишин. Діагностична і прогностична роль тривоги у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С як прояву соматоформного синдрому. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки», 25-26 лютого 2022 р., м. Львів, с. 17-19.

## ЗМІСТ

<b>АНОТАЦІЯ</b> .....	2
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ</b> .....	21
<b>ВСТУП</b> .....	23
<b>РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ФОРМУВАННЯ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ В І С (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)</b> .....	32
1.1. Сучасні патогенетичні особливості фіброгенезу печінки при хронічних HBV- та HCV-інфекціях .....	32
1.2. Клініко-лабораторні особливості хронічних вірусних гепатитів В та С у дітей .....	37
1.3. Сучасні погляди на діагностику фіброзу печінки у хворих на хронічні вірусні гепатити В і С .....	45
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ</b> .....	53
2.1. Матеріали досліджень .....	53
2.2. Клінічна характеристика хворих .....	57
2.3. Методи дослідження .....	65
<b>РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В І С У ДІТЕЙ</b> .....	73
3.1. Особливості клінічного перебігу хронічного вірусного гепатиту В у дітей .....	73
3.1.1. Дослідження ступеня тривоги, як компоненту соматоформного синдрому, у дітей із ХГВ .....	79
3.2. Характеристика цитолітичного, холестатичного та синдрому гепатоцелюлярної недостатності у пацієнтів з ХГВ.....	83
3.3. Особливості клінічного перебігу хронічного вірусного гепатиту С у дітей .....	99
3.3.1. Дослідження ступеня тривоги, як компоненту соматоформного синдрому, у дітей із ХГС .....	105

3.4. Характеристика цитолітичного, холестатичного та синдрому гепатоцелюлярної недостатності у пацієнтів з ХГС.....	109
<b>РОЗДІЛ 4. ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СУЧАСНИХ НЕІНВАЗИВНИХ ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ ФІБРОГЕНЕЗУ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ В І С.....</b>	<b>126</b>
4.1. Визначення вмісту хрящового глікопротеїну (gp39; YKL-40) в сироватці крові дітей з ХГВ та ХГС .....	126
4.2. Визначення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L) в сироватці крові дітей з ХГВ та ХГС.....	131
4.3. Визначення вмісту аргінази-1 (Arg-1) в сироватці крові дітей з ХГВ та ХГС.....	137
<b>РОЗДІЛ 5. РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ОБСТЕЖЕННЯ ІЗ РЕЖИМОМ ДОПЛЕРНОГО СКАНУВАННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ З ХГВ ТА ХГС .....</b>	<b>144</b>
5.1. Оцінка сонографічних та гемодинамічних параметрів гепатобіліарної зони у дітей з ХГВ та ХГС .....	144
5.2. Вивчення та оцінка взаємозв'язку сонографічних та гемодинамічних параметрів гепатобіліарної зони у дітей з ХГВ та ХГС з показниками фіброзних змін тканини печінки.....	160
<b>РОЗДІЛ 6. ПРОГНОЗУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ В І С.....</b>	<b>167</b>
<b>АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>	<b>183</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>196</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>199</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>201</b>
ДОДАТОК А .....	224
ДОДАТОК Б.....	228
ДОДАТОК В .....	234
ДОДАТОК Г.....	235
ДОДАТОК Д.....	237

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ХГВ	— хронічний вірусний гепатит В
ХГС	— хронічний вірусний гепатит С
HBV	— вірус гепатиту В (HBV-вірус)
HCV	— вірус гепатиту С (HCV-вірус)
ВІЛ (HIV)	— вірус імунодефіциту людини
TLR	— Толл-подібні рецептори
ЕЦМ	— екстрацелюлярний матрикс
ІФА	— імуноферментний аналіз
ПЛР	— полімеразна ланцюгова реакція
CMV	— цитомегаловірус (HHV-5)
EBV	— вірус Епштейна-Барр (EBV-вірус, HHV-4)
HHV6	— герпесвірус 6-типу
ANA	— антинуклеарні антитіла
AMA	— антимитохондріальні антитіла
HBsAg	— австралійський антиген вірусу гепатиту В
HBеAg	— ранній антиген вірусу гепатиту В
HBcAg	— ядерний антиген вірусу гепатиту В
Anti-HBe	— антитіла до раннього антигену вірусу гепатиту В
Anti-HBcore	— антитіла до ядерного антигену вірусу гепатиту В
IgG	— імуноглобуліни класу G
IgM	— імуноглобуліни класу M
FIB-4	— діагностичний індекс FIB-4
APRI	— діагностичний індекс APRI
CDS	— діагностичний індекс CDS
Lok	— діагностичний індекс Lok
GUCI	— діагностичний індекс GUCI

FibroTest	— діагностичний метод ФіброТест
УЗД	— ультразвукове дослідження
ГЦК	— гепатоцелюлярна карцинома
ЦП	— цироз печінки
АЛТ	— аланінамінотрансфераза
АСТ	— аспартатамінотрансфераза
ГГТ	— гама-глутаматдегідрогеназа
ЛФ	— лужна фосфатаза
ЗБ	— загальний білірубін
НБ	— непрямий білірубін
ПБ	— прямий білірубін
Arg-1	— аргіназа-1
FABP-1-L	— білок, що зв'язує жирні кислоти (печінкова фракція)
YKL-40 (gp39)	— хрящовий глікопротеїн 39
VqS	— швидкість кровотоку у систолічну фазу
VqD	— швидкість кровотоку у діастолічну фазу
RI	— індекс резистентності
НАМА	— шкала тривоги Гамільтона
PAS	— шкала тривоги для дітей дошкільного віку
ПІ	— протромбіновий індекс (%)

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Хронічні вірусні гепатити В (ХГВ) та С (ХГС) виступають важливою медико-соціальною проблемою гепатології на сучасному етапі. За офіційними даними в Україні близько 2 млн осіб страждають на хронічні гепатити вірусної етіології. Ця проблема є актуальною й серед дитячого населення [1]. За даними дослідників, в Україні щороку реєструється понад 3,5 тис. дітей хворих на вірусний гепатит В [2]. У дітей частота хронізації гепатитів чітко корелює із віком інфікування дитини та є максимальною (до 90%) на першому році життя та в ранньому дитинстві. ХГВ у дітей, які були інфікованими при народженні, має безсимптомний перебіг та характеризується тривалою імунотолерантною фазою й не потребує рутинного лікування [3]. Однак, у хворих, які були інфікованими у період перших років життя, прогресування ХГВ відбувається швидше [4].

За даними ВООЗ, на ХГС хворіє приблизно 2,2-3,0 % населення земної кулі (130-170 мільйонів людей) [5]. ХГС у дітей протікає переважно безсимптомно, у 4-6 % має прогресуючий перебіг з розвитком фіброзу та цирозу печінки [6]. Швидкість формування прогресуючого перебігу ХГВ та ХГС у дітей визначається патофізіологічними особливостями та динамікою фіброгенезу печінки. Темпи прогресування фіброзу печінки є індивідуальними і визначаються як факторами хазяїна (генетичними, імунологічними, метаболічними та ін.), так й факторами вірусу (генотип вірусу, вірусного навантаження та ін.) [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Науковцями проводяться пошуки й дослідження сучасних методик оцінки швидкості формування фіброзу печінки індукованого HBV- та HCV-вірусами та особливостями прогнозування його розвитку, однак переважно у дорослого населення [14, 15, 16].

На сучасному етапі проводиться стратифікація та вивчення HBV- та HCV-інфекцій у дітей, як одних із етіологічних факторів хронічних захворювань

печінки. Проводиться детальне вивчення різноманітності клінічних (в тому й числі психічних, психологічних), клініко-морфологічних, клініко-лабораторних, клініко-імунологічних, клініко-генетичних особливостей перебігу ХГВ та ХГС у дитячому віці, вивчаються клінічні, лабораторно-інструментальні діагностичні предиктори та механізми фіброгенезу печінки, а також фактори, які сприяють його прогресуванню [17, 18].

Дослідження ступеня прояву девіацій психосоматичного, емоційного, соматоформного спектрів серед пацієнтів дитячого віку, не лише із ХГВ та ХГС, а й з іншою соматичною патологією, сьогодні є актуальним медичним питанням [19, 20, 21].

Поряд із тим, наведені дані щодо інформативності сучасних неінвазивних методів діагностики фіброзу печінки у дітей з ХГВ та ХГС детально не описані у літературі й перебувають на етапі наукових досліджень та потребують сучасних розробок. Проведені дослідження специфічності та чутливості значимих прямих (наприклад, визначення в сироватці крові гіалуронової кислоти, білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), хрящового глікопротеїну (YKL-40), аргінази-1, колагенів I і IV типу, проколагену III типу та ін.) та непрямих (Fibro-Test, Fibro-Mетр, Fibromaх та ін.) діагностичних методів оцінки фіброзу печінки не тільки у дорослих, а й у дітей [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30].

Протягом останніх років були опубліковані роботи, які присвячені ролі генетичних факторів хазяїна в перебігу ХГВ та ХГС, а саме роль поліморфізму гена IL-28B, толл-подібних рецепторів 2 та 4 типів (TLR-2, TLR-4), однак особливості взаємовідносин даних показників із сучасними неінвазивними метаболічними маркерами не є достеменно вивченими у дітей [31, 32, 33]. Також у літературі зустрічаються публікації щодо ролі гіалуронової кислоти та остеопонтину у формуванні фіброзу печінки у дітей на тлі ХГВ та ХГС у дітей [17, 34]. Пошук нових маркерів неінвазивної лабораторної діагностики фіброзу печінки є актуальним при різних патологічних станах (наприклад, білка, що



зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), хрящового глікопротеїну (YKL-40), аргінази-1).

Поряд із неінвазивними лабораторними методами діагностики фіброзних змін печінки у пацієнтів із ХГВ та ХГС широко застосовуються інструментальні методи, наприклад, ультразвукова еластографія, 2D еластографія зі зсувною хвилею (англ. shear wave elastography, SWE), які показали високу діагностичну значущість, чутливість та специфічність у AUROC-аналізі [35]. Варто зазначити, що доступність до даного методу в Україні є дещо обмеженою через дороговартісне технічне устаткування. Саме тому, окрім ультразвукової еластографії, SWE, діагностичну роль у фіброзі печінки варто надати ультразвуковому обстеженню гепатобіліарної ділянки за класичною методикою із оцінкою за Grayscale [36].

Варто зазначити, що комплексне вивчення неінвазивних діагностичних маркерів фіброзу печінки, а саме: хрящового глікопротеїну (YKL-40), білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L) та аргінази-1 (Arg-1) – у поєднанні із інструментальними методами обстеження в дитячій гепатології не проводилось.

Отримані та опубліковані дані мають дискутабельний характер та потребують додаткового вивчення серед пацієнтів дитячого віку.

### **Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: «Перебіг вірусних та бактеріальних інфекцій у дітей в залежності від генетичних, імунологічних, метаболічних та морфологічних факторів» (номер державної реєстрації науково-дослідницької роботи - 0120U100609).

**Мета наукового дослідження:** удосконалити ранню діагностику та прогнозувати розвиток фіброзу печінки в дітей, хворих на хронічні вірусні

гепатити В і С шляхом з'ясування ролі клінічних, біохімічних та інструментальних показників функціонального стану печінки.

**Завдання дослідження:**

- Вивчити особливості клінічного перебігу та ступінь тривоги у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С.
- З'ясувати ступінь ушкодження печінки шляхом вивчення показників холестазу, цитолізу, печінково-клітинної недостатності у хворих на хронічні вірусні гепатити В і С.
- Встановити та дослідити діагностичне значення рівнів білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), хрящового глікопротеїну (YKL-40, gp39), аргінази-1 (Arg-1) в сироватці крові хворих на хронічні вірусні гепатити В і С в залежності від статевих, вікових особливостей та ступеню фіброзних змін тканини печінки.
- Вивчити ультрасонографічні та гемодинамічні характеристики гепатобіліарної зони з адаптивним врахуванням оцінки за шкалою Y.Davoudi (2015) у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С.
- Оцінити кореляційні зв'язки між маркерами фіброзоутворення та ступенями фіброзу печінки у дітей хворих на хронічні вірусні гепатити В і С.
- Прогнозувати перебіг фіброзу печінки у дітей хворих на хронічні вірусні гепатити В і С з урахуванням лабораторних та інструментальних параметрів фіброзоутворення.

**Об'єкт дослідження** – фіброзоутворення у дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С.

**Предмет дослідження** – клінічні прояви хронічних вірусних гепатитів В і С у дітей, показники холестазу, цитолізу, печінково-клітинної недостатності, рівні хрящового глікопротеїну (YKL-40), білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), аргінази-1 (Arg-1) сироватки крові, дані ультразвукового дослідження гепатобіліарної зони у режимі доплерного сканування, прогностична модель фіброзу печінки у дітей із хронічними гепатитами В і С.

**Методи дослідження:** клінічне анкетування, в тому числі із застосуванням шкали Гамільтона та шкали PAS (для визначення ступеня тривоги), загальноклінічні (збір анамнезу, скарг, об'єктивне обстеження), лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові з визначенням рівня білірубину, АЛТ, АСТ, ГГТ, лужної фосфатази, коагулограми, молекулярно-генетичні (ПЛР з виявленням в сироватці крові HBV-ДНК, HCV-РНК кількісним методом), серологічні (імуноферментний аналіз з виявленням антигенів та антитіл гепатиту В (HBsAg, HBeAg, anti-HBc IgG, anti-HBe) та гепатиту С (anti-HCV)), імуноферментний аналіз з визначенням рівня білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), хрящового глікопротеїну (YKL-40), аргінази-1 (Arg-1) сироватки крові), інструментальні (УЗД органів черевної порожнини), розрахунок діагностичних індексів – FIB-4, APRI, FibroTest, аналітико-статистичні методи (з використанням пакету програм Statistica 8.0, R-Studio, Microsoft Excel 2012).

#### **Наукова новизна одержаних результатів дослідження.**

Доповнено наукові дані про особливості клінічного перебігу ХГВ та ХГС у дітей залежно від ступеня фіброзних змін печінки, обтяженого анамнезу онкологічним захворюванням. Досліджено особливості індексу шкали тривоги Гамільтона у дітей >6 років залежно від віку, статі, фактору наявності онкопатології у анамнезі, ступеня фіброзу. Вперше проаналізовано тренди розподілу рівнів Arg-1, YKL-40, FABP-1 серед дітей із ХГВ та ХГС залежно від віку, статі, ступеню фіброзу та наявності онкологічного захворювання (у стадії ремісії) та встановлено їх діагностичне значення. З'ясовано діагностичне значення сироваткового рівня FABP-1-L, YKL-40 у дітей з ХГВ та ХГС для можливої оцінки клінічного ступеня маніфестації фіброзних змін паренхіми печінки з урахуванням шкали Metavir. Запропонований межовий рівень YKL-40 – 575,97 pg/ml, як потенційно нового неінвазивного біомаркера фіброзу печінки ( $\geq F1$ ) у дітей з ХГВ та ХГС (чутливість – 81,0 %, специфічність – 59,0 %).

Детерміновані позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між рівнем YKL-40 та ступеню фіброзу за шкалою Metavir ( $R=0,43$ ,  $p=0,001$ ). Визначений пороговий рівень FABP-1-L – 238,93 pg/ml, як маркера прогресування фіброзних змін печінки (чутливість – 66,7 %, специфічність – 94,9 %). Встановлені кореляційні зв'язки між ступенем фіброзних змін паренхіми печінки та рівнем FABP-1-L ( $R=0,54$ ;  $p<0,001$ ). Розроблені дві математичні моделі прогнозування фіброзних змін печінки на основі клінічних регресорів фіброзу із високими операційними характеристиками та аналітичною чутливістю.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

В результаті проведеного дослідження отримано дані про діагностичну цінність маркерів фіброзу печінки, а саме: білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), аргінази-1, хрящового глікопротеїну (YKL-40), інструментальних діагностичних шкал Y.Davoudi (2015), параметрів гемодинаміки у *v.portae*, *v.lienalis*, *a.hepatica communis*, індексу розподілу ехосигналів у дітей, хворих на ХГВ та ХГС, залежно від віку, статі, клінічних особливостей перебігу захворювання. Встановлено роль ступеня тривожності серед дітей із ХГВ та ХГС, у якості можливої клінічної маніфестації соматоформних розладів.

Визначено характер взаємозв'язків між неінвазивними діагностичними маркерами фіброгенезу та біохімічними, інструментальними показниками ураження печінки у дітей із ХГВ та ХГС. На основі отриманих результатів розширено особливості патогенезу та фіброзних змін печінки у пацієнтів дитячого віку із хронічними вірусними гепатитами В і С, а також розроблені математичні моделі ранньої діагностики фіброзу печінки у дітей з ХГВ та ХГС, що дає змогу оцінити ступінь важкості хвороби, сформувати оптимальний маршрут пацієнта та вчасно призначити адекватну терапію. Проведене дослідження значно покращило діагностичну, лікувальну та профілактичну роботи серед пацієнтів із ХГВ та ХГС, а також може бути використаним як методологічні засади для подальших наукових досліджень.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження впровадженні у практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів: КНП «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня Вінницької обласної Ради», ПП «Медичний центр «Радовель» (Житомирська область, смт. Радовель), КНП «ЦПМСД Боярської міської Ради», КНП Київської обласної Ради «Київська обласна дитяча лікарня», КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня Житомирської обласної Ради», КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр Чернівецької обласної Ради», що підтверджено нормативними документами.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота, що подається для присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійним завершеним науковим дослідженням. Автором проведено ліцензійний патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури за тематикою дослідження з використанням міжнародних наукометричних баз як українських, так й закордонних авторів, сформовано мету та завдання, обрано об'єкт та предмет дослідження, перелік методів, якими буде реалізуватись досягнення завдань. Здобувачем здійснено підбір тематичних хворих, які відповідають сформованим критеріям включення та виключення, самостійно проведено загальноклінічне обстеження, анкетування пацієнтів основної та практично здорових дітей груп контролю, забезпечено супровід пацієнтів під час проведення лабораторного та інструментального обстеження. Науковцем самостійно проведено ультразвукові обстеження органів черевної порожнини із використанням режиму доплерного сканування для встановлення гемодинамічних параметрів *v.portae*, *v.lienalis*, *a.hepatica communis*.

Здобувачем сформовано інтегральну базу даних у формі таблиці, яка містить усю необхідну інформацію (параметричну та непараметричну), самостійно проведено статистичний аналіз отриманих результатів. Автором написано усі розділи дисертаційної роботи, проведено формулювання висновків

та клінічних практичних рекомендацій, забезпечено впровадження результатів дослідження у діяльність лікувально-профілактичних закладів України. Здобувачем підготовлено наукові публікації, які направлені до друку у фахових журналах, підготовлено виступи на форумах, конгресах, конференціях та симпозиумах за темою дисертаційного дослідження.

Лабораторне та інструментальне обстеження пацієнтів та дітей групи контролю проводилось у клініко-діагностичній лабораторії та в умовах інфекційно-боксового відділення КНП «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня Вінницької обласної Ради»; рівні білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), аргінази-1 (Arg-1), хрящового глікопротеїну (YKL-40) - у ДУ «Вінницький обласний центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України» та КНП «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня Вінницької обласної Ради» (відповідальний лікар-дослідник – Валентина Князева); додаткові специфічні імунологічні та молекулярно-генетичні дослідження – на клінічних базах лабораторій «Synovo», «Глобал-тест», «Медлаб», «Меділабс» (м. Вінниця)

**Апробація результатів дослідження.** Ключові результати дисертаційного дослідження висвітлені на: тематичній школі «Сучасні аспекти менеджменту важливих інфекційних хвороб дитячого віку» (26 січня 2021 року, м.Вінниця); XVIII науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021» (15-17 квітня 2021 року, м. Вінниця); науково-практичній конференції і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Природно-осередкові, емерджентні та реемерджентні інфекції» (13-14 травня 2021 року, м. Тернопіль); науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої гепатології» (20 травня 2021 року, м. Київ); науково-практичній конференції «Гострі, хронічні та мікст інфекції: клінічні прояви, сучасна діагностика та лікування дітей та дорослих» (21-22 травня 2021 року, м. Київ); X Всеукраїнському з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (6-7 жовтня 2021 року, м. Сумі); фаховій школі «High

Pharmacotherapy Pediatric School» (16-17 липня 2021 року, м. Вінниця); фаховій школі «Інфекційні хвороби дитячого віку у період пандемії COVID-19: мультидисциплінарний підхід» (11 грудня 2021 року, м. Вінниця); міжнародній науково-практичній конференції «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави» (21-22 січня 2022 р., м. Одеса), міжнародній науково-практичній конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки» (25-26 лютого 2022 р., м. Львів), фаховій школі «Особливості перебігу та менеджменту інфекційної патології у дітей: міждисциплінарний підхід» (8 квітня 2023 року, м. Вінниця); XX Науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023» (21 квітня 2023 року, м. Вінниця).

**Публікації.** Матеріали дисертаційного дослідження та отримані результати у ході його виконання опубліковані в 11 наукових працях, серед яких: 5 статей у фахових періодичних виданнях із переліку, затверджених МОН України, 1 стаття, яка додатково розкриває методологічний підхід та обґрунтування критеріїв виключення із дослідження – у виданні Web of Science, 1 стаття – у закордонному виданні (Польща), 4 наукових праці, що включені до збірників науково-практичних конференцій та конгресів.

**Об'єм та структура дисертації.** Дисертаційна робота представлена у формі рукопису державною мовою на 237 сторінках машинописного тексту, з яких 178 основного тексту, структурними елементами якої є вступ, аналітичний огляд літератури, методологічний аспект проведення дослідження, 4 розділи власних досліджень, обговорення та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (всього - 181 найменувань, серед яких - 39 українською мовою, 142 англійською мовою) та 5 додатків. Аналітично робота додатково ілюстрована 70 таблицями та 26 рисунками.

## **РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ФОРМУВАННЯ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ В І С (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

### **1.1. Сучасні патогенетичні особливості фіброгенезу печінки при хронічних HBV- та HCV-інфекціях**

Процес фіброгенезу печінки у дітей із хронічними вірусними гепатитами В та С є актуальною, мультимодальною, міждисциплінарною та важливою медико-соціальною проблемою, яка заслуговує уваги та прицільних досліджень, адже фіброз печінки термінальних стадій призводить до інвалідизації як дорослого, так й дитячого населення, що, у свою чергу, навантажує системи охорони здоров'я країн та підвищує економічні витрати на надання медичної допомоги таким пацієнтам на різних рівнях [37].

Фіброз печінки пов'язаний із різноманітними патогенними тригерами та засвідчує накопичення компонентів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), що синтезується внаслідок стійкого ураження печінки. Еволюційно фіброгенез підтримує цілісність тканин шляхом інкапсуляції збудника та обмеження пошкодження тканин; однак, за наявності достатнього часу та кожного разу, коли фіброзна відповідь перевищує фізіологічну величину, фіброз погіршує регенерацію печінки та ставить під загрозу її функцію [13, 38, 39, 40, 41].

Незалежно від конкретного етіологічного типу, повторні та хронічні ураження печінки, рекурентні напади гепатиту, альтеративні процеси гепатоцитів, реакції фіброзування ушкоджених ділянок призводять до прогресуючого фіброзу печінки та розвитку її циротичних змін шляхом гіперпродукції компонентів ЕЦМ [42].

Систематизуючи аспекти морфо- та патогенезу, процеси фіброгенезу печінки виникають внаслідок дестабілізації гепатоцитів та викиду системи речовин таких, як активні форми кисню, які індукують макрофаги та лімфоцити



для генерації кількох типів цитокінів, в тому числі трансформуючий фактор росту- $\beta$ , тромбоцитарний фактор росту, що призводить до посилення фіброгенезу [43, 44, 45].

Існує декілька типів індукційних системних сигналів від позапечінкових тканин, що сприяють формуванню профіброгенної відповіді у тканині печінки, прямо чи опосередковано впливаючи на регуляторні процеси зірчастих клітин печінки (HSC) [46, 47]. Наприклад, ендотоксини, кишкові молекулярні структури, DAMPs, PAMPs володіють фіброгенною активністю через індукцію трансмісії інформаційних сигналів через TLR-4, TLR-7 та інші вроджені імунні рецептори, які вторинно впливатимуть на синтез профіброгенних факторів [14, 48, 49, 50, 51, 52].

Основними патофізіологічними механізмами фіброгенезу є індукція процесів дестабілізації та загибелі гепатоцитів, апоптоз клітини, активація HSC та клітин попередників міофібробластів, зміна функціональної активності печінкових макрофагів та лімфоцитів, метаболічний та оксидативний стреси [13, 53, 54].

Науковці детермінують провідні молекулярні механізми, що залучені та реалізуються у процесах фіброгенезу печінки інфекційного та неінфекційного генезу, а саме: PDGF-сигнальний шлях; TGF- $\beta$ -сигнальний шлях; індукція оксидативного стресу; інфламасома (NLRP3)-каспаза-1 сигнальний шлях; Wnt/ $\beta$ -катеніновий сигнальний шлях [13, 55].

Біологічний синтез компонентів ЕЦМ, який відбувається при функціональному стані дестабілізації паренхіми печінки, зокрема колагену типу I, є основною характеристикою HSC. Експресія синтезу колагену I типу у HSC регулюється посттранскрипційно кількома цитокінами та шляхами. Домінантним цитокіном серед них виступає TGF- $\beta$ , який має 3 ізоформи: TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 та TGF- $\beta$ 3. Він являє собою найбільш профіброгенну сигнальну молекулу, що регулює процеси фіброгенезу печінки. Варто зазначити, що TGF-

$\beta$  синтезується та виділяється клітинами Купфера, синусоїдальними ендотеліальними клітинами печінки, гепатоцитами та HSC і має паракринний/аутокринний вплив на HSC [44, 45].

Поряд із TGF- $\beta$  та низка інших факторів володіють профіброгенною активністю HSC, включаючи ретиноїди та ангіотензин II [56, 57, 58, 59, 60].

За даними О. В. Царьової [17], за результатами обстеження 70 дітей із хронічним вірусним гепатитом В та 61 дитини із хронічним вірусним гепатитом С встановлено, що рівні TGF- $\beta \geq 16,9$  нг/мл у дітей із ХГВ та TGF- $\beta \geq 14,6$  нг/мл у пацієнтів із діагностованим ХГС є діагностичними критеріями виразного фіброзу печінки.

Поряд із регуляторною системою факторів росту (TGF) у патогенезі фіброзу печінки при інфекційних захворюваннях вагому роль відіграють сигнальні молекули, що впливають на ліпідний обмін.

Адипокіни - це поліпептиди, які в основному секретуються в жировій тканині. Однак, у печінці вони не тільки сприяють печінковому прояву стеатозу, але все більше визнаються провідними медіаторами фіброгенезу печінки [61].

Лептин, адипонектин і грелін є основними адипокінами, які сприяють дестабілізації печінки. Лептин є адипогенним гормоном, який дестабілізує HSC, сприяє фіброгенезу й активує клітини Купфера, макрофаги та ендотеліальні клітини для синтезу TGF- $\beta 1$ , який, своєю чергою, модулює фенотип HSC через рецептор лептину (OB-R), що призводить до стимуляції шляхів януш-кінази-2 (JAK 2) і трансдьюсера сигналу та активатора транскрипції 3 (STAT 3), вторинно впливаючи на процеси фіброгенезу печінки [62].

Адипонектин, контррегуляторний гормон лептину, пригнічує фіброгенез печінки як *in vivo*, так і *in vitro*. Грелін також послаблює гепатоцелюлярне пошкодження та формування фіброзу печінки в експериментальних дослідженнях [63].

Під час фіброгенезу печінки гепатотропні віруси (HBV, HCV) можуть індукувати активацію HSC за допомогою імунних механізмів. Певні типи імунних клітин в організмі, особливо NK-клітини, беруть участь у прогресуванні фіброзу печінки, асоційованому із HBV-вірусом [64].

Згідно з дослідженнями Elres G. O. [62], продемонстровано, що експресія X-протеїну (HBx-антигену) вірусу гепатиту В у гепатоцитах призводить до паракриної активації та проліферації HSC. Крім того, у пацієнтів з хронічним гепатитом В суперінфекція із HDV-вірусом прискорює прогресування фіброзу. Велика ізоформа дельта-антигену гепатиту (LHDAg) може індукувати фіброз печінки через регуляцію TGF- $\beta$ -опосередкованої трансдукції сигналу. LHDAg синергічно активує опосередковану білком HBx передачу сигналів TGF- $\beta$  і AP-1, підвищуючи рівень TGF- $\beta$ -індукованого PAI-1.

Встановлено, що функціональна активність HSC модулюється білками, які є компонентами HCV-вірусу, профіброгенним способом. Останні результати вказують на те, що як оксидативний стрес, так і мітохондріальна дисфункція асоційовані із патогенезом HCV-інфекції [65].

Недавні дослідження Mehta K.J та автори [66], показали, що накопичення заліза в печінці також корелює з важкістю захворювання та кількістю HSC у пацієнтів з HCV-інфекцією, підтверджуючи гіпотезу, що концентрація заліза в печінці також може впливати на процеси фіброгенезу.

За результатами Коваль Т.І. та співавторів [48], Zhang Y. та колег [67], Бевз Т.І. [68], Мороз Л.В. та науковців [69], Калашник К.В. та авторів [70], встановлено, що дослідження специфічних однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) TLR пов'язані зі швидкістю прогресування фіброзу у пацієнтів з ХГС [48, 67, 68, 69, 70].

За даними Коваль Т.І. та колег [50], встановлено, що у крос-секційному дослідженні 104 дорослих із коінфекцією HCV/HIV, клінічними предикторами прогресування фіброзу печінки є лімфоцитоз, активність АСТ та рівень

загального білірубіну, преморбідний фон – хронічний холецистит, хронічний панкреатит, встановлений діагноз жовчнокам'яної хвороби та ознак стеатозу, рівень CD4+ Т-лімфоцитів менше ніж 350 кл/мкл і носійство нормального генотипу (Gln/Gln, Gln/-) гена TLR-7. Дані дослідження показують роль генетичного поліморфізму TLR у патогенезі фіброзу печінки у дорослих респондентів.

Хоча кореляція між навантаженням HCV-вірусу і прогресуванням фіброзу не була продемонстрована при HCV-інфекції, рівень РНК ВІЛ передбачає прогресування фіброзу печінки в осіб, інфікованих із ко-інфекцією HCV/HIV [62].

Варто зазначити, що HBV-інфекція викликається гепатотропним ДНК-вірусом, який ініціює процеси інтеграції власної вірусної ДНК для індукції процесів дестабілізації геному, що може призвести до формування продуктів та процесів шифту генів, зміну експресії онкогенів чи генів-супресорів онкогенезу. На додачу до наведених фактів, HCV-інфекція сприяє метаболічній перебудові організму, печінки у тому й числі, що призводить до формування стеатозу, який своєю чергою сприятиме прогресуванню фіброзу та ГЦК [16, 71].

Поряд з тим, у процесах фіброгенезу інфекційного походження також відіграє баланс про- та антиоксидантних систем, регуляторні цитокіни, гомоцистеїн, система ядерних транскрипційних факторів та інші біоактивні молекули й речовини [43, 54, 72].

Як бачимо, з особливостей функціонування про- та антиоксидантних систем організму, виявлена роль системи NO у процесах фіброгенезу. Варто зазначити, що аргіназа, як регуляторний ензим циклу метаболізу NO в організмі, залучена у механізмах формування фіброзних змін паренхіматозних органів, печінки зокрема.

За даними Zhang M. та колег [73], Sokolova L. та співавторів [74], аргіназа, як функціональний ензим, володіє двома ізоформами: аргіназа-1 (Arg1) і Arg2.

Arg1 переважно експресується в цитоплазмі гепатоцитів, тоді як Arg2 локалізується в мітохондріях клітин нирок. Варто зазначити, що NOS перетворює аргінін в оксид азоту (NO) і цитрулін. NO є важливим трансміттером, який активує розчинну гуанілатциклазу (sGC).

Деякі дослідження показують, що активація sGC послаблює фіброз. Крім того, NO може служити поглиначем активних форм кисню (ROS) і пригнічувати проліферацію зірчастих клітин печінки (HSC). Аргіназа каталізує реакцію перетворення L-аргініну у L-орнітин з утворенням сечовини. Орнітин може бути перетворений орнітинамінотрансферазою (OAT) в пролін і орнітиндекарбоксилазою (ODC) в поліамінні сполуки. Пролін необхідний для процесів біосинтезу колагену [73, 75, 76, 77, 78].

При дослідженні патогенезу формування фіброзу печінки на сучасному етапі у дітей із хронічними вірусними гепатитами В та С потрібно враховувати також баланс Th-1 та Th-2 типів, а також особливості імунної кооперації між даними клітинами. Подібні дослідження проведені з метою з'ясування ролі TGF- $\beta$  та взаємозв'язку Th1/Th2-типів у процесах фіброгенезу печінки [15, 79, 80, 81].

Складність та багатоаспектність патогенезу ураження печінки при HBV- та HCV-інфекціях у респондентів дитячого віку зумовлює об'єктивні труднощі у діагностиці процесів виникнення, інтенсифікації фіброзу печінки і визначення подальшого алгоритму щодо менеджменту пацієнтів із встановленими діагнозами.

## **1.2. Клініко-лабораторні особливості хронічних вірусних гепатитів В та С у дітей**

В умовах сучасного перебігу захворювань дитячого віку встановлено, що ураження гепатобіліарної зони, а особливо печінки, є важливою проблемою у зв'язку із поліетіологічністю альтеративних чинників, як інфекційного, так і не інфекційного генезу, множинністю механізмів ураження, ризиком виникнення

хронічного процесу, формування ускладнень - цирозу печінки, а також гепатоцелюлярної карциноми [82, 83, 84, 85, 86].

Варто зазначити, що в етіологічній структурі хронічних захворювань печінки провідне місце посідають HBV- та HCV-інфекції [87].

Засідання Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я у 2016 році ухвалило Глобальну стратегію сектору охорони здоров'я (GHSS) щодо елімінації вірусних гепатитів. GHSS закликає ініціювати процеси усунення та контролю над вірусними гепатитами В і С, як глобальною проблемою громадського здоров'я [88].

За даними Lim J.K. та колег, поширеність ХГВ у світі становить на рівні 257-291 млн випадків [89]. Поряд із тим, щороку у Європейському регіоні понад 1 млн людей інфікується і 36 000 помирають від HBV-інфекції чи її ускладнень. За даними Л. Криницької, у Європейському регіоні у 2017 році серопозитивність до HBsAg у дітей до 5 років становить 0,21 % [90].

Щодо аналізу рівня поширеності HBV-інфекції серед населення України, реєструється частота виявлення HBsAg на рівні 2 %, що відповідає середнім показникам. Клінічний прогноз перебігу HBV-інфекції залежить від клінічного періоду інфекційного процесу [3, 34].

Перебіг HBV-інфекції в дітей відрізняється від дорослих та залежить від клінічної форми захворювання (HBeAg-позитивний (HBeAg+), HBeAg-негативний (HBeAg-)), вірусного навантаження, ступеню активності, а також терміну й періоду онтогенезу, у якому відбулось інфікування. Варто зазначити, що ризик хронізації HBV-інфекції залежить від віку дитини і є максимальним у дітей першого року життя. Під час інфікування дитини на першому році життя ризик хронізації HBV-інфекції становить орієнтовно 70-90 %, у 2-3 річному віці – 40-70 %, у 4-6 річному віці – 10-40 %, у дітей, старших 7 річного віку – 6-10 %. Варто пам'ятати, що існує можливість розвитку клінічної симптоматики HBV-інфекції в дітей при перинатальному інфікуванні на рівні 1 % [91].

За даними Сінгх Ш. [34], знаходимо факти, що в дітей, народжених від HBsAg(+) HBeAg(+) матерів, ризик перинатального інфікування HBV-інфекцією визначений на рівні 70-100 % у країнах Азії і 40 % у країнах Африки, у порівнянні із дітьми, що народжені від HBsAg(+) HBeAg(-) матерів, відповідно, 5-30% в Азії та 5% в Африці.

HBV-інфекція характеризується також можливістю горизонтальної передачі, що є небезпечним для дітей перших місяців життя. У таких дітей тривалість імунотолерантної фази (HBeAg-позитивна-HBV-інфекція) більш коротка або відсутня, а у 70–85 % пацієнтів формується носійство HBsAg до настання 18 років. Також у них визначаються низькі показники вірусемії, можливість пізньої реактивації інфекційного процесу, м'який перебіг HBV-інфекції, що може загострюватись у дорослому віці під впливом тригерних факторів [91].

За даними Nicola Corrola та науковців [92], серопозитивність до маркерів HCV-інфекції варіює від 0,5 до 6,5 % у загальній популяції, однак у певних регіонах світу показники визначаються на вищому рівні й досягати 16 % і вище.

За даними Шадріна О.Г та колег [93], вірогідність перинатальної передачі HCV-вірусу варіює від 1 до 10 % новонароджених від HCV-інфікованих матерів, а зараження та трансмісія патогену є можливою у випадку наявності високих показників вірусного навантаження, ко-інфікуванні ВІЛ, наявності якого підвищує ризик вертикальної трансмісії до 15-36 %. Поряд із тим, встановлено, що діти із загрозою перинатального інфікування HCV-інфекцією мали обтяжений преморбідний фон коморбідною патологією, яка впливала на загальну реактивність дитячого організму та сприяла реалізації інфекційного процесу. Також зазначено, що в дітей першого року життя, особливо перших шести місяців, визначається висока ймовірність розвитку фульмінантних форм HBV- та HCV-інфекцій, а клінічний перебіг вірусних гепатитів має затяжний перебіг із формуванням ХГВ та ХГС.

За даними Яковенко Н.О. та співавторів [94], визначено, що гострий перебіг HCV-інфекції у 20–30 % може завершитися одужанням з повною нормалізацією показників АЛТ та імунного кліренсу RNA HCV протягом 6–12 місяців, але у випадку формування хронічного гепатиту та прогресування перебігу основного захворювання, підвищується ризик виникнення цирозу печінки та процесів індукції та промоції розвитку карциноми.

За даними Березенко В.С. та співавторів [95], встановлено, що під час обстеження 50 дітей із ХГС, клінічний перебіг нозології характеризується відсутністю симптомів або ж протікає з мінімальною клінічною симптоматикою, з мінімальною активністю гепатиту (30,0 %), або з нормальними показниками трансаміназ (38,0 %). Автори наводять дані, що в дітей із діагностованим високим вірусним навантаженням  $>600000$  МО/мл ( $n=18$ ) переважають низька та мінімальна активність гепатиту у порівнянні із дітьми з низьким вірусним навантаженням  $<600000$  МО/мл ( $n=32$ ) ( $p<0,05$ ).

Однією із важливих проблем сучасної гепатології є перебіг ХГВ та ХГС у дітей на тлі онкогематологічної патології [34]. Поширеність даних нозологій серед пацієнтів варіює від 70 до 80 %. У дітей з діагностованою онкогематологічною патологією має місце коморбідний імунodefіцит, обтяжений епідеміологічний анамнез, симультанне ураження печінки медикаментами, що використовуються для лікування основного захворювання. Перебіг HBV- та HCV-інфекцій у такому випадку, як правило, несприятливий, а ризик спонтанної ремісії – незначний [17, 34, 91]. За даними Сінгх Ш. [34], у обстежених дітей із ХГВ на тлі онкопатології у стадії ремісії відмічався безжовтяничний перебіг з переважанням імунoактивної фази захворювання (58,5%) із обтяженим преморбідним фоном (78,1 %). Клінічна маніфестація ХГВ у дітей на тлі гострої лімфобласної лейкемії асоціювалась вираженим астено-вегетативним синдромом (31,7 %). Також мали місце прояви диспепсичного синдрому у формі зниження апетиту (58,5 %), здуття живота (34,1 %), порушення



стільця (36,6 %), а також дискомфорту у правому підбер'ї (26,8 %) й гепатомегалією (43,9 %) ( $p < 0,05$ ).

З аналізу клінічних особливостей перебігу вірусних гепатитів В та С у пацієнтів дитячого віку, встановлено, що таким інфекціям властивий поліморфізм клінічної симптоматики [34].

Хочеться підкреслити, що домінуючим клінічним синдромом HBV- та HCV-інфекції у пацієнтів дитячого віку є астеничний та астено-вегетативний синдроми. У пацієнтів відмічаються такі симптоми, як підвищена втомлюваність, загальна слабкість, перепади настрою, емоційна лабільність, м'язові болі, головні болі, зниження апетиту, втрата маси тіла, носові кровотечі [34, 96, 97].

Також важливими клінічними синдромами у пацієнтів із ХГВ та ХГС виступають: абдомінальний, диспепсичний, холестатичний.

Щодо аналізу клінічної маніфестації холестатичного синдрому, встановлено, що поява жовтяниці, свербіжу шкіри має місце, однак частота прояву даних симптомів зростає у випадку ко-інфікування іншими інфекціями (наприклад, HBV+HCV, HIV+HCV, HBV+HIV, тощо) [98, 99, 100].

Щодо диспепсичного та абдомінального синдромів встановлено, що у пацієнтів дитячого віку із ХГВ та ХГС вони зустрічаються з різним ступенем інтенсивності, а їх критерії відповідають діагностичним критеріям функціональної диспепсії [34, 96, 101, 102].

Домінуючими симптомами при ХГВ та ХГС виступають порушення апетиту, дисфагія та аерофагія, невмотивовані блювання, прояви метеоризму, зміна частоти, консистенції та характеру випорожнень тощо [34, 103].

Під час обстеження пацієнтів часто визначаються симптоми збільшення печінки, а також існують дані, що свідчать про відсутність чіткої залежності між симптомом гепатомегалії та важкістю перебігу основного захворювання [104]. Поряд з тим, у дітей з ХГВ та ХГС при об'єктивному огляді відмічається

збільшення об'єму живота, що пов'язаний не лише зі збільшенням печінки, а й із метеоризмом, у тому числі [105, 106, 107].

Доволі частою клінічною маніфестацією у пацієнтів дитячого віку із ХГВ відмічається наявність епістаксису, пальмарної еритеми, поява ангіопатій та «судинних зірочок» на шкірі [106, 108].

Щодо аналізу позапечінкових маніфестацій ХГВ встановлено, що механізми їх прояву у дітей асоційовані із цитотоксичними, імунокомплексним, вазотоксичними механізмами та маніфестують по типу гломерулонефритів, васкулітів, кріоглобулінемії, тиреоїдитів, артритів, анемії, В-клітинної лімфоми, а такі прояви реєструються рідше, ніж у дорослих пацієнтів.

Хочеться підкреслити, що у пацієнтів зі збільшенням віку зростають прояви клінічних симптомів астеничного, астено-вегетативного, геморагічного та диспепсичного синдромів, синдрому лімфоаденопатії та спленомегалії, позапечінкових маніфестацій, а також психоемоційних, соматопсихічних та соматоформних розладів [93]. Так, за даними Mazzaro С. Та колег [109], під час аналізу перебігу HCV-інфекції у пацієнтів дитячого віку відмічається, що у понад 70 % інфікованих пацієнтів із діагностованим ХГС мала місце одна чи більше позапечінкова клінічна маніфестація інфекційного процесу.

Варто зазначити, що типовими позапечінковими проявами HCV-інфекції є загальні прояви (зниження індексів якості життя, лихоманка та загальна слабкість), поява неоплазій (В-клітинна лімфома), серцево-судинні прояви (інфаркт міокарду та ін.), метаболічні розлади (цукровий діабет, інсулінорезистентність), нейропсихічні розлади (порушення когнітивних процесів, депресія), аутоімунні прояви (кріоглобулінемія, ревматоїдний артрит), органоспецифічні клінічні маніфестації (тиреоїдит, пульмоніт, гломерулонефрит, шкірні прояви, ураження зорового аналізатора) [110, 111, 112, 113, 114].

У наукових працях Ibrahim I.M. та колег [87] зазначено, що у США серед пацієнтів із ХГС частота клінічної маніфестації психічних захворювань та девіацій є вищою в порівнянні із загальною популяцією. У літературі також наведені дослідження щодо впливу HCV-інфекції на формування когнітивних процесів пацієнтів дитячого віку. За даними Ibtihal M. A. та співавторів [87], під час проведення наукового дослідження «випадок-контроль» проводилось обстеження 102 пацієнтів дитячого віку із діагностованою HCV-інфекцією, а також 102 практично здорових дітей. Встановлено, що рівень тривожності, депресії в пацієнтів із HCV-інфекцією був вищим, порівнюючи із практично здоровими дітьми.

Як зазначено в наукових працях Ekmen Nergiz та колег [115], при обстеженні 136 пацієнтів із ХГВ та 46 пацієнтів ХГС досліджено ступінь соматоформних, психосоматичних, психотичних розладів, встановлено частоту зростання цих проявів із прогресуванням стадії захворювання, та вплив перцепції захворювання на емоційну копінг стратегію, прояви депресії та тривожності у таких пацієнтів.

При оцінюванні особливостей перебігу ХГВ та ХГС у дітей має значення не лише клінічна маніфестація, а й підходи до лабораторної діагностики девіацій функціонального стану в організмі дитини на тлі інфекційного процесу, обумовленими HBV- та HCV-вірусами.

Під час лабораторного обстеження пацієнтів із ХГВ та ХГС у дітей маніфестує цитолітичний синдром. Підвищення рівня ензимів, що свідчать про ураження печінки, представлена завдяки АЛТ, АСТ, ЛДГ та ГГТ [116, 117, 118].

Поряд із тим, під час біохімічного дослідження сироватки крові пацієнтів відмічається підвищення рівня загального білірубину, диспротеїнемія, зміни в показниках, що характеризують систему крові [34, 118, 119].

Лабораторне обстеження пацієнтів із ХГВ на практиці ґрунтується на основі результатів специфічного тестування (специфічні маркери HBV-інфекції,

які встановлені імуноферментним аналізом, ПЛР виявлення ДНК HBV вірусу та кількість її копій, рівень АЛТ), а також інструментального дослідження чи даних пункційної біопсії (з метою верифікації етіології процесу, ступеню прояву фіброзних змін).

З урахуванням отриманих даних проводиться стратифікація стадій інфекційного процесу відповідно до чинних клінічних настанов та визначається відповідна стадія, а саме: HBeAg-позитивна хронічна інфекція (імунотолерантна фаза), HBeAgпозитивний хронічний гепатит (імуноактивна стадія), HBeAg-негативна хронічна інфекція (неактивне носійтво), HBeAg-негативний хронічний гепатит, HBsAg-негативна фаза (окультна HBV-інфекція) [34, 120].

Поряд із тим, лабораторне тестування дітей із ХГС ґрунтується також на основі детекції специфічних маркерів HCV-інфекції, ПЛР тестування й детермінації ступеню фіброзних змін печінки [121].

За дослідженнями низки авторів визначено ряд факторів, які є асоційованими із підвищенням показників прогресування хвороби, фіброзу печінки у пацієнтів із ХГВ та ХГС, а саме: вірусне навантаження, особливості імунного статусу, рівень АЛТ, генетичні особливості, супутнє ко-інфікування ВІЛ, вірусами гепатитів, наявність важкої коморбідної патології [15, 17, 34, 50].

Упродовж останніх років клінічні прояви ХГВ та ХГС інфекцій почали реєструватись у пацієнтів із встановленими діагнозами онкологічних захворювань. Варто зазначити, що таких пацієнтів клінічна маніфестація вірусних гепатитів В та С мала неспецифічний характер, саме тому, встановлення діагнозу відбувалось пізніше, що пов'язано із дослідженням причини синдрому цитолізу та детекцією специфічних маркерів інфекційного процесу [122].

За дослідженнями Дудник В. М. та співавторів [122], у процесі обстеження 55 пацієнтів із діагностованими ХГВ та ХГС на тлі основного онкологічного захворювання, підвищення показників білірубіну було виявлено у 32,73 %

обстежених, підвищення АЛТ відмічалось у 91 % обстежених, ЛФ – у 32,7 %, прояви гіпопротеїнемії мали місце у 7,3 % пацієнтів. У загальному дослідженні крові встановлено ознаки тромбоцитопенії у 30 % обстежених, прояви анемії мали місце у 32,8 % дітей.

За дослідженнями Сінгх Ш. [34], Царьової О. [17], встановлено, що у пацієнтів на тлі онкопатології часто визначається латентний перебіг HBV- та HCV-інфекції, що супроводжується виникненням безжовтяничних форм, а також високими показниками вірусемії, змінами та дисфункції імунної системи.

Варто зазначити, що питання поширеності HBV- та HCV-інфекції в пацієнтів з онкологічною патологією, особливо серед дітей, у лікувально-профілактичних закладах України є недослідженим, адже офіційні статистичні дані не представлені, а науковці у своїх працях здебільшого досліджують імунний статус, лікування HBV- та HCV-інфекцій на тлі онкопатології та дослідження його ефективності, а також досліджують корекцію фіброзних змін печінки. Саме тому дослідження клініко-лабораторних діагностичних алгоритмів та особливостей HBV- та HCV-інфекції в дітей є важливим медико-соціальним питанням.

### **1.3. Сучасні погляди на діагностику фіброзу печінки у хворих на хронічні вірусні гепатити В і С**

У науковій літературі представлені також різноманітні методи діагностики гепатитів. Вони дають змогу зрозуміти алгоритм використання як інвазивних, так і неінвазивних методів для визначення ступеню фіброзу печінки в пацієнтів із ХГВ та ХГС [94, 123, 124].

Основним інвазивним діагностичним методом у визначенні ступеня фіброзу печінки є проведення біопсії з подальшим патогістологічним дослідженням й стратифікацією ступеня фіброзних змін за морфологічними шкалами, однак такий діагностичний метод має певні обмеження [94, 125, 126].

Поряд із тим, у клінічній практиці є стратифікованою проблема інтерпретації та дефініції фіброзних змін у тканині печінки за об'єктивними структурованими шкалами [127].

З метою імплементації процесів скринінгу наявності фіброзних змін печінки в пацієнтів із хронічними вірусними гепатитами В і С на різних рівнях надання медичної допомоги була впроваджена система неінвазивних діагностичних індексів (наприклад, APRI, FIB-4, FIB-5, Forns, GUCI, Fibrotest, Lok, CDS та інші) [128, 129, 130, 131, 132, 133].

У гепатології набули практичного застосування тести на визначення ступеня фіброзу печінки, що входять до комплексу «FibroMax» (FibroTest, ActiTest, SteatoTest, AshTest, NashTest), адже вони мають високий рівень чутливості, характеризуються неінвазивністю, а також знайшли широке застосування в педіатрії в діагностиці та аспектах моніторингу уражень печінки у хворих на муковісцидоз, цукровий діабет, вірусні гепатити [134, 135, 136, 137].

Поряд із тим, класифікація неінвазивних лабораторних методів є неоднозначною та різниться в науковій літературі. За дослідженнями Olav A. Gressner та колег [138], Chen Z. та співавторів [139], Zhang C. та науковців [140], розрізняють два основних класи сироваткових біомаркерів фіброгенезу. Це маркери I класу, які відображають зміну ЕЦМ, характеризують його дисметаболізм та/або зміни у функціонуванні фіброгенних клітин, а також маркери II класу, які базуються на процесах алгоритмізації оцінкових змін функціональної активності печінки, які зазвичай визначаються та не обов'язково відображають процеси дисметаболізму ЕЦМ та/або зміни фіброгенних клітин.

На сьогодні існує так звана детермінована група «прямих» біомаркерів, що об'єднані в діагностичні панелі та характеризують процеси фіброгенезу печінки (наприклад, ELF, FibroTest, FibroMeter NAFLD, Hepascore, ADAPT, FIBC3, ABC3D та низка інших), але вони не є загальнодоступними до використання,

певні з них є запатентованими та вимагають плату за їх виконання й наступну протокольну інтерпретацію їх результату [55].

Водночас існує низка непрямих індикаторних біомаркерів фіброзу печінки. Вони ґрунтуються на комбінації параметричних змінних, а також такі індекси є безплатними та використовуються практичними лікарями у всьому світі (наприклад, індекси AAR, Forns, APRI, BARD, FIB-4, NFS, GPR, HFS) [55, 56, 57, 58].

За дослідженнями Березенко В.С. та авторів [141], у процесі обстеження 33 дітей із ХГС, величина діагностичного індексу APRI у пацієнтів становила  $0,67 \pm 0,27$  Од., а індексу FIB-4 –  $0,31 \pm 0,2$  Од.. Результати тестів показали досить високу інформативність у обстежених пацієнтів при встановленні кореляційних зв'язків зі ступенем фіброзу печінки ( $r=0,83$ ;  $p<0,05$ ).

Крім зазначених діагностичних маркерів фіброзу печінки в літературі є повідомлення, що сучасними маркерами фіброзу печінки можуть бути ензими, що беруть участь у синтезі ЕЦМ; ензими, що беруть участь у регуляції метаболізму ЕЦМ; попередники синтезованих форм колагену; молекули ЕЦМ; біологічно активні молекули та цитокіни [34, 142].

Так, за результатами досліджень Сінгх Ш. [34], обґрунтовано роль білка остеопонтину, як діагностичного маркера фіброгенезу в дітей із ХГВ. При обстеженні 30 дітей із ХГВ та 41 дитини із ХГВ на тлі гострого лімфобласного лейкозу, прогресування фіброзу печінки асоціюється з достовірним підвищенням рівня остеопонтину у пацієнтів із ХГВ ( $R = 0,769$ ,  $p<0,0001$ ) та дітей із ХГВ на тлі лімфобласного лейкозу ( $R= 0,721$ ,  $p<0,0001$ ), порівнюючи із здоровими дітьми.

Також клінічна маніфестація некрозапальної активності паренхіми печінки асоціювалась із вищими показниками остеопонтину, а саме вищі рівні цього маркера відмічались у дітей із ХГВ та тлі гострої лімфобласної лейкемії з фіброзними змінами на рівні F2 (490,23 [408,72-500] нг/мл) і F3 (472,52 нг/мл),

ніж F1 (216,23 [196,80-258,25] нг/мл) та F0 (185,18 [79,72-215,62] нг/мл) за шкалою Metavir ( $p < 0,05$ ) [34].

Важливими сучасними неінвазивними маркерами фіброгенезу печінки в пацієнтів із ХГВ та ХГС можуть бути і хрящовий глікопротеїн (YKL-40), білок, що зв'язує жирні кислоти (FABP-L-I) та аргіназа-I (Arg-1) [143, 144, 145, 146, 147].

YKL-40 (людський хрящовий глікопротеїн-39, human gp-39) є описаним глікопротеїном, який належить до сімейства хітиназ. Вважають, що детермінованою функцією YKL-40 є ремоделювання тканин та деградація позаклітинного матриксу. Поряд із тим, цей біомаркер є фактором росту фібробластів та діє синергетично з інсуліноподібним фактором росту-1 (IGF-1) у стимуляції їх росту та детермінації, є індуктором хемотаксису ендотеліальних клітин, модулює морфологічний аспект ендотелію судин, що підтверджує роль білка в неоангіогенезі, а також є асоційованим із макрофагальним запальним процесом, впливає на процеси прогресування атеросклерозу, ураження печінки [148, 149, 150, 151].

На сучасному етапі біологічна функція YKL-40 достеменно не відома та досліджується науковцями при різних патологічних станах, у тому числі захворюваннях печінки, раку молочної залози, колоректальних форм раку [152, 153, 154].

За результатами досліджень Yamamoto N. та колег [155], Del Turco S. та співавторів [156] встановлено, що сироваткові рівні YKL-40 є асоційованими із тривалими процесами фіброгенезу, а у комплексі із галектином-3 можуть корелювати із прогресуванням фіброзу печінки.

За дослідженнями Yoowon Kwon та колег [157] визначено рівні YKL-40 у 479 обстежених дітей та обґрунтовано їхні взаємозв'язки із ліпідним спектром крові. Встановлено, що медіана YKL-40 обстеженої когорти пацієнтів становить 21,350 pg/mL [IQR 17,4-27,410 pg/mL], а, за допомогою порівняння даної



величини між групами пацієнтів із нормальною масою тіла, надлишковою масою та ожирінням, при мультиваріативному регресивному аналізі встановлено такі взаємозв'язки: із рівнем тригліцеридів ( $b=0,246$ ;  $p=0,001$ ), співвідношенням тригліцеридів до ЛПВЩ ( $b=0,03$ ;  $p=0,002$ ), логарифмічного співвідношення тригліцеридів до ЛПВЩ ( $b=0,209$ ;  $p=0,001$ ). У літературі наведені поодинокі дослідження щодо вивчення цього біомаркера фіброзу печінки у дітей.

Одним із маркером фіброзу печінки є білок, що зв'язує жирні кислоти (FABP). Він є членом родини білків, що зв'язують жирні кислоти ліпідів-шаперонів. Незважаючи на те що всі ліпідзв'язувальні пептиди беруть участь у індукції запального процесу при метаболічному синдромі, було показано, що рівень FABP пов'язаний зі ураженнями печінки [158]. Результати наукових досліджень Li H.L та колег [159], Pillai S.S. та співавторів [160], також продемонстрували патологічну роль FABP у клінічному перебігу фіброзу печінки, і детермінували FABP, як чутливого клінічного предиктора гострої або хронічної печінкової недостатності, спричиненої алкоголем.

За результатами досліджень Rakela J.L. та колег [161] встановлено, що в пацієнтів із гострим ураженням печінки відмічається підвищення рівня FABP-1, а підвищення рівня FABP-1 вище 350 нг/мл було асоційованим із клінічно значущим ризиком смерті. FABP-1 може бути корисним прогностичним біомаркером, що дасть можливість покращити чинні клінічні діагностичні шкали MELD ALFSG-PI, KCC.

За дослідженнями Watt J. та авторів [162] встановлено, що у пацієнтів із стеатозом печінки відмічається клінічно значущі нижчі показники рівнів FABP-1, у порівнянні зі здоровими респондентами.

За результатами досліджень Eguchi A. та колег [163], шляхом ROC-аналізу визначено величину AUC 0,744 (95 % CI: 0,6759–0,8116;  $p<0,0001$ ) для сироваткового FABP-I-L. Досліджено, що cutoff рівень FABP-I становив 7,7

нг/мл. Пацієнти, у яких визначався цей показник вище, ніж 7,7 нг/мл, мали нижчі показники виживаності, порівняно із пацієнтами із рівнем < 7,7 нг/мл ( $p < 0,0001$ ).

Ще одним важливим маркером, що досліджується сьогодні науковцями для з'ясування патогенезу фіброгенезу є аргіназа-1 (Arg1). Вважається, що специфічна для макрофагів експресія аргінази-1 сприяє запаленню, фіброзу та загоєнню ран через посилення виробництва L-проліну, поліаміну та цитокінів, які активують Th2 [164]. Arg1 – це цитозольний фермент, який конститутивно експресується в печінці, де він бере участь у елімінації азоту у такий спосіб, як каталізація гідролізу аргініну до сечовини та орнітину. Виробництво сечовини видаляє надлишок азоту з організму, тоді як L-орнітин може бути використаний для генерації поліамінів, глутамату та проліну, останній, із яких є критичним для синтезу колагену [164].

Грунтуючись на результатах досліджень Kitowska K. та науковців [165], встановлено, що виснаження рівня L-аргініну через підвищення експресії аргінази-1 може впливати на функції клітин декількома способами. По-перше, різке зниження вільного L-аргініну призводить до зниження його біодоступності для NOS, у такий спосіб, призводячи до зниження біологічного синтезу NO. Також було продемонстровано, що знижені рівні NO призводять до проліферації клітин гладких м'язів і судин, які характерні для процесів фіброгенезу. По-друге, посилене утворення L-орнітину аргіназами підвищує біодоступність поліамінів і L-проліну, необхідних регуляторів проліферації клітин і синтезу колагену.

За результатами досліджень A. Chrzanowska та колег [166], у процесі обстеження 60 дорослих пацієнтів із цирозом печінки, встановлено, що рівень Arg1 варіював від 41,8 до 888,5 U/g, середній рівень Arg1 становив  $1305,8 \pm 515,2$  U/g. Активність ензиму у хворих із цирозом печінки класу А (за класифікацією Чайлда-П'ю) була на рівні  $791,0 \pm 130,3$  U/g, у хворих із класом В –  $473,1 \pm 148,3$ , а також із класом С –  $121,1 \pm 57,2$  U/g.

Для діагностики ступеня враження печінки в клінічній практиці останнім часом широко використовуються неінвазивні інструментальні методи, а саме ультразвукова діагностика.

Використання методики проведення ультразвукового обстеження органів черевної порожнини у пацієнтів із хронічними вірусними гепатитами В і С не дає можливості встановити ступінь фіброзу печінки, однак дає змогу встановити сонографічні, ехоакустичні девіації, які виникають у клінічному перебігу фіброзних змін обстежуваної ділянки при різних захворюваннях [167, 168, 169, 170, 171].

Згідно з дослідженнями Y.Davoudi та співавторів [36] визначено структуровану кількісну шкалу, що дає змогу стандартизувати ультрасонографічні та ехоакустичні параметри при ультразвуковому обстеженні органів черевної порожнини. Під час обстеження 43 дорослих пацієнтів із ХГВ та 17 пацієнтів із ХГС встановлено, що за шкалою Grayscale Y.Davoudi, 2015 у 63,3 % обстежених величина оцінки варіювала від 1 до 7 балів.

Серед можливих діагностичних інструментальних методів фіброзу печінки є: транзиторна фіброеластографія (ФЕГ), компресійна еластографія, еластографія хвилі зсуву, Acoustic Radiation Force Imaging (ARFI) [142].

За дослідженнями Березенко В.С. та авторів [172] встановлено, що при обстеженні 70 пацієнтів із ХГВ, віком від 2 до 18 років, за даними еластографії хвилі зсуву стадію фіброзу печінки на рівні F0-1 діагностовано у 64,3 % (n=45) пацієнтів, стадію фіброзу печінки >F2 – у 35,7 % (n=25) обстежених. Дослідження підтвердило роль неінвазивних методів діагностики фіброзу печінки для відбору пацієнтів, які можуть потребувати противірусного лікування.

За дослідженнями Thaiss W.M. та колег [173], Pickhardt P.J. та науковців [174], Kokubo R. та авторів [175], Dillman J.R. та колег [176], Hunter A.K та співавторів [177] визначено, що внаслідок накопичення метаболітів у ЕЦМ, для

інструментальної діагностики фіброзних змін печінки можна використовувати променеві методи дослідження, у тому числі КТ-діагностику, МРТ-діагностику, а також PET-СТ-діагностику фіброзу печінки у клінічній практиці.

Як бачимо із наведених літературних джерел, спектр інвазивних та неінвазивних діагностичних методів фіброзу печінки в дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С є широким, однак потрібно враховувати діагностичну чутливість, специфічність, доступність, категоріальний підхід та вікові діагностичні обмеження конкретних методик, що будуть використовуватись для визначення ступеня фіброзу печінки у пацієнтів дитячого віку.

Отже, більшість світових наукових досліджень проведені серед пацієнтів дорослого віку, тоді як серед дитячого контингенту реєструються поодинокі публікації. Саме тому виникла доцільність у визначенні діагностичних рівнів FABP-1-L, YKL-40, Arg-1 у дітей із ХГВ та ХГС у поєднанні із сонографічними та гемодинамічними характеристиками органів гепатобіліарної зони з використанням діагностичних шкал з метою ранньої діагностики фіброзних та некрозапальних змін паренхіми печінки.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

### 2.1. Матеріали досліджень

Наукову роботу виконано на кафедрі дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (завідувачка кафедри – проф. ЗВО Ірина Незгода), на базі комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня Вінницької обласної Ради» (директор КНП «ВОКДІЛ ВОР» - Людмила Бровінська), лабораторні дослідження виконувались у ДУ «Вінницький обласний центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України» та КНП «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня Вінницької обласної Ради» (відповідальний виконавець, лікар-дослідник – Валентина Князева) та з допомогою лабораторій «Synevo», «Глобал-тест», «Медлаб», «Меділабс» (м. Вінниця) упродовж 2018 – 2023 рр.

З метою підтвердження діагнозу, відповідно до затверджених сучасних стандартів надання медичної допомоги, чинних клінічних настанов, затверджених МОЗ України, керувалися уніфікованими клінічними та параклінічними критеріями, скаргами хворих, відомостей анамнезу життя та захворювання, а також результатами проведених клінічних та лабораторних обстежень пацієнтів.

Лабораторно діагноз ХГВ був підтверджений за допомогою детекції у сироватці крові пацієнтів DNA HBV якісним та кількісним методами через полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). Для підтвердження хронічного перебігу вірусного гепатиту В, відповідно до міжнародних клінічних рекомендацій, було проведено визначення рівня маркерів HBV (HBsAg, HBeAg, anti-HBc IgG, anti-HBe Ig total) методом проведення імуноферментного аналізу (ІФА). Лабораторну верифікацію діагнозу ХГС через виявлення у сироватці крові пацієнтів RNA HCV (якісним та кількісним методами) під час ПЛР діагностики, а також –

виявлення серологічних маркерів HCV-інфекції (anti-HCVIgM, anti-HCV IgG) під час ІФА, а також додатково проведено блот-аналіз для виявлення антитіл до неструктурних протеїнів HCV-вірусу (anti-NS3 IgG, anti-NS4 IgG, anti-NS5 IgG).

Верифікація діагнозів онкологічних захворювань та особливостей клінічного перебігу досліджуваних станів в стадії ремісії проводилась згідно з офіційними медико-статистичних документів (епікризів до медичних карт стаціонарних хворих, консультативних висновків) з профільних лікувально-профілактичних закладів, де пацієнти перебували під динамічним спостереженням. Варто зазначити, що під час первинного звернення та госпіталізації до лікувально-профілактичних закладів з метою ініціації процесу лікування онкологічних захворювань, діти обстежувались методом ПЛР на наявність вірусів гепатитів В і С. В обстежених дітей із онкологічною патологією, що були включеними у дослідження, на початку процесу лікування основного захворювання маркери вірусних гепатитів не визначались доступними лабораторними методами.

#### **Критерії включення в дослідження:**

- наявність у крові HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgG, ПЛР HBV;
- наявність у крові anti-HCV Ig M/G/total, anti-NS3 IgG, anti-NS4 IgG, anti-NS5 IgG, RNA HCV;
- пацієнти «з» та «без» досвіду лікування хронічних вірусних гепатитів В і С препаратами противірусної дії;
- перебіг онкологічного процесу в стадії ремісії упродовж 3 років у пацієнтів із діагностованими хронічними вірусними гепатитами В і С;
- відсутність приймання препаратів, які впливають на активність NO-синтази.

#### **Критерії виключення:**

- гепатити, зумовлені вірусами герпесу - (EBV, CMV, HHV-6), іншими вірусами гепатитів (А, TTV, D, Е та інші), аутоімунні гепатити

(підтверджені серологічно із виявленням титрів антитіл ANA, AMA та ін.), гепатити, зумовлені *Toxoplasma gondii* та іншими найпростішими, токсичні та медикаментозно-індуковані гепатити, спадкові та метаболічні хвороби печінки.

З метою вирішення завдань, що були сформованими відповідно до мети науково-дослідницької роботи, було обстежено 60 пацієнтів із хронічними вірусними гепатитами В і С. Контрольну групу сформували 30 практично здорових дітей.

#### **Критерії включення групи контролю (практично здорові діти):**

- відсутність маркерів вірусних гепатитів (окрім поствакцинальних антитіл), аутоімунних гепатитів, хронічних захворювань гепатобіліарної зони у анамнезі;
- відсутність приймання препаратів, які впливають на активність NO-синтази.

Обстеження групи контролю проведено на базі КНП «ВОКДІЛ ВОР», куди діти звертались за амбулаторною допомогою. У контрольну групу включали дітей, які відповідали критеріям включення, а також за відсутності скарг та інших клінічних та параклінічних об'єктивних ознак ураження печінки. Варто зазначити, що в обстеженій групі пацієнтів визначались нормальні параметричні показники клініко-лабораторних досліджень, водночас із відсутністю маркерів інфекційних гепатитів (HBsAg, anti-HCV Ig total, anti-HAV IgM, anti-CMV IgM, anti-VCA EBV IgM, anti-*Toxoplasma gondii* IgM, ПЛР (HBV, HCV, CMV, EBV, HHV-6, *Toxoplasma gondii*)), а також відсутністю ANA, AMA. Додатково було проведено збір медикаментозного анамнезу у обстежених хворих.

Матеріалами для організації та проведення досліджень були карти динамічного спостереження пацієнтів із хронічними вірусними гепатитами В та С (медичні карти амбулаторних хворих). Усі обстежені діти були мешканцями Вінницької області та перебували під динамічним спостереженням на базі КНП

«ВОКДІЛ ВОР», яке є клінічною базою кафедри дитячих інфекційних хвороб ВНМУ ім. М. І. Пирогова у рамках чинних договорів. Збір, аналіз та обробка інформації, отриманої із медичної документації обстежених пацієнтів, проводились упродовж 2018-2023 рр.

Усім обстеженим пацієнтам, які відповідали критеріям включення (як основної (60 дітей), так і контрольної груп (30 дітей)), проведено стандартизований комплекс обстежень у рамках наукового дослідження, що включав додаткове визначення загального аналізу крові, проведення біохімічного аналізу крові з встановленням рівнів загального білірубіну та його фракцій, АЛТ, АСТ, активностей ЛФ, ГГТ, параметрів коагулограми, а також було проведено УЗД органів черевної порожнини із визначенням ультразвукових девіацій, параметрів гемодинаміки та ехо-акустичних змін органів. Додатково усім пацієнтам проведено розрахунок скринінгових індексів моніторингу та ризику виникнення фіброзних змін печінки, а саме – індексів APRI, FIB-4 за стандартними методиками, а також визначено ступінь тривожності за шкалою Гамільтона (НАМА) (для всіх обстежених, що досягли 6-8 річного віку), шкалою PAS (для батьків обстежених дітей віком до 6 років).

Усім обстеженим пацієнтам (90 дітей) проведено оцінку активності та ступеня некрозапального процесу із наступною верифікацією ступеню фіброзних змін печінки за допомогою методу «FibroTest».

Варто зазначити, що обстеженим пацієнтам, що включені в дослідження, проводилось визначення сироваткових рівнів хрящового глікопротеїну (gp39, UKL-40, chitinase-3-like-protein 1), білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-liver), аргінази-1 (arginase-1) за допомогою ІФА.

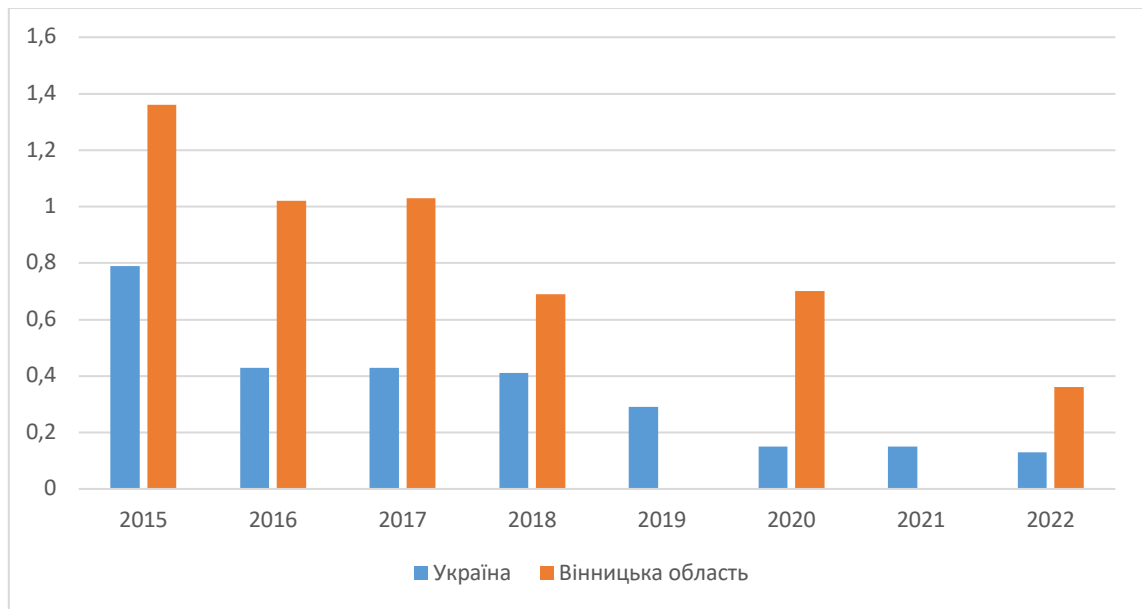
У пацієнтів основної та контрольної груп визначення біомаркерів, додаткове лабораторне та інструментальне обстеження, анкетування проведено під час включення пацієнтів у дослідження.



Результати загальноклінічних та специфічних лабораторних обстежень у дітей основної групи отримані також методом ретроспективного аналізу медичних карт амбулаторних хворих на базі КНП «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня Вінницької обласної Ради».

## 2.2. Клінічна характеристика хворих

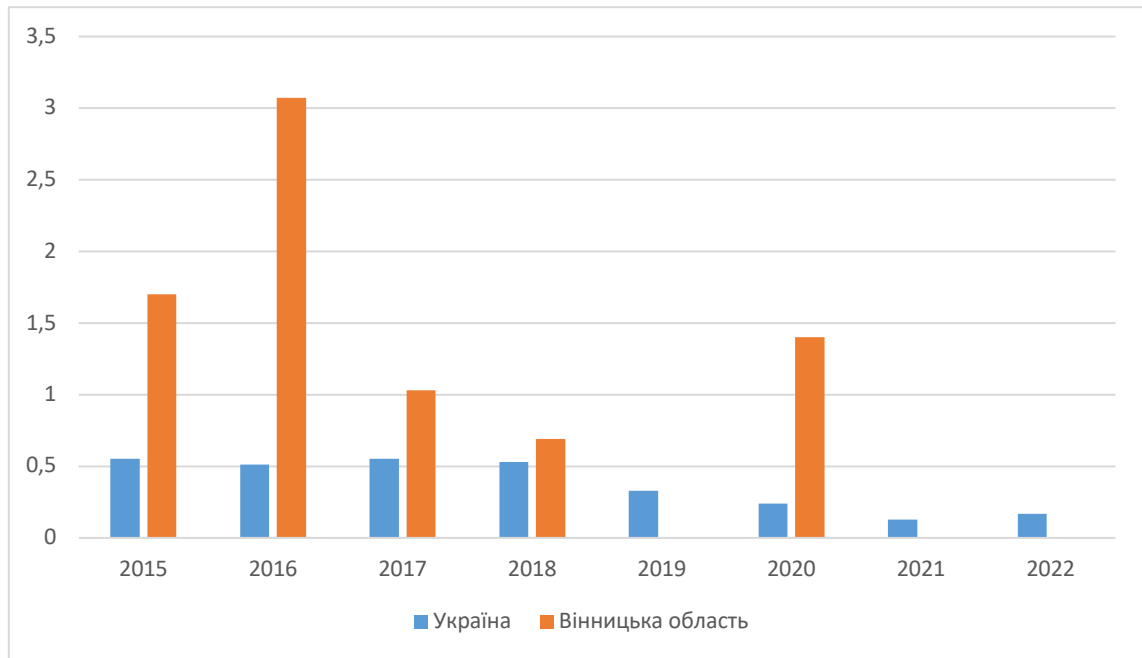
За даними Міністерства охорони здоров'я України та ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» (Лист №04-10/16.1/66-к/Д-64-к/23 від 10.08.2023; додаток В) отримані та проаналізовані статистичні дані щодо захворюваності на хронічні вірусні гепатити В (рис. 2.1) та С (рис. 2.2) серед дітей віком від 0 до 17 років за період 2015-2022 роки.



**Рисунок 2.1. Динаміка захворюваності на ХГВ серед пацієнтів дитячого віку в Україні та Вінницькій області за період 2015-2022 рр. (на 100 тис. населення).**

Встановлено, що рівень захворюваності на ХГВ в Україні, починаючи із 2015 року (0,79 на 100 тис.) до 2022 року (0,13 на 100 тис.), має тенденцію до зниження. Водночас, показники захворюваності у Вінницькій області весь

проміжок часу перевищували середньоукраїнські параметри (2015 – 1,36 на 100 тис., 2016 – 1,02 на 100 тис., 2017 – 1,03 на 100 тис., 2018 – 0,69 на 100 тис., 2020 – 0,7 на 100 тис., 2022 – 0,36 на 100 тис.), крім 2019 та 2021 років. В ці роки випадки ХГВ зареєстрованими не були (2021 р. – період пандемії COVID-19).



**Рисунок 2.2. Динаміка захворюваності на ХГС серед пацієнтів дитячого віку в Україні та Вінницькій області за період 2015-2022 рр.**

Щодо ХГС встановлено, що як в Україні, так й у Вінницькій області спостерігається зниження захворюваності на дану патологію. Водночас, рівень захворюваності у Вінницькій області, як і при ХГВ, перевищував середньоукраїнські показники (2015 – 1,7 на 100 тис.; 2016 – 3,07 на 100 тис.; 2017 – 1,03 на 100 тис.; 2018 – 0,69 на 100 тис.; 2020 – 1,4 на 100 тис.) майже у всі роки спостереження, окрім 2019, 2021 та 2022 років (за даними ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»).

Під динамічним спостереженням у КНП «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня Вінницької обласної Ради» та на кафедрі дитячих

інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова за період виконання дисертаційного дослідження перебувало 128 дітей із встановленими діагнозами хронічних вірусних гепатитів В та С віком від 4 до 18 років.

Варто зазначити, що хронічний вірусний гепатит В було діагностовано в 39,8 % (n=51) хворих, хронічний вірусний гепатит С – у 47,7 % (n=61) пацієнтів, а мікст-перебіг вірусних гепатитів (В+С) мав місце у 12,5 % (n=16) дітей.

Водночас, у 41,4 % (n=53) пацієнтів, перебіг хронічних вірусних гепатитів В та С мав місце на тлі онкологічної патології у стадії ремісії (табл.2.1).

**Таблиця 2.1 Онкологічні захворювання, які визначались у пацієнтів, з хронічними вірусними гепатитами В і С (у %)**

Онкологічна патологія	Пацієнти, що перебували під наглядом із ХГВ та ХГС (n=53)	
	Абс.	%
Гостра лімфобластна лейкемія	25	47,2
Злоякісні новоутворення іншої локалізації	10	18,9
Злоякісні новоутворення ЦНС	9	16,9
Лімфоми (ходжкінські, неходжкінські)	7	13,2
Злоякісні новоутворення ШКТ	2	3,8

Варто зазначити, що найчастішими онкологічними патологіями, які впливали на особливості перебігу ХГВ та ХГС були: гостра лімфобластна лейкемія – 47,2 % (25 дітей), злоякісні новоутворення іншої локалізації (агресивний гістіоцитоз, рабдоміосаркома, ангіоміосаркома, пухлина Вільмса та інші) були діагностованими у 18,9 % (10 дітей). Серед злоякісних новоутворень ШКТ у 3,8 % (2 дитини) було встановлено діагноз гепатобластоми.

З огляду на мету дослідження, сформовані завдання, критерії включення та виключення, було обстежено 60 пацієнтів, які сформували основну групу

спостереження, у половини із них (n=30) був діагностований хронічний вірусний гепатит В, а у іншій половині – хронічний вірусний гепатит С (n=30). Усі обстежені перебували під динамічним спостереженням у КНП «ВОКДІЛ ВОР».

У якості контрольної групи було обстежено 30 пацієнтів, які відповідали критеріям включення у дослідження та не мали ознак ураження гепатобіліарної зони.

### **Клінічна характеристика основної групи**

З аналізу статеві-вікових особливостей обстежених пацієнтів, які включені у дослідження, встановлено, що середній вік обстежених основної групи склав  $11,53 \pm 0,45$  років; хлопчики із числа обстежених становили 56,6 % (34 дитини), дівчатка – 43,4 % (26 дітей). Рівномірність та достовірність розподілу вибірки основної групи перевірена за критерієм Шапіро-Уїлка ( $p=0,013$ ).

Діти, які відповідали критеріям включення у дослідження та сформували основну групу, були розподілені за віком на три групи: перша група сформована пацієнтами віком до 6 років – 5,0 % (n=3), друга вікова група – від 6 до 9 років – 18,33 % (n=11), третя група – від 9 до 17 років – 76,67 % (n=46).

Статева та вікова структура пацієнтів основної групи наведена в таблиці 2.2.

**Таблиця 2.2 Статеві-віковий розподіл пацієнтів основної групи (у %)**

Основна група (n=60)	до 6 років		від 6 до 9 років		від 9 до 17 років	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хлопчики (n=34)	1	2,90	8	23,55	25	73,55
Дівчатка (n=26)	2	7,70	3	11,50	21	80,80
Всього:	3	5,00	11	18,33	46	76,67

Як бачимо із представлених даних (табл. 2.2.), у вікових групах дітей віком від 6 до 9 років 23,55 % (n=8) та від 9 до 17 років 73,55 % (n=25) переважали

хлопчики, а у віці до 6 років переважну кількість обстежених становили дівчатка 7,7 % (n=2). Варто зазначити, що більшість обстежених 76,67 % (n=46) були віком від 9 до 17 років.

Щодо аналізу території проживання дітей основної групи, встановлено, що 65,0 % (n=39) дітей були жителями сільської місцевості, а 35,0 % (n=21) пацієнтів проживали у Вінницькій ТГ (м. Вінниця).

Додатково було проведено дослідження розподілу пацієнтів основної групи за ступенем фіброзу печінки, визначеним лабораторним чи інструментальним методом, відповідно до шкали Metavir (табл. 2.3).

**Таблиця 2.3 Розподіл пацієнтів основної групи в залежності від ступеню фіброзних змін печінки (у %)**

Ступінь фіброзу за шкалою Metavir	Основна група (n=60)		Пацієнти із ХГВ (n=30)		Пацієнти із ХГС (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
F0	29	48,33	10	33,30	19	63,30
F0-F1	10	16,67	6	20,00	4	13,34
F1	2	3,33	1	3,33	1	3,33
F1-F2	10	16,67	8	26,67	2	6,70
F2	3	5,00	2	6,70	1	3,33
F3	6	10,00	3	10,0	3	10,00

Встановлено, що в значній частині пацієнтів основної групи – (48,33 % (n=29)), ступінь фіброзу печінки визначався на рівні F0, поряд із тим, як ступені F0-F1 та F1-F2 визначалися у 16,67 % (n=10) хворих, відповідно. Варто зазначити, що ступінь F1 був встановленим у 3,33 % (n=2) обстежених, водночас F2 – у 5,0 % (n=3), F3 – у 10,0 % пацієнтів (n=6).

Серед пацієнтів із діагностованим ХГВ переважали фіброзні зміни печінки на рівні F0 – у 33,3 % (n=10) обстежених. Ступінь фіброзних змін F1-F2 мав місце

у 26,67 % (n=8) дітей, водночас серед дітей із ХГС – переважав ступінь фіброзу F0 – у 63,3 % (n=19).

У 63,3 % (19 дітей) ХГВ перебігав на тлі онкологічної патології в стадії ремісії. Найчастішою нозологічною формою серед онкологічних захворювань визначались: гостра лімфобласна лейкемія – 63,16 %, злоякісні утворення ЦНС – 15,78 %, лімфома Ходжкіна – 10,52 %, гепатобластома – 5,27 %, нефробластома – 5,27 %.

У 63,3 % (n=19) дітей ХГС також перебігав на тлі онкопатології, а саме: гострої лімфобласної лейкемії – 36,84 %, новоутворень інших локалізацій – 36,84 %, лімфом – 10,52 %, нефробластоми – 10,52 %, гепатобластоми – 5,28 %.

Поряд із тим, 36,67 % (n=11) пацієнтів із ХГВ отримували лікування ентакавіром. Усі обстежені пацієнти із ХГС після включення у дослідження були проліковані препаратами прямої противірусної дії (ледіпасвір-софусбовір, ледіпасвір).

Проведення молекулярно-генетичного дослідження дало можливість встановити генотип вірусу. Встановлено, що у пацієнтів із ХГС 1b-генотип визначався у 93,3 % (n=28) дітей, а у 6,7 % (n=2) пацієнтів – 3a-генотип.

З'ясовано особливості преморбідного фону та перенесеної коморбідної патології у пацієнтів основної групи.

Встановлено, що у дітей основної групи, найчастішими преморбідними факторами, які впливали на реактивність дитячого організму та визначали перебіг ХГВ та ХГС були перенесені в анамнезі тонзиліти та фарингіти – у 25,0 % (n=15) дітей, часті епізоди ГРВІ – в 23,3 % (n=14) дітей, перенесена інфекційна патологія (кір, вітряна віспа) – у 23,3 % (n=14) дітей.

Окрім представлених захворювань, додатковими обтяжуючим фактором перебігу ХГС у 2 дітей (6,66 %) відмічено імунодефіцит, анемія Мінковського-Шофара – в 1 дитини (3,33 %), імуна тромбоцитопенічна пурпура – в 1 пацієнта

(3,33 %), вторинний гломерулонефрит – в 1 пацієнта (3,33 %), спайкова хвороба очеревини – в 1 обстеженого (3,33 %).

З метою визначення ймовірного шляху інфікування було проведено збір та дослідження епідеміологічного анамнезу в обстежених пацієнтів (табл. 2.4).

**Таблиця 2.4 Особливості шляхів інфікування хворих з ХГВ та ХГС (у %)**

Шляхи інфікування	Пацієнти основної групи (n=60)		Пацієнти із ХГВ (n=30)		Пацієнти із ХГС (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Оперативні втручання, парентеральні маніпуляції	11	18,33	4	13,3	7	23,3
Трансфузії крові та її компонентів	18	30,0	11	36,7	7	23,3
Ідіопатичний	31	51,67	15	50,0	16	53,4

З огляду на високі показники поширеності онкологічної патології серед хворих із ХГВ та ХГС, основним механізмом інфікування HBV- та HCV-вірусами у даної когорти хворих був парентеральний, а, відповідно, основними шляхами інфікування були парентеральні втручання, трансфузії крові та її компонентів.

Слід зазначити, що в обстежених пацієнтів із діагностованим ХГВ, беручи до уваги високу частку хворих із онкологічною патологією, переважав шлях інфікування через трансфузії крові чи її компонентів – 11 дітей (36,7 %). Поряд із тим, серед пацієнтів із ХГС – у 7 випадках (23,3 %) відмічались оперативні

втручання чи інші парентеральні інтервенції у якості можливого джерела інфікування.

Середня тривалість перебігу інфекційного процесу у дітей із ХГВ становила  $4,63 \pm 0,51$  років, а, відповідно, тривалість перебігу інфекційного процесу у обстежених пацієнтів із ХГС –  $4,23 \pm 0,5$  років.

#### **Клінічна характеристика групи контролю**

За результатами медико-статистичного аналізу розподілу обстежених групи контролю встановлено, що 46,67 % становили хлопчики ( $n=14$ ), а 53,33 % - дівчатка ( $n=16$ ). Середній вік обстежених групи контролю складав  $9,33 \pm 0,63$  років. Рівномірність та достовірність розподілу вибірки групи контролю перевірена за критерієм Шапіро-Уїлка ( $p=0,011$ ).

Розподіл обстежених групи контролю за віком та статтю наведено в таблиці 2.5.

**Таблиця 2.5 Розподіл групи контролю за віком та статтю (%)**

Група контролю ( $n=30$ )	до 6 років		від 6 до 9 років		від 9 до 17 років	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хлопчики ( $n=14$ )	-	-	7	50,00	7	50,00
Дівчатка ( $n=16$ )	4	25,00	5	31,25	7	43,75
Всього:	4	13,30	12	40,00	14	46,70

За даними таблиці 2.5, бачимо, що серед дітей віком до 6 років переважали дівчатка – 4 дитини (25,0 %). Практично однакову тенденцію за розподілом спостерігаємо у вікових групах від 6 до 9 років та старших 9-річного віку.

З урахуванням територіального аспекту проживання обстежених дітей, встановлено, що 66,7 % (20 дітей) із них були жителями сільської місцевості, а 33,3 % (10 дітей) – проживали у міській місцевості.



Додатково досліджено особливості преморбідного фону та перенесеної супутньої патології у обстежених групи контролю. Визначено, що перенесені часті ГРВІ мали місце у 33,3 % (n=10) дітей, перенесені бронхіти чи пневмонії – у 30,0 % (n=9) дітей, тонзиліти чи фарингіти у 13,33 % (n=4) обстежених, інфекційна патологія в анамнезі – у 16,67 % (n=5) дітей, прояви анемії мали місце у 16,67 % (n=5) дітей.

### **2.3. Методи дослідження**

#### **Епідеміологічні методи дослідження**

У процесі виконання дисертаційного дослідження застосовувались методики про- та ретроспективного методів епідеміологічного аналізу. Використання підходів таких методів дозволило проаналізувати особливості епідеміологічного анамнезу обстежених пацієнтів, стратифікувати можливі шляхи інфікування вірусами гепатитів В та С, оцінити тривалість захворювання, обумовленого даними етіологічними чинниками в обстеженої когорти пацієнтів.

#### **Клінічні та загальноприйняті параклінічні методи досліджень**

Включення та обстеження пацієнтів у дослідження здійснено методом суцільної вибірки під час надходження в стаціонар згідно процедури та термінів планових оглядів, які визначені Стандартом надання медичної допомоги [120, 121].

Обстеження всіх включених у дослідження включало процедури вивчення анамнезу життя, особливостей психомоторного розвитку дитини, визначення ступеню тривожності, наявності коморбідної патології та супутніх станів у якості преморбідного фону. Клінічне обстеження пацієнтів проведено за уніфікованими стандартними методиками. Додатково визначено наявність чи відсутність клінічних проявів астено-вегетативного, диспепсичного, абдомінального синдромів, синдрому жовтяниці, гепатоспленомегалії, позапечінкових проявів вірусних гепатитів (в тому числі артралгії, лімфаденопатії, алергії та інші).

Усім пацієнтам, які включені у дослідження під час взяття на облік здійснено загально клінічні стандартизовані методи обстеження з метою спостереження. Проведено визначення розгорнутого загального аналізу крові з лейкоцитарною формулою та визначенням рівня тромбоцитів.

За даними сучасних клініко-лабораторних підходів та тенденцій ураження печінки в пацієнтів із хронічними вірусними гепатитами, дисфункцію печінки визначено за допомогою основних біохімічних синдромів.

Основні характеристики цитолітичного синдрому включали в себе встановлення активності та рівнів АЛТ і АСТ сироватки хворих за методом Райтмана-Френкеля. Ступінь активності гепатиту встановлено за рівнем АЛТ, а саме: мінімальну активність запального процесу характеризувано підвищенням АЛТ до 2 норм (ULN), низька – до 5 норм (ULN), помірна – до 9 норм (ULN), висока – понад 9 норм (ULN).

Лабораторна характеристика холестатичного синдрому проведено з визначенням рівнів ЛФ, ГГТ в сироватці крові обстежених пацієнтів (за швидкістю вивільнення 4-нітроаніліну), а також із встановленням рівнів білірубину і його фракцій (за уніфікованою методикою Єндрасика-Грофа).

Синдром печінково-клітинної недостатності характеризується рівнем протромбінового індексу, що визначено за методом Квіка. Додатково досліджено показники системи згортання крові (фібриноген А, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)).

Лабораторні дослідження проведено у клініко-діагностичній лабораторії КНП «ВОКДІЛ ВОР», а також на базі лабораторій «Synovo», «Глобал-тест», «Медлаб», «Меділабс» (м. Вінниця).

Клініко-психологічне анкетування та його інтерпретація проводились усім обстеженим за уніфікованими шкалами з урахуванням віку та особливостей діагностичних шкал: шкала тривоги Гамільтона, шкала PAS [178, 179].

Увесь агрегований масив даних, що формувався із суб'єктивних, об'єктивно встановлених даних, а також результатів додаткових методів досліджень, внесено до спеціально розробленої реєстраційної карти обстежених пацієнтів у рамках наукового дослідження (Додаток Г), а також до комп'ютерної бази даних (у форматі таблиці цифрового формату .xls).

### **Метод діагностичних індексів**

У процесі наукового дослідження усім обстеженим пацієнтам проведено визначення показників індексів APRI, FIB-4 за уніфікованими методиками та розрахунковими формулами [55].

### **Метод полімеразної ланцюгової реакції**

Для визначення ДНК HBV-вірусу використано метод якісної ПЛР діагностики, що полягав у застосуванні зворотної транскрипції ДНК з отриманням комплементарної ДНК (кДНК) та подальшої її апліфікації, з метою отримання певної послідовності ДНК в кількості, що переважає вихідну в 10-12 разів (аналітична чутливість методу –  $> 100$  МО/мл). Для оцінки концентрації ДНК HBV використано кількісний метод ПЛР діагностики, метою якого було встановити кількість віріонів в 1 мл біологічного матеріалу – вірусного навантаження (показники низького вірусного навантаження визначено на рівні –  $\leq 600000$  МО/мл, показники високого вірусного навантаження –  $> 600000$  МО/мл) [34].

Для визначення RNA-HCV використано метод ПЛР діагностики (аналітична чутливість методу –  $> 100$  МО/мл), а кількісний аналіз ПЛР діагностики HCV-інфекції було проведено з метою визначення концентрації копій RNA-HCV (показники низького вірусного навантаження –  $\leq 600000$  МО/мл, показники високого вірусного навантаження –  $> 600000$  МО/мл) [142]. З метою встановлення генотипу HCV-вірусу використовували методи, що базуються на використанні типоспецифічних праймерів для отримання сегментів ампліфікованого генетичного матеріалу вірусу різної довжини. Також методом

ПЛР здійснено визначення генетичного матеріалу наступних інфекційних чинників: HBV, HCV, CMV, EBV, *Toxoplasma gondii*.

### **Метод імуноферментного аналізу**

За методологією імуноферментного аналізу (ІФА) в обстежених пацієнтів, що були включені в дослідження, було виявлено сумарні антигени та антитіла (HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBcore IgG, anti-HBe Ig). Для визначення рівнів антитіл до антигенних структур HBV-вірусу використано метод проточної цитофлюориметрії з використанням аналізатора Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія). Визначення діагностичних маркерів HCV-інфекції (anti-HCV Ig total/G/M, anti-NS3 HCV IgG, anti-NS4 HCV IgG, anti-NS5 HCV IgG, anti-core/E1/E2) проведено методом ІФА з використанням потужностей, аналітичної чутливості аналізатору Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія).

Також методом ІФА обстеженим пацієнтам проведено тестування із визначенням специфічних діагностичних маркерів захворювань, що супроводжуються ураженням печінки: anti-HAV IgM, IgM CMV, IgG (EBNA EBV, CMV, HHV6, *Toxoplasma gondii*, ANA, AMA).

Додатково пацієнтам визначались рівні сироваткових маркерів, а саме: рівень хрящового глікопротеїну (gp39, YKL-40, chitinase-3-like-protein 1), білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1 liver), аргінази-1 (arginase-1) методом ІФА.

**Методика визначення рівня хрящового глікопротеїну (gp39, YKL-40, chitinase-3-like-protein 1), білка, що зв'язує жирні кислоти (fatty acid-binding protein, liver, FABP-1-L), аргінази-1 (arginase-1) сироватки крові**

Вміст рівня хрящового глікопротеїну (gp39, YKL-40, chitinase-3-like-protein 1) у сироватці крові визначали методом ІФА (ELISA) з використанням набору Human CHI3L1 (Chitinase-3-like protein 1) ELISA Kit (FineTest, Китай).

Вміст рівня білка, що зв'язує жирні кислоти (fatty acid-binding protein, liver, FABP-1-L) у сироватці крові визначали методом ІФА (ELISA) з використанням

набору Human FABP1(Fatty acid-binding protein, liver) ELISA Kit (FineTest, Китай).

Вміст рівня аргінази-1 (arginase-1, Arg-1) у сироватці крові визначали методом ІФА (ELISA) з використанням набору Human ARG1 (Arginase-1) ELISA Kit (FineTest, Китай).

**Визначення даних біологічних маркерів проводилось в декілька етапів:**

Забір крові в пацієнтів для визначення рівнів YKL-40, FABP-1-L, Arg-1 здійснювався із дотриманням стандартних операційних процедур методом забору крові в охолоджені силіконові пробірки з додаванням EDTA-Na з подальшим центрифугуванням зразку у режимі охолодження (4 °C) в режимі седиментації 1000g впродовж 15 хв. Після цього отриманий зразок сироватки крові одразу було заморожено в кріоепідорфах і збережено за температури не більше -20 °C (без повторних циклів заморожування-розморожування).

Визначення рівнів YKL-40, FABP-1-L, Arg-1 проведено за такою процедурою: відповідно до директиви виробника, розпочинали підготовку усіх необхідних реагентів (буферів, стандартів, біотин-маркованого антитільного робочого розчину, SABC-розчину, зразків сироватки, що підлягають дослідженню). Встановлювали стандартні тестові зразки (у розведенні щонайменше на ½ буфером для розведення зразків). Стандарти готували відповідно від 0 (zero tube) до 6 пробірки, а також проводили тестування стандарту буферу у лунках. Дослідницькі зразки сироватки у розведенні готували відповідно до уніфікованих директив, а 100 мкл розведеного зразку додавали у лунки тестового зразка. Інкубування лунок з матеріалом проводили впродовж 90 хвилин при температурі 37,0 °C. Після цього знімали кришку із діагностичної планшетки, промивали планшет двічі промивним буфером (із униканням повного висихання діагностичних лунок планшетки). Наступним кроком додавали антитіла, мічені біотином у об'ємі 100 мкл у вищезгадані лунки

та проводили інкубування впродовж 60 хвилин при температурі 37,0 °С. За допомогою вошера, проводили трикратне промивання планшетки із подальшим додаванням SABC-розчину, після чого повторно проводили інкубування дослідницької планшетки впродовж 30 хвилин при температурі 37,0 °С. Після цього проводили процедуру вошингу із подальшим додаванням ТВМ-субстрату у об'ємі 90 мкл із інкубуванням у темряві впродовж 10-20 хвилин. Після процедури інкубування, додавали 50 мкл стоп-реагенту у кожен лунку мікропланшетки та стежили за зміною кольору лунок від синього до жовтого. Одразу проводили визначення оптичної щільності кожної лунки за допомогою пристрою для зчитування інформації з мікропланшета – рідера (450 нм) та проводили побудову стандартної кривої з використанням програмного забезпечення. Концентрації YKL-40, FABP-1-L, Arg-1 прочитані зі стандартної кривої, обов'язково перемножувались на коефіцієнт розведення біологічного зразка. Для кожного набору досліджуваних зразків та контролю створювали свою стандартну криву (ng/ml; pg/ml). Середні детерміновані відхилення коефіцієнтів варіації отриманих результатів були <10 % для всіх зразків, що підлягали тестуванню з використанням наведених тест-систем.

#### **Метод «ФіброТест» («FibroTest»)**

Для визначення ступеня фіброзу печінки проведено дослідження сироватки крові обстежених пацієнтів за допомогою лабораторної панелі «ФіброТест» («FibroTest»), яка є валідизованою серед пацієнтів дитячого віку та включала в себе встановлення рівнів АЛТ, загального білірубіну, альфа-2-макроглобуліну, ГГТ, гаптоглобіну із розрахунком показника «ФіброТест» за уніфікованою методикою.

За морфологічною шкалою METAVIR оцінювали відповідність до показників «ФіброТест» та визначали ступінь прояву фіброзних змін печінки за визначеними чотирма стадіями, а саме: F0 – відсутність фіброзу, F1 – портальний фіброз без формування септального процесу, F2 – портальний фіброз з

формування поодиноких септ, F3 – множинні септи, однак без трансформації цитогістоархітекτονіки по типу цирозу, F4 – термінальна трансформація архітекτονіки печінки (цироз печінки). Дослідження проведено в філіях лабораторії «Synevo», «Медлаб», «Меділабс» (Вінниця, Україна).

### **Інструментальні методи дослідження**

Проведено ультразвукову діагностику (УЗД) органів черевної порожнини щодо еталонного середовища. Ультрасонографічні дослідження виконано на апаратах УЗ-діагностики «Toshiba SSA-220A» (Японія), «Samsung HM-70A» конвексним та лінійними датчиками відповідно до стандартів обстеження ультразвукової діагностики органів черевної порожнини. Стратифікація даних ультразвукового дослідження здійснено за клініко-діагностичною шкалою Y.Davoudi (2015) (Додаток Д), а також визначено індекси ехогенності печінки, нирки та ділянки «нирка-печінка». Додатково проведено визначення швидкості кровотоків (VqS, VqD), індексу резистентності у ворітній вені, селезінковій вені, печінковій артерії в режимі доплерного сканування.

### **Статистичні методи дослідження**

Отримані аналітичні дані у процесі виконання дисертаційного дослідження було опрацьовано за допомогою пакету програмного забезпечення Microsoft Excel 2012, R-Studio з використанням методів дескриптивної статистики, порівняльного аналізу, кореляційного та регресивного аналізів.

Загальностатистичний аналіз отриманих кількісних даних включав обчислення середнього арифметичного (M) та його похибки (m). У разі якісних ознак – розраховували частоту прояву (%), а також величину стандартної похибки (m%). Оцінку наявності достовірної різниці між незалежними вибірками проводили за допомогою методу Манна – Уїтні; достовірність при правильному розподілі параметрів вибірки проводили з використанням критерію Стюдента; для даних, що представлені у відсотках – метод Фішера. Відмінності вважались клінічно значущими та статистично достовірними при наявності

$p < 0,05$ . Рівномірність розподілу вибірки встановлювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Ступінь взаємозв'язку між парами ознак, виражених у кількісній шкалі, оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмана (R). Наявність кореляційного зв'язку між параметричними величинами проводили за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r). Графічні зображення heatmap формувались за допомогою програмного забезпечення DATAtab (Німеччина).

З метою розробки та імплементації клінічної моделі прогностичного спрямування у ході дослідження використано математичне моделювання. Змінні  $\beta$ -коефіцієнти, що були встановлені у ході проведення мультипараметричного багатофакторного логістичного регресивного аналізу, вважались достовірними при  $p < 0,05$ , а також вони формували пул незалежних достовірних клінічних регресорів (предикторів), які в подальших етапах моделювання було включено у рівняння математичної моделі. Статистична клінічна значимість сформованої моделі оцінювалась за величиною критерію  $\chi^2$ .

Діагностична сила величин визначених біологічних маркерів та математичної моделі встановлено згідно з уніфікованою методологією ROC-аналізу, побудовою ROC-кривої із визначенням площі під нею (AUC), а також критерію порогу відсікання (англ. cut-off value).

Протокол обстеження хворих складений на засіданні співпрацівників кафедри дитячих інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова за погодженням з адміністрацією КНП «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня Вінницької обласної ради» та відповідає основним біоетичним принципам «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», що регламентовані Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), принципами клінічної практики ICH GCP (1996 р.), Директивою ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.). У кожній медичній карті стаціонарного хворого, медичній карті амбулаторного хворого наявна інформована згода пацієнта з особистим підписом одного із законних представників пацієнтів.



### РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В І С У ДІТЕЙ

#### 3.1. Особливості клінічного перебігу хронічного вірусного гепатиту В у дітей

У процесі проведення наукового дослідження на клінічній базі кафедри дитячих інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова було обстежено 30 пацієнтів із встановленим діагнозом ХГВ віком від 5 до 17 років. Розподіл вибірки був рівномірним, що підтверджено критерієм Шапіро-Уїлка. Серед обстежених дітей хлопчики становили 60 % (n=18), дівчатка – 40 % (n=12). Варто зазначити, що 26,6 % (n=8) обстежених були жителями м. Вінниця, а 73,4% (n=22) – жителями сільської місцевості. Перебіг ХГВ на тлі онкологічної патології у стадії ремісії спостерігався у 63,3 % пацієнтів (n=19). Серед обстежених 36,67 % (n=11) отримали лікування ХГВ відповідно до чинного Стандарту надання медичної допомоги. Хочеться підкреслити, що онкологічна патологія у стадії ремісії була вагомим фактором, що інтегрально визначала імунологічну реактивність дитячого організму та клінічний перебіг ХГВ.

Серед обстежених пацієнтів із ХГВ обтяжений преморбідний фон (часті епізоди ГРВІ, перенесені пневмонії чи бронхіти, інфекційна патологія у анамнезі, анемія) реєструвався у 70,0 % (n=21) дітей.

У процесі наукового дослідження встановили, що серед дітей основної групи HBeAg визначався у 63,3 % (n=19) пацієнтів. Поряд із тим, визначено, що у 26,66 % (n=8) дітей ХГВ перебував у імунотолерантній фазі, у 36,67 % (n=11) мала місце імуноактивна фаза, а також у 36,67 % (n=11) реєстровано фазу неактивного носійства (HBeAg-негативна хронічна інфекція).

Варто зазначити, що в 53,3 % (n=16) обстежених основної групи з ХГВ вірусне навантаження становило <600000 МО/мл, а у 46,7 % (n=14) – визначалось високе вірусне навантаження (>600000 МО/мл).

В обстежених пацієнтів із ХГВ фіброзні зміни на рівні F0 реєструвались у 33,3 % (n=10) дітей, F0-1 – у 20,0 % (n=6), F1 – у 3,33 % (n=1), F1-2 – у 26,67 % (n=8), F2 – у 6,7 % (n=2), F3 – у 10,0 % (n=3), з урахуванням шкали Metavir.

Встановлено, що ХГВ у 100 % (n=30) дітей основної групи мав безжовтяничний перебіг.

Провівши загальноклінічне обстеження та з'ясувавши особливості клінічної симптоматики ХГВ у обстежених дітей, встановлено, що 90,0 % дітей (n=27) пред'являли скарги зі сторони шлунково-кишкового тракту у вигляді диспепсичного та абдомінального синдромів.

Поряд із тим, діагностувався астено-вегетативний синдром та мали місце позапечінкові прояви інфекційного процесу (таб. 3.1).

**Таблиця 3.1 Клінічна симптоматика ХГВ у хворих основної групи (у %)**

Клінічні симптоми	Пацієнти із ХГВ (n=30)	
	Абс.	%
1	2	3
<b>Астеновегетативний синдром</b>		
Нездужання	8	26,67
Підвищена втомлюваність	10	33,33
Емоційна лабільність	12	40,00
Порушення сну та засинання	10	33,33
<b>Диспепсичний синдром</b>		
Порушення апетиту	15	50,00
Блювання	6	20,00
Нудота	8	26,67
Важкість після прийому їжі	17	56,67
Гіркота в роті	7	23,33

Продовження таблиці 3.1

1	2	3
Метеоризм	14	46,67
Зміни характеру випорожнень	17	56,66
<b>Абдомінальний синдром</b>		
Біль у животі	7	23,33
Біль у правому підребер'ї	8	26,67
Збільшення печінки	14	46,67
Збільшення селезінки	5	16,67
<b>Позапечінкові прояви</b>		
Висип	6	20,00
Біль у суглобах	4	13,33
Сухість губ та облямівки губ	7	23,33
Носові кровотечі	3	10,00

Встановлено, що в третини обстежених мали місце прояви астеновегетативного синдрому із клінічною маніфестацією підвищеної втомлюваності та порушення сну. Водночас, у значної кількості обстежених – 40% (n=12) спостережено також прояви синдрому емоційної лабільності.

Щодо аналізу диспепсичних ознак у обстежених пацієнтів, виявлено, що більшість клінічних симптомів відповідали критеріям функціональних розладів травлення, а найчастішою клінічною маніфестацією була важкість після прийому їжі, яку реєстровано у 56,67 % дітей (n=17). Також у 56,66 % (n=17) пацієнтів реєстровано зміни характеру випорожнень, у 50 % (n=15) мало місце порушення апетиту, а також серед 46,67 % дітей (n=14) із ХГВ реєструвались ознаки метеоризму.

Прояви абдомінального синдрому із маніфестацією болю у правому підребер'ї мало місце у 26,67 % (n=8) обстежених, дифузний характер болю у

животі відмічено у 23,33 % (n=7) пацієнтів. Збільшення печінки відмічено серед 46,67 % (n=14) дітей. Варто пам'ятати, що дестабілізація та зміни печінки у дітей із ХГВ на тлі онкологічної патології мала двоякий генез: імуноопосередкований механізм ураження печінки, а також тривалий прийом поліхіміотерапевтичних препаратів. Серед обстежених пацієнтів збільшення селезінки реєстровано у 16,67 % (n=5) обстежених.

Позапечінкові прояви у хворих із ХГВ характеризувались: сухістю губ та змінами рожевої облямівки губ у 23,33 % (n=7) обстежених, ураженням шкіри – у 20,0 % пацієнтів (n=6), артралгією – у 13,33 % (n=4) дітей. Варто зазначити, що додатковою позапечінковою маніфестацією ХГВ у дітей є носові кровотечі, які мають змішаний генез. Серед обстежених пацієнтів основної групи із діагностованим ХГВ прояви носових кровотеч мали місце у 10,0 % (n=3) дітей.

У процесі наукової роботи додатково визначено особливості клінічної симптоматики серед дітей із ХГВ залежно від ступеню фіброзних змін печінки (таб. 3.2).

**Таблиця 3.2 Клінічна симптоматика ХГВ у хворих основної групи залежно від ступеню фіброзних змін печінки (у %)**

Клінічні симптоми	Ступінь фіброзу печінки за Metavir від F0 до F1 (n=17)		Ступінь фіброзу печінки за Metavir від F1-2 до F3 (n=13)	
	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5
<b>Астеновегетативний синдром</b>				
Нездужання	2	11,8	6	46,1
Підвищена втомлюваність	3	17,6	7	53,8
Емоційна лабільність	4	23,5	8	61,5

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5
Порушення сну та засинання	3	17,6	7	53,8
<b>Диспепсичний синдром</b>				
Порушення апетиту	6	35,2	9	69,2
Блювання	1	5,9	5	38,5
Нудота	3	17,6	5	38,5
Важкість після прийому їжі	7	41,1	10	76,9
Гіркота в роті	1	5,9	6	46,1
Метеоризм	5	29,4	9	69,2
Зміни характеру випорожнень	6	35,2	11	84,6*
<b>Абдомінальний синдром</b>				
Біль у животі	3	17,6	4	30,8
Біль у правому підребер'ї	1	5,9	7	53,8
Збільшення печінки	4	23,5	10	76,9
Збільшення селезінки	2	11,8	3	23,1
<b>Позапечінкові прояви</b>				
Висип	2	11,8	4	30,8
Біль у суглобах	1	5,9	3	23,1
Сухість губ та облямівки губ	2	11,8	5	38,5
Носові кровотечі	-	-	3	23,1

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  порівнюючи групи між собою.

За даними таблиці 3.2 встановлено, що частота маніфестації клінічних симптомів астеновегетативного, диспепсичного, абдомінального синдромів та позапечінкових проявів була вищою серед пацієнтів зі ступенями фіброзу печінки від F1-2 до F3 за шкалою Metavir у порівнянні із пацієнтами із фіброзними змінами паренхіми печінки на рівні від F0 до F1.

Отже, симптоматика ХГВ мала більший ступінь маніфестації серед дітей із глибшими морфофункціональними порушеннями печінки, які були встановленими за шкалою Metavir.

З'ясувавши особливості клінічної симптоматики із загальної групи хворих, поставили за мету встановити вплив фактору онкологічного процесу на маніфестацію клінічної симптоматики в пацієнтів із ХГВ, адже серед обстежених значну частку становили діти з онкологічним захворюванням – 63,33 % (n=19) дітей (табл. 3.3).

**Таблиця 3.3 Клінічна симптоматика ХГВ у хворих основної групи залежно від онкологічного процесу у стадії ремісії (у %)**

Клінічні симптоми	Пацієнти із ХГВ на тлі онкологічної патології (n=19)		Пацієнти із ХГВ (n=11)	
	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5
<b>Астеновегетативний синдром</b>				
Нездужання	6	31,5	2	18,2
Підвищена втомлюваність	7	36,8	3	27,3
Емоційна лабільність	9	47,3	3	27,3
Порушення сну та засинання	8	42,1	2	18,2
<b>Диспепсичний синдром</b>				
Порушення апетиту	11	57,8	4	36,4
Блювання	5	26,3	1	9,1
Нудота	6	31,6	2	18,2
Важкість після прийому їжі	13	68,4	4	36,4
Гіркота в роті	5	26,3	2	18,2

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
Метеоризм	10	52,6	4	36,4
Зміни характеру випорожнень	13	68,4	4	36,4
<b>Абдомінальний синдром</b>				
Біль у животі	6	31,6	1	9,1
Біль у правому підребер'ї	5	26,3	3	27,3
Збільшення печінки	10	52,6	4	36,4
Збільшення селезінки	3	15,7	2	18,2
<b>Позапечінкові прояви</b>				
Висип	5	26,3	1	9,1
Біль у суглобах	3	15,7	1	9,1
Сухість губ та облямівки губ	5	26,3	2	18,2
Носові кровотечі	3	15,7	-	-

У процесі наукового дослідження встановлено, що всі клінічні симптоми ХГВ частіше реєструвались в дітей з онкологічними захворюваннями. Виявлені зміни підтверджують той факт, що у хворих з онкологічною патологією мають місце більш серйозні зміни в печінці, які зумовлені поєднаною дією вірусу та хіміопрепаратів.

### **3.1.1. Дослідження ступеня тривоги, як компоненту соматоформного синдрому, у дітей із ХГВ**

Поряд із дослідженням клінічної маніфестації ХГВ у дітей додатково проведено дослідження особливостей маніфестації соматоформного синдрому, а саме проведено визначення ступеню тривожності в дітей із використанням універсальних адаптованих методик залежно від вікової групи пацієнтів.

У 90 % (n=27) дітей із ХГВ, які належали до другої (від 6 до 9 років) та третьої (від 9 до 17 років) вікових груп, визначено ступінь тривоги методом

використання шкали Гамільтона (НАМА), відповідно до дизайну дослідження. У 10 % (n=3) обстежених, які належали до першої вікової групи (до 6 років), ступінь тривоги визначено шляхом клініко-психологічного анкетування батьків з використанням шкали *Preschool Anxiety Scale*.

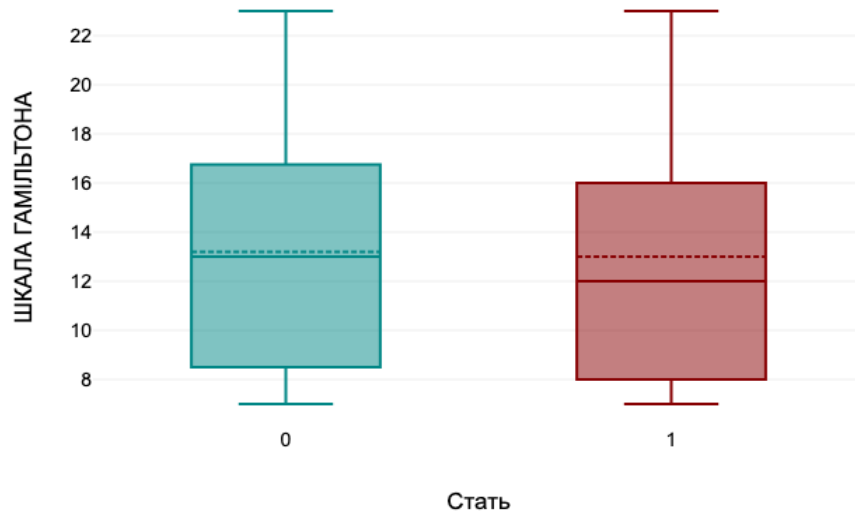
Згідно з отриманими даними, встановлено, що параметричні показники шкали PAS були вищими у пацієнтів основної групи, аніж у дітей групи контролю. Водночас показники рівня соціальної тривожності у пацієнтів ХГВ були достовірно вищими ( $7,67 \pm 1,33$  Од.), в порівнянні із практично здоровими дітьми ( $2,75 \pm 0,49$  Од.) ( $p < 0,05$ ). Прояв тривожності, що асоційований зі страхом травм також був достовірно вищим у пацієнтів основної групи ( $5,00 \pm 0,57$  Од.), аніж у дітей групи контролю ( $2,25 \pm 0,25$  Од.) ( $p < 0,01$ ). Схожу тенденцію відмічено, порівнюючи параметр сепараційної тривоги: у дітей із діагностованим ХГВ він був достовірно вищим ( $5,33 \pm 0,33$  Од.), аніж у обстежених групи контролю ( $3,75 \pm 0,25$  Од.) ( $p < 0,05$ ) та сумарного параметру шкали PAS – у дітей основної групи із ХГВ був достовірно вищим ( $30,0 \pm 4,51$  Од.), аніж у дітей групи контролю ( $14,50 \pm 0,64$  Од.) ( $p < 0,05$ ).

При оцінці ступеню тривоги в обстежених дітей другої та третьої вікових груп встановлено, що серед обстежених 27 дітей основної групи із ХГВ результати шкали НАМА були достовірно вищими ( $13,07 \pm 0,99$  Од.), в порівнянні з 26 обстеженими дітьми групи контролю ( $3,15 \pm 0,17$  Од.) ( $p < 0,001$ ). Даний аспект вказує, що рівень тривожності в дітей із ХГВ був достовірно вищим, аніж у практично здорових дітей.

Поряд із тим, було визначено особливості розподілу результатів тестування шкали НАМА залежно від статі, віку, супутнього онкологічного захворювання, а також ступеню фіброзних змін паренхіми печінки в дітей із ХГВ. Варто зазначити, що серед обстежених дітей основної групи з ХГВ показники шкали НАМА у 17 хлопчиків становили  $13,00 \pm 1,25$  Од., а в 10 дівчаток –  $13,20 \pm 1,71$  Од. Достовірної різниці між показниками шкали НАМА

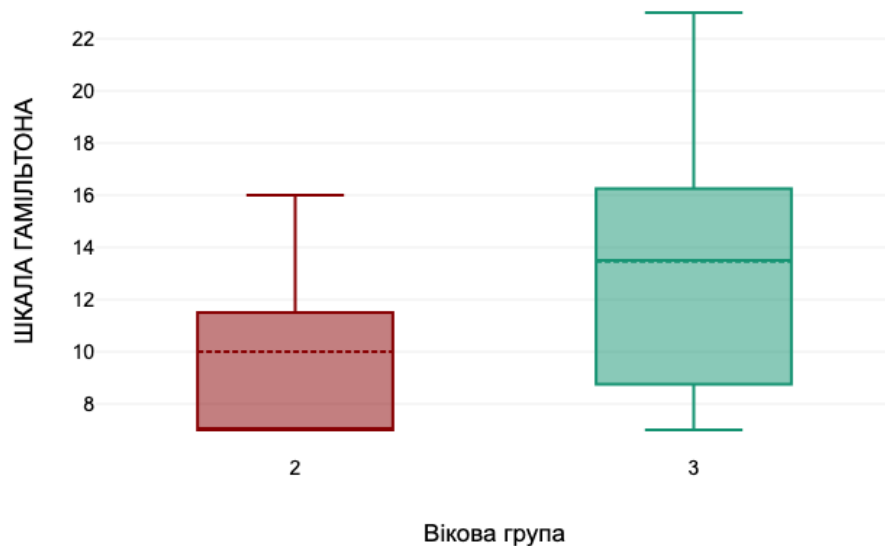


залежно від статі серед обстежених пацієнтів встановлено не виявлено ( $p>0,05$ ) (рис. 3.1).



**Рисунок 3.1** Індекс шкали НАМА у дітей основної групи із ХГВ залежно від статі

Також встановлено особливості параметрів шкали НАМА серед дітей другої та третьої вікових груп. Варто зазначити, що серед дітей другої вікової групи із ХГВ ( $n=3$ ) показник становив –  $10,0\pm 3,0$  Од., а серед третьої вікової групи ( $n=24$ ) –  $13,46\pm 1,05$  Од ( $p>0,05$ ) (рис. 3.2)



**Рисунок 3.2** Індекс шкали НАМА у дітей основної групи із ХГВ залежно від вікової групи

Також в обстежених пацієнтів основної групи із ХГВ (n=27) було досліджено особливості величини шкали НАМА залежно від наявності онкологічного захворювання у стадії ремісії. Встановлено, що у пацієнтів із наявним онкологічним процесом (n=11) рівень показника становив  $13,82 \pm 1,67$  Од., а без даного фактору (n=16) –  $12,56 \pm 1,25$  Од ( $p > 0,05$ ).

Додатково було визначено особливості розподілу індексу діагностичної шкали НАМА у пацієнтів із ХГВ залежно від ступеня фіброзних змін печінки (таб. 3.4).

**Таблиця 3.4 Вплив фіброзних змін печінки на ступінь тривоги дітей із ХГВ (M±m)**

Параметр	Ступінь фіброзу						Група контролю (n=26)
	F0 (n=9)	F0-1 (n=6)	F1 (n=1)	F1-2 (n=6)	F2 (n=2)	F3 (n=3)	
Індекс шкали НАМА, Од	$7,78 \pm 0,27$ ***	$12,50 \pm 0,99$ ***	$15,0$ ***	$15,50 \pm 1,54$ ***	$16,0$ ***	$22,67 \pm 0,33$ ***	$3,15 \pm 0,17$

**Примітка:**

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

У процесі аналізу даних таблиці 3.4 встановлено, що індекс шкали НАМА у пацієнтів із ХГВ незалежно від ступеня фіброзу печінки були достовірно вищими, аніж у дітей групи контролю ( $p < 0,001$ ). Визначено, що між збільшенням ступеня фіброзу печінки та величиною параметра шкали НАМА реєструється достовірний позитивний сильний кореляційний зв'язок ( $R=0,88$ ;  $p < 0,001$ ).

**Резюме.** Отже, вивчивши особливості клінічної симптоматики та ступінь тривоги у дітей основної групи із ХГВ встановлено:

- ХГВ у 100 % дітей мав безжовтяничний перебіг;
- у 63,3 % (n=19) пацієнтів було встановлено наявність HBeAg (+), а ХГВ перебував у імунотолерантній та імуноактивній фазах;

- у 70,0 % обстежених пацієнтів ХГВ перебігав на тлі обтяженого преморбідного фону;
- у обстежених дітей із ХГВ відмічено поліморфізм клінічної симптоматики: 90,0 % пацієнтів пред'являли скарги зі сторони шлунково-кишкового тракту, як маніфестації диспепсичного та абдомінального синдромів; у 46,67 % обстежених відмічено збільшення печінки; практично у третини хворих мали місце симптоми астеновегетативного синдрому;
- на частоту прояву клінічної симптоматики у хворих на ХГВ впливав онкологічний процес, адже онкологічна патологія реєструвалась у 63,3 % (n=19) обстежених;
- ступені тривожності у дітей усіх вікових груп були вищими, аніж у дітей групи контролю;
- індекс шкали НАМА серед дітей другої та третьої вікових груп корелював із прогресуванням фіброзу печінки ( $R=0,88$ ;  $p<0,001$ ).

### **3.2. Характеристика цитолітичного, холестатичного та синдрому гепатоцелюлярної недостатності у пацієнтів з ХГВ**

У процесі клінічного обстеження пацієнтів основної групи із ХГВ також проведено аналіз лабораторних особливостей перебігу патології, а саме: встановлено особливості загального аналізу крові, параметрів, що характеризують цитолітичний, холестатичний та синдром гепатоцелюлярної недостатності.

У процесі аналізу гематологічних параметрів загального аналізу крові встановлено, що показники здебільшого не відхилялись від референтних значень норми в пацієнтів основної групи. Поряд із тим, рівень тромбоцитів був достовірно нижчим у дітей із ХГВ ( $159,57 \pm 8,11 \cdot 10^9/\text{л}$ ), аніж у групи контролю ( $234,17 \pm 10,18 \cdot 10^9/\text{л}$ ) ( $p<0,001$ ).

Поряд із дослідженням особливостей складу периферичної крові в дітей із ХГВ, в обстежених пацієнтів у процесі наукового дослідження було оцінено

лабораторні параметри основних синдромів, що характеризують дисфункцію печінки, а саме: цитолізу, холестазу, гепатоцелюлярну недостатність.

Лабораторну детермінацію *цитолітичного синдрому* встановлено методом визначення рівня ферментів, таких як АЛТ та АСТ, які також допомагають характеризувати ступінь активності некрозапального процесу паренхіми печінки у обстеженої когорти пацієнтів (табл. 3.5).

**Таблиця 3.5 Показники цитолітичного синдрому дітей із ХГВ ( $M \pm m$ )**

Параметри	Хворі із ХГВ (n=30)	Контрольна група (n=30)
АЛТ, Од/л	68,67±10,68***	22,03±1,47
АСТ, Од/л	57,47±8,33***	17,97±1,10

**Примітка:**

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

Аналіз даних наведених у таблиці 3.5 засвідчив, що показники рівнів активності АЛТ та АСТ у дітей основної групи із ХГВ були достовірно вищими, аніж у дітей групи контролю ( $p < 0,001$ ).

Також досліджено особливості розподілу рівнів АЛТ та АСТ залежно від статі пацієнтів (табл. 3.6).

**Таблиця 3.6 Показники цитолітичного синдрому дітей із ХГВ залежно від статі ( $M \pm m$ )**

Параметр	ХГВ (n=30)		Контроль (n=30)	
	Хлопчики (n=18)	Дівчатка (n=12)	Хлопчики (n=14)	Дівчатка (n=16)
АЛТ, Од/л	72,28±15,69**	63,25±13,27**	23,36±2,19	20,88±1,99
АСТ, Од/л	56,22±10,81**	59,33±13,62**	18,79±1,55	17,25±1,59

**Примітка:**

\*\* -  $p < 0,01$ , порівнюючи з групою контролю.

Варто зазначити, що достовірної різниці між показниками, які характеризують цитолітичний синдром, а саме рівнями активності АЛТ та АСТ, у дітей основної групи із ХГВ залежно від статі встановлено не було ( $p > 0,05$ ). Поряд із тим, рівні активності АЛТ та АСТ у представників обох статей із ХГВ були достовірно вищими, аніж у обстежених дітей групи контролю ( $p < 0,01$ ).

У процесі наукового дослідження серед обстежених пацієнтів також встановлено розподіл характеристик цитолітичного синдрому залежно від віку (табл. 3.7).

**Таблиця 3.7 Показники цитолітичного синдрому дітей із ХГВ залежно від віку ( $M \pm m$ )**

Пара- метр	ХГВ (n=30)			Контроль (n=30)		
	До 6 років (n=3)	Від 6 до 9 років (n=3)	Від 9 до 17 років (n=24)	До 6 років (n=4)	Від 6 до 9 років (n=12)	Від 9 до 17 років (n=14)
АЛТ, Од/л	53,00± 19,70	27,00± 5,04	75,83± 12,74 ***, ##	18,00± 3,81	19,58± 1,91	25,29± 2,27
АСТ, Од/л	41,00± 14,60	34,67± 2,60 ***	62,38± 10,08 ***, #	13,25± 1,79	15,92± 1,37	21,07± 1,67 #, \$\$

**Примітка:**

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю;

\$\$ -  $p < 0,01$ , порівнюючи показники першої та другої вікової груп;

# -  $p < 0,05$ , порівнюючи показники другої та третьої вікової груп;

## -  $p < 0,01$ , порівнюючи показники другої та третьої вікової груп.

У процесі наукового дослідження визначено, що у дітей третьої вікової групи із ХГВ рівні активності АЛТ та АСТ були вищими, аніж у пацієнтів першої

та другої вікових груп. Поряд із тим, рівень АЛТ у дітей віком від 9 до 17 років ( $75,83 \pm 12,74$  Од/л) був достовірно вищим, ніж у пацієнтів віком від 6 до 9 років –  $27,00 \pm 5,04$  Од/л ( $p < 0,01$ ). Подібну тенденцію відмічено із рівнем активності АСТ, яка була достовірно вищою у дітей третьої вікової групи із ХГВ порівняно із другою ( $p < 0,05$ ).

Відповідно до представлених даних у таблиці 3.7, виявлено, що у третій віковій групі показники АЛТ та АСТ були достовірно вищими у порівнянні із групою контролю ( $p < 0,001$ ). Серед пацієнтів другої вікової групи із ХГВ показник АСТ був достовірно вищим ( $34,67 \pm 2,60$  Од.), у порівнянні із результатами практично здорових дітей ( $15,92 \pm 1,37$  Од.) ( $p < 0,001$ ).

Отже, зі збільшенням віку відмічено збільшення активності ферментів, що характеризують цитолітичний синдром у пацієнтів із ХГВ.

Також встановлено особливості розподілу рівнів активності ферментів АЛТ та АСТ залежно від ступеню фіброзу печінки серед обстежених пацієнтів із ХГВ (табл. 3.8).

**Таблиця 3.8 Показники цитолітичного синдрому дітей із ХГВ залежно від ступеню фіброзу печінки ( $M \pm m$ )**

Параметр	Ступінь фіброзу						Група контролю (n=30)
	F0 (n=10)	F0-1 (n=6)	F1 (n=1)	F1-2 (n=8)	F2 (n=2)	F3 (n=3)	
АЛТ, Од/л	$38,20 \pm 6,12^*$	$40,83 \pm 11,27$	140 ***	$57,63 \pm 8,92$ ***	$111,00 \pm 36,10$ *	$203,33 \pm 33,8$ ***	$22,03 \pm 1,47$
АСТ, Од/л	$37,10 \pm 5,79^{**}$	$38,50 \pm 8,04$ *	109 ***	$46,00 \pm 7,89^{**}$	$111,00 \pm 71,21$	$141,00 \pm 29,17$ ***	$17,97 \pm 1,10$

**Примітка:**

\* -  $p < 0,05$ , порівнюючи з групою контролю;

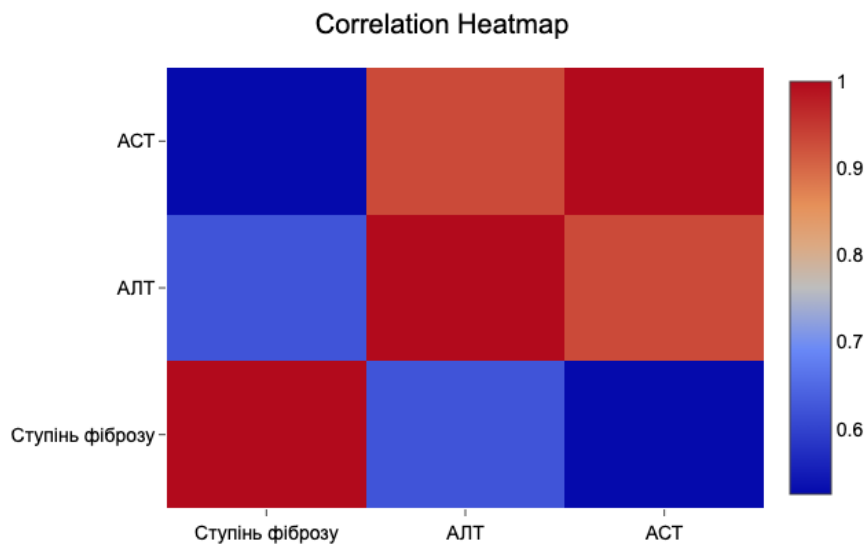
\*\* -  $p < 0,01$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

За результатами аналізу даних виявлено, що рівні АЛТ та АСТ достовірно відрізняються у дітей із ХГВ з фіброзними змінами печінки різних ступенів за шкалою Metavir відносно групи контролю (табл. 3.8).

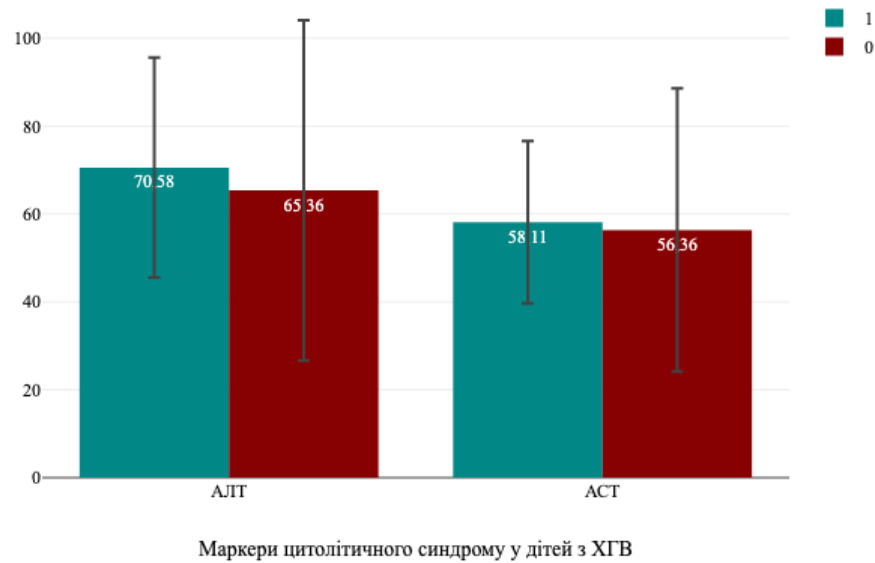
Поряд із тим, прослідковано тенденцію серед дітей із ХГВ: водночас зі збільшенням ступеню фіброзних змін печінки реєстровано вищі показники активності АЛТ та АСТ, що підтверджено наявністю кореляційних зв'язків між наведеними параметрами (рис. 3.3.).

Встановлено, що між рівнями АЛТ та ступенем фіброзу печінки наявний прямий достовірний кореляційний зв'язок середньої сили ( $R=0,62$ ;  $p < 0,001$ ), а також між АСТ й фіброзом – прямий достовірний кореляційний зв'язок середньої сили ( $R=0,53$ ;  $p=0,003$ ).



**Рис. 3.3. Кореляційні зв'язки між рівнями АЛТ, АСТ та ступенем фіброзних змін печінки у формі heatmap**

Варто зазначити, що в обстежених дітей із ХГВ основної групи, у яких перебіг вірусного гепатиту мав місце на тлі онкологічного захворювання в стадії ремісії, рівні АЛТ та АСТ були вищими, аніж у дітей, у яких ХГВ протікав без онкологічного процесу (рис. 3.4).



**Рис. 3.4. Показники цитолітичного синдрому у дітей з ХГВ залежно від обтяженого анамнезу онкологічним захворюванням**

Поряд з оцінкою цитолітичного синдрому у дітей із ХГВ проведено лабораторну оцінку показників *холестатичного синдрому* (табл. 3.9).

**Таблиця 3.9 Характеристика показників холестатичного синдрому у дітей із ХГВ (M±m)**

Параметри	Хворі із ХГВ (n=30)	Контрольна група (n=30)
Загальний білірубін, мкмоль/л	15,96±2,23*	11,39±0,44
Прямий білірубін, мкмоль/л	3,63±0,66	2,96±0,11
Непрямий білірубін, мкмоль/л	12,30±1,99	8,40±0,36
ГГТ, Од/л	46,27±13,60	19,20±0,78
ЛФ, Од/л	263,07±19,08***	100,20±2,49

**Примітка:**

\* -  $p < 0,05$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю;



У процесі аналізу лабораторних характеристик холестатичного синдрому встановлено, що рівень ЛФ був достовірно вищий у дітей із ХГВ основної групи ( $263,07 \pm 19,08$  Од/л), порівнюючи з практично здоровими дітьми ( $100,20 \pm 2,49$  Од/л) ( $p < 0,001$ ). Рівень загального білірубину також був достовірно вищим у обстежених дітей основної групи ( $15,96 \pm 2,23$  мкмоль/л), аніж у дітей групи контролю ( $11,39 \pm 0,44$  мкмоль/л) ( $p < 0,05$ ). Поряд із тим, інші характеристики холестатичного синдрому були вищими у дітей із ХГВ, однак достовірної різниці із дітьми групи контролю встановлено не було ( $p > 0,05$ ).

Також встановлені особливості лабораторного прояву холестатичного синдрому залежно від статі, віку та ступеню фіброзу печінки в обстежених дітей (табл. 3.10)

**Таблиця 3.10 Особливості лабораторних маркерів холестатичного синдрому у дітей із ХГВ залежно від статі (M $\pm$ m)**

Параметр	ХГВ (n=30)		Контроль (n=30)	
	Хлопчики (n=18)	Дівчатка (n=12)	Хлопчики (n=14)	Дівчатка (n=16)
ЗБ, мкмоль/л	14,77 $\pm$ 2,63	17,75 $\pm$ 4,04	11,3 $\pm$ 0,64	11,46 $\pm$ 0,64
ПБ, мкмоль/л	3,60 $\pm$ 0,52	3,67 $\pm$ 1,51	3,06 $\pm$ 0,18	2,87 $\pm$ 0,14
НБ, мкмоль/л	11,17 $\pm$ 2,50	14,09 $\pm$ 3,35	8,17 $\pm$ 0,53	8,59 $\pm$ 0,51
ГГТ, Од/л	30,00 $\pm$ 9,08	70,67 $\pm$ 30,80	19,07 $\pm$ 0,98	19,31 $\pm$ 1,23
ЛФ, Од/л	253,67 $\pm$ 20,31***	277,17 $\pm$ 37,5***	96,57 $\pm$ 4,16	103,38 $\pm$ 2,82

**Примітка:**

ЗБ – загальний білірубін, ПБ – прямий білірубін, НБ – непрямий білірубін

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

Щодо особливостей рівнів показників, що характеризують прояви холестатичного синдрому, встановлено, що в пацієнтів основної групи відмічено вищі показники, аніж у дітей групи контролю. Поряд із тим, рівень ЛФ був достовірно вищим у дітей основної групи із ХГВ у порівнянні із практично здоровими дітьми ( $p < 0,001$ ; табл. 3.10). Варто зазначити, що показники ГГТ, ЛФ, загального білірубіну та його фракцій були вищими серед пацієнтів жіночої статі основної групи обстежених дітей із ХГВ.

Водночас з оцінкою лабораторних параметрів холестатичного синдрому у статевому аспекті, проведено аналіз розподілу даних характеристик з урахуванням віку обстежених пацієнтів (табл. 3.11).

**Таблиця 3.11 Лабораторні маркери холестатичного синдрому у дітей із ХГВ залежно від віку ( $M \pm m$ )**

Пара- метр	ХГВ (n=30)			Контроль (n=30)		
	До 6 років (n=3)	Від 6 до 9 років (n=3)	Від 9 до 17 років (n=24)	До 6 років (n=4)	Від 6 до 9 років (n=12)	Від 9 до 17 років (n=14)
1	2	3	4	5	6	7
ЗБ, мкмоль/л	11,72± 1,64	8,23±0,57 **	17,46±2,9 *	11,50± 1,44	11,38± 0,78	11,36±0,6
ПБ, мкмоль/л	2,77± 1,41	2,17±0,26 *	3,92±0,81	2,68±0,3 2	2,93±0,18	3,06±0,17
НБ, мкмоль/л	8,95± 2,34	6,06±0,61 *	13,54±2,4 2*	8,82±1,1 2	8,37±0,64	8,3±0,49
ГГТ, Од/л	35,0± 14,58	15,0±4,51	51,58± 16,91	21,75±1, 93	19,33± 1,11	18,36± 1,27

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5	6	7
ЛФ, ОД/л	259,33	231,67±	267,46±	101,75±	100,92±	99,14±
	±9,36	46,46	23,31	5,45	3,09	4,55
	***	*	***			

**Примітка:**

ЗБ – загальний білірубін, ПБ – прямий білірубін, НБ – непрямий білірубін

\* -  $p < 0,05$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\* -  $p < 0,01$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

У процесі наукового дослідження визначено, що в дітей основної групи віком від 9 до 17 років маркери холестатичного синдрому були вищими, аніж у дітей першої та другої вікових груп. Рівні загального білірубину та його фракцій, ЛФ, ГГТ були найнижчими у дітей другої вікової групи, що можна пояснити особливістю імунологічного статусу цієї вікової когорти обстежених (табл. 3.11).

Встановлено, що рівень усіх маркерів був вищим у дітей із ХГВ, аніж у групи контролю у всіх вікових групах. Поряд із тим, рівень ЛФ був достовірно вищим у пацієнтів усіх трьох вікових груп (табл. 3.11). Рівень загального білірубину був достовірно вищим у пацієнтів третьої групи ( $17,46 \pm 2,9$  мкмоль/л), аніж у практично здорових дітей ( $11,36 \pm 0,60$  мкмоль/л) ( $p < 0,05$ ). Подібну тенденцію відмічено із показником непрямого білірубину серед обстежених віком від 9 до 17 років із ХГВ ( $13,54 \pm 2,42$  мкмоль/л), у порівнянні із групою контролю ( $8,30 \pm 0,49$  мкмоль/л). Щодо показників пігментного обміну серед обстежених другої вікової групи встановлено, що вони були достовірно нижчими, аніж у групі контролю (табл. 3.11).

Також проведено дослідження особливостей ГГТ, ЛФ, загального білірубину та його фракцій залежно від ступеню фіброзних змін печінки (табл. 3.12).

**Таблиця 3.12** Лабораторні маркери холестатичного синдрому у дітей із ХГВ залежно від ступеню фіброзу печінки ( $M \pm m$ )

Параметр	Ступінь фіброзу						Група контролю (n=30)
	F0 (n=10)	F0-1 (n=6)	F1 (n=1)	F1-2 (n=8)	F2 (n=2)	F3 (n=3)	
Загальний білірубін, мкмоль/л	10,24±1,34	21,37±7,34	16***	17,87±5,87	17,35±1,25***	18,23±4,00	11,39±0,44
Прямий білірубін, мкмоль/л	3,33±0,6	1,83±0,9	5,8***	3,01±1,19	2,5±2,5	9,89±3,8	2,96±0,11
Непрямий білірубін, мкмоль/л	6,91±1,0	19,53±6,56	10,2***	14,85±4,84	14,85±3,75	8,34±2,23	8,40±0,36
ГГТ, Од/л	19,7±4,24	15,67±2,68	20	25,13±7,16	229±150,2	139,3±3±11,8***	19,20±0,78
ЛФ, Од/л	238,5±22,2***	249,1±7±12,8***	245***	224,8±8±16,7***	232,5±83,7	501±8±7,5***	100,20±2,49

**Примітка:**

\* -  $p < 0,05$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\* -  $p < 0,01$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

У процесі аналізу параметрів холестатичного синдрому в дітей основної групи встановлено, що зі збільшенням ступеня фіброзу печінки зростає рівень активності ЛФ, ГГТ, а також рівень загального білірубину та його фракцій. Отже, із прогресуванням фіброзних змін печінки в пацієнтів основної групи відбувається ремоделювання цитогістоархітекτονіки органу, що зі свого боку індукує оптимізацію процесів метаболізму пігментного обміну, жовчних кислот, що підтверджено наростанням активності наведених ензимів та метаболітів, а також наявністю кореляційних зв'язків між наведеними чинниками (табл. 3.12; табл. 3.13).

Виявлено, що рівень ГГТ у хворих зі ступенем фіброзу F3 був достовірно вищим ( $139,33 \pm 11,80$  Од/л), аніж у дітей групи контролю ( $19,2 \pm 0,78$  Од/л) ( $p < 0,001$ ). Показники пігментного обміну в дітей зі ступенем F1 достовірно перевищували показники практично здорових дітей ( $p < 0,001$ ). Рівень загального білірубину був достовірно вищим у дітей із F2 ( $17,35 \pm 1,25$  мкмоль/л), аніж у обстежених дітей, які формували контрольну групу ( $11,39 \pm 0,44$  мкмоль/л) ( $p < 0,001$ ). Рівень ЛФ у дітей із ступенями фіброзу F0, F0-1, F1, F1-2, F3 достовірно був вищим, аніж у дітей групи контролю (табл. 3.12).

Варто зазначити, що показники ГГТ у дітей основної групи із ХГВ на тлі онкопатології були вищими ( $48,47 \pm 19,8$  Од/л), аніж у дітей без онкологічного процесу ( $42,45 \pm 15,99$  Од/л). Інші лабораторні показники холестатичного синдрому були нижчими в дітей із ХГВ і онкопатологією у стадії ремісії, аніж у дітей без обтяженого фону онкологічним захворюванням.

Встановлено, що між прогресуванням фіброзу печінки та рівнем ГГТ наявний достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили ( $R=0,48$ ;  $p=0,007$ ), а також із рівнем загального білірубину – достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили ( $R=0,41$ ;  $p=0,024$ ). Інші кореляційні зв'язки між величинами наведені у таблиці 3.13.

**Таблиця 3.13 Величина та достовірність кореляційних зв'язків у пацієнтів основної групи із ХГВ між ступенем фіброзу печінки та показниками холестатичного синдрому (R; p)**

Параметри	Статистичний параметр (R)	Ступінь фіброзу	ГГТ	ЛФ	ЗБ	ПБ	НБ
Ступінь фіброзу	Correlation	1	0,48	0,24	0,41	0,16	0,34
	p (2-tailed)	NA	,007	,193	,024	,409	,062
ГГТ	Correlation	0,48	1	0,4	0,4	0,29	0,22
	p (2-tailed)	,007	NA	,03	,03	,123	,235
ЛФ	Correlation	0,24	0,4	1	0,25	0,14	0,11
	p (2-tailed)	,193	,03	NA	,176	,467	,553
ЗБ	Correlation	0,41	0,4	0,25	1	0,47	0,84
	p (2-tailed)	,024	,03	,176	NA	,009	<,001
ПБ	Correlation	0,16	0,29	0,14	0,47	1	0,01
	p (2-tailed)	,409	,123	,467	,009	NA	,96
НБ	Correlation	0,34	0,22	0,11	0,84	0,01	1
	p (2-tailed)	,062	,235	,553	<,001	,96	NA

**Примітка:** NA – не доступний параметр.

У процесі наукової роботи також досліджено *білковосинтезуюча функція* печінки методом визначення рівня фібриногену А, протромбінового індексу (ПІ, %) (табл. 3.14).

**Таблиця 3.14 Показники фібриногену та протромбінового індексу дітей основної групи із ХГВ (M±m)**

Параметри	Хворі із ХГВ (n=30)	Контрольна група (n=30)
Фібриноген А, г/л	2,63±0,05***	3,43±0,10
Протромбіновий індекс, %	84,03±1,15***	89,5±0,96

**Примітка:**

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

Варто зазначити, що серед обстежених дітей із ХГВ рівні фібриногену А та протромбінового індексу перебували в діапазоні референтних значень норми, а дані достовірно різнилились відносно групи контролю ( $p < 0,001$ ).

У процесі наукового дослідження встановлено особливості розподілу протромбінового індексу (ПІ) та рівня фібриногену з урахуванням вікових особливостей обстежених пацієнтів. Рівень ПІ в обстежених пацієнтів із ХГВ першої групи становив  $83,96 \pm 3,38$  %, другої вікової групи –  $83,0 \pm 4,04$  %, а також третьої –  $85,67 \pm 1,32$  %, рівень якого був нижчим, аніж у пацієнтів групи контролю. Щодо аналізу рівня фібриногену А, то в обстежених дітей із ХГВ віком до 6 років він становив  $2,54 \pm 0,13$  г/л, у пацієнтів віком від 6 до 9 років –  $2,6 \pm 0,16$  г/л, а також у обстежених віком від 9 до 17 років –  $2,65 \pm 0,05$  г/л. Виразність білоксинтезуючої функції печінки більш маніфестує серед дітей першої вікової групи, а прояви знижуються зі збільшенням віку.

Відмінностей рівнів ПІ та фібриногену А з урахуванням статевого аспекту встановлено не було. Рівень ПІ в дівчат із ХГВ ( $n=12$ ) становив  $84,5 \pm 1,97$  %, а в хлопчиків ( $n=18$ ) –  $83,72 \pm 1,44$  %. Варто зазначити, що рівень ПІ в хлопчиків ( $p < 0,01$ ) та дівчаток ( $p < 0,05$ ) був достовірно меншим у порівнянні із групою контролю. Рівень фібриногену А в хлопчиків ( $n=18$ ) із ХГВ становив –  $2,62 \pm 0,06$  г/л, а в дівчаток ( $n=12$ ) –  $2,65 \pm 0,07$  г/л, що було достовірно нижчим, аніж у дітей групи контролю ( $p < 0,001$ ).

Поряд із тим, проведено дослідження залежності розподілу параметрів ПІ та фібриногену А залежно від онкологічного процесу. Встановлено, що у дітей із ХГВ, що перебігав на тлі онкопатології, показники ПІ та фібриногену були нижчими, аніж у пацієнтів із ХГВ без обтяженого згаданого чинника.

Додатково визначено особливості розподілу показників, що характеризують білоксинтезуючу функцію печінки залежно від ступеню фіброзу печінки обстежених пацієнтів (табл. 3.15).

**Таблиця 3.15** Параметри білоксинтезуючої функції печінки у дітей із ХГВ залежно від ступеню фіброзу печінки ( $M \pm m$ )

Параметр	Ступінь фіброзу						Група контролю (n=30)
	F0 (n=10)	F0-1 (n=6)	F1 (n=1)	F1-2 (n=8)	F2 (n=2)	F3 (n=3)	
Фібриноген А, г/л	2,86±0,04 ***	2,85±0,02 ***	2,60 ***	2,43±1,10	2,31±0,97	2,23±1,20	3,43±0,10
Протромбіновий індекс, %	89,5±0,83	87,83±0,47	81,00 ***	81,13±0,05 ***	76,00±0,09 ***	72,33±0,03 ***	89,5±0,96

**Примітка:**

\* -  $p < 0,05$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\* -  $p < 0,01$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

За показниками у таблиці 3.15 визначено, що рівень фібриногену А в дітей із ХГВ зі ступенями фіброзу печінки F0, F0-1 та F1 був достовірно нижчим, аніж у дітей із групи контролю ( $p < 0,001$ ). Щодо особливостей РІ бачимо, що у дітей із ступенями F1, F1-2, F2, F3 детерміновано достовірну різницю із параметрами РІ дітей групи контролю ( $p < 0,001$ ).

Окрім того, серед дітей основної групи, рівень фібриногену А та протромбінового індексу знижувався зі зростанням ступеню фіброзних змін печінки за шкалою Metavir, що підтверджено наявністю взаємозв'язків між наведеними величинами (табл. 3.15; табл. 3.16).



Встановлено, що в дітей основної групи між ступенем фіброзу печінки та рівнем протромбінового індексу наявний достовірний зворотній сильний кореляційний зв'язок ( $R=-0.86$ ;  $p<0,001$ ), а також із рівнем фібриногену А – достовірний зворотній сильний кореляційний зв'язок ( $R=-0,85$ ;  $p<0,001$ ) (табл. 3.16).

**Таблиця 3.16 Величина та достовірність кореляційних зв'язків у пацієнтів основної групи із ХГВ між ступенем фіброзу печінки та показниками фібриногену А, протромбінового індексу (R; p)**

Параметр	Статистичний параметр (R)	Ступінь фіброзу	PI %	Фібриноген А
Ступінь фіброзу	Correlation	1	-0,86	-0,85
	p (2-tailed)	NA	<,001	<,001
PI %	Correlation	-0,86	1	0,82
	p (2-tailed)	<,001	NA	<,001
Фібриноген А	Correlation	-0,85	0,82	1
	p (2-tailed)	<,001	<,001	NA

**Примітка:** NA – не доступний параметр.

Інтегрувавши отримані дані щодо лабораторної характеристики основних синдромів печінки обстеженим пацієнтам із ХГВ, проведено розрахунок діагностичних індексів для стратифікації ймовірного ступеню фіброзних змін паренхіми печінки (таб. 3.17).

**Таблиця 3.17 Значення діагностичних індексів у дітей із ХГВ (M±m)**

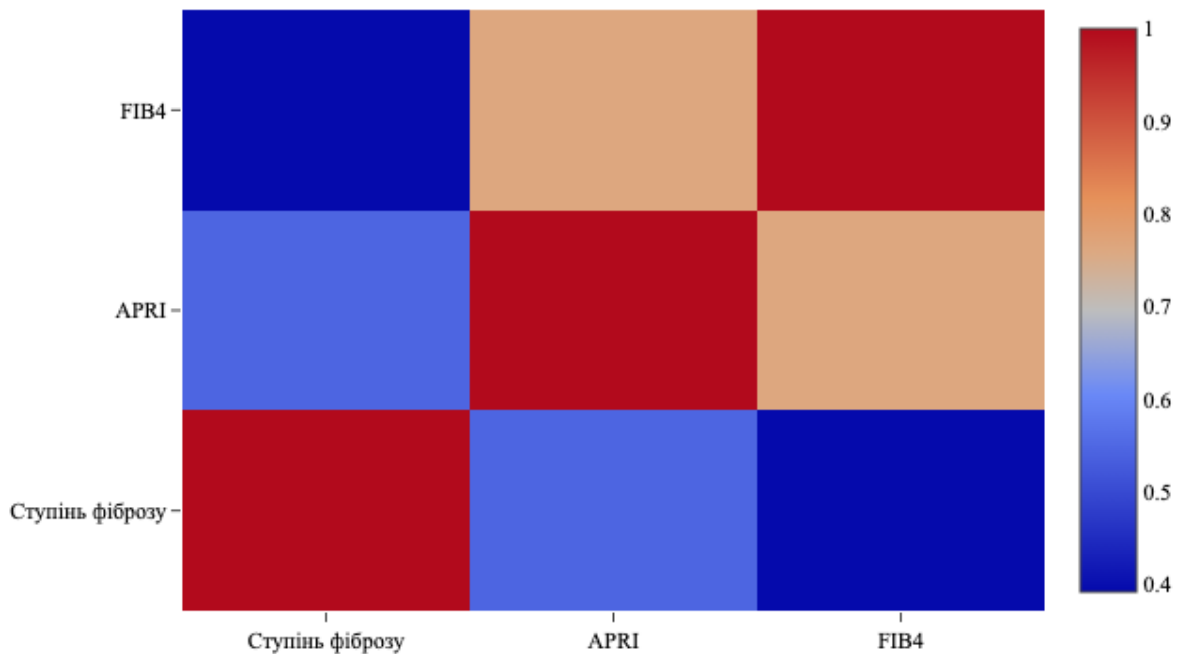
Діагностичний індекс	Хворі із ХГВ (n=30)	Контрольна група (n=30)
Індекс APRI, Од.	1,11±0,18***	0,22±0,01
Індекс FIB-4, Од.	0,5±0,04***	0,11±0,01

**Примітка:**

\*\*\* -  $p<0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

За даними таблиці 3.17., встановлено, що скринінгові діагностичні індекси, які використовуються практикуючими лікарями для визначення ступеню фіброзних змін печінки, а саме індекси APRI та FIB-4 - були достовірно вищими серед дітей із ХГВ, аніж у практично здорових дітей ( $p < 0,001$ ).

Також встановлено, що між ступенями фіброзу печінки та наведеними діагностичними індексами APRI ( $R=0,54$ ;  $p=0,002$ ), FIB-4 ( $R=0,39$ ;  $p=0,032$ ) детермінована наявність прямого достовірного кореляційного зв'язку середньої сили (рис. 3.5).



**Рис. 3.5. Кореляційні зв'язки між рівнями діагностичних індексів та ступенями фіброзних змін печінки у формі heatmap**

**Резюме.** Отже, після аналізу лабораторних особливостей перебігу ХГВ у обстеженої когорти хворих встановили:

- здебільшого гематологічні параметри загального аналізу крові не виходили за межі референтних значень, однак, рівень тромбоцитів у дітей із ХГВ був достовірно нижчим у 1,47 раза, аніж у практично здорових дітей ( $p < 0,001$ );

- серед дітей із ХГВ рівень АЛТ був вищим у 3,11 раза, АСТ – у 3,19 раза, аніж у обстежених дітей групи контролю ( $p < 0,001$ ), а рівні активності маркерів цитолітичного синдрому (АЛТ, АСТ) зростали та достовірно корелювали зі збільшенням ступеню фіброзних змін паренхіми печінки ( $R_{\text{ALT-Fibrosis}}=0,62$ ;  $p < 0,001$ ;  $R_{\text{AST-Fibrosis}}=0,53$ ;  $p=0,003$ );
- рівень ЛФ був вищим у 2,62 рази ( $p < 0,001$ ), загального білірубіну – в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із практично здоровими дітьми, а рівень ГГТ ( $R=0,48$ ;  $p=0,007$ ) та загального білірубіну ( $R=0,41$ ;  $p=0,024$ ) достовірно корелював із прогресуванням фіброзу печінки;
- зниження рівнів фібриногену А та протромбінового індексу прогресувало зі збільшенням ступеню фіброзу печінки у дітей із ХГВ, а між ступенем фіброзних змін паренхіми печінки й даними маркерами встановлено достовірні зворотні сильні кореляційні зв'язки ( $p < 0,001$ );
- значення діагностичних індексів APRI, FIB-4 були достовірно вищими в дітей із ХГВ, аніж у практично здорових дітей.

### **3.3. Особливості клінічного перебігу хронічного вірусного гепатиту С у дітей**

На базі КНП «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня Вінницької обласної Ради» обстежено 30 пацієнтів із встановленим діагнозом ХГС віком від 6 до 17 років. Рівномірність розподілу вибірки пацієнтів із ХГС підтверджено критерієм Шапіро-Уїлка. Щодо особливостей статевого складу, 53,3 % ( $n=16$ ) становили хлопчики, відповідно, 46,7 % ( $n=14$ ) – дівчатка. Серед обстежених дітей 43,3 % ( $n=13$ ) були жителями м. Вінниця, а 56,7 % ( $n=17$ ) – жителями сільської місцевості. Перебіг ХГС на тлі онкологічної патології реєструвався у 63,3 % ( $n=19$ ). Обтяжений преморбідний фон реєструвався у 56,7 % ( $n=17$ ) пацієнтів. Усі обстежені пацієнти із ХГС після включення у дослідження були проліковані препаратами прямої противірусної дії (ледіпасвір-софусбовір, ледіпасвір).

Серед обстежених дітей основної групи із ХГС за допомогою ПЛР-діагностики 1b-генотип HCV-вірусу визначався в 93,3 % (n=28) пацієнтів, а в 6,7 % (n=2) обстежених – 3a-генотип.

За допомогою кількісних параметрів та методик молекулярно-генетичного аналізу встановлено, що в 40,0 % (n=12) обстежених основної групи з ХГС вірусне навантаження було високим (>600000 МО/мл), а у 60,0 % (n=18) – визначалось низькі показники вірусного навантаження (<600000 МО/мл).

Поряд із тим, після стратифікації ступеню фіброзних змін печінки за шкалою Metavir встановлено, що ступінь фіброзу на рівні F0 діагностований у 63,3 % (n=19) дітей, F0-1 – в 13,34 % (n=4), F1 – у 3,33 % (n=1) обстежених, F1-2 – у 6,7 % (n=2) дітей, F2 – у 3,33 % (n=1) та F3 – в 10,0 % (n=3) пацієнтів основної групи.

Після проведення загальноклінічний огляду пацієнтів, було стратифіковано основні клінічні симптоми у дітей ХГС (табл. 3.18)

**Таблиця 3.18 Клінічна симптоматика ХГС у хворих основної групи (у %)**

Клінічні ознаки	Пацієнти із ХГС (n=30)	
	Абс.	%
1	2	3
<b>Астеновегетативний синдром</b>		
Нездужання	11	36,67
Підвищена втомлюваність	9	30,00
Емоційна лабільність	10	33,33
Порушення сну та засинання	9	30,00
<b>Диспепсичний синдром</b>		
Порушення апетиту	9	30,00
Блювання	6	20,00

Продовження таблиці 3.18

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Нудота	6	20,00
Важкість після прийому їжі	11	36,67
Гіркота в роті	7	23,33
Метеоризм	8	26,67
Зміни характеру випорожнень	13	43,33
<b>Абдомінальний синдром</b>		
Біль у животі	9	30,0
Біль у правому підребер'ї	9	30,0
Збільшення печінки	11	36,67
Збільшення селезінки	4	13,33
<b>Позапечінкові прояви</b>		
Висип	3	10,00
Біль у суглобах	5	16,67
Сухість губ та облямівки губ	5	16,67
Носові кровотечі	5	16,67

Встановлено, що в третини обстежених пацієнтів мали місце симптоми астеновегетативного синдрому, а саме: у 36,67 % (n=11) дітей реєстровано нездужання, у 33,33 % (n=10) пацієнтів відмічено прояви емоційної лабільності, у 30,0 % (n=9) дітей має місце підвищена втомлюваність. З такою ж частотою маніфестовано порушення сну та девіації процесу засинання.

Окрім астеновегетативного синдрому, реєстровано симптоми диспепсичного, абдомінального синдромів, разом із тим мали місце прояви позапечінкової маніфестації.

Варто зазначити, що провідним симптомом диспепсичного синдрому була важкість після прийому їжі, яка реєструвалась у 36,67 % (n=11) пацієнтів, і яка мала функціональний характер. Поряд із тим, у 40,0 % (n=12) дітей реєстровано

зміни характеру випорожнень, а такі симптоми як: порушення апетиту, блювання, нудота, гіркота в роті, метеоризм та діарея маніфестували дещо рідше (таб.3.18)

У 30,0 % обстежених (n=9) були виявлені ознаки абдомінального больового синдрому у проекції правого підребер'я. Також встановлено, що у кожної третьої дитини (36,67 %; n=11) мало місце збільшення печінки.

Позапечінкові прояви мали наступну частоту серед обстеженої когорти дітей основної групи із ХГС, а саме: у кожних із 16,67 % (n=5) реєструвались артралгії, сухість губ та зміни облямівки губ, носові кровотечі, а також у 10,0 % (n=3) мали місце зміни шкіри із появою висипних елементів.

Також нами було досліджено особливості клінічної симптоматики перебігу ХГС у пацієнтів основної групи на тлі онкологічного процесу (табл. 3.19).

**Таблиця 3.19 Клінічна симптоматика ХГС на тлі онкологічних захворювань у хворих основної групи (у %)**

Клінічні ознаки	Пацієнти із ХГС з онкопроцесом у стадії ремісії (n=19)		Пацієнти із ХГС без онкопроцесу у стадії ремісії (n=11)	
	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5
<b>Астеновегетативний синдром</b>				
Нездужання	8	42,1	3	27,27
Підвищена втомлюваність	8	42,1	1	9,09
Емоційна лабільність	6	31,6	4	36,33
Порушення сну та засинання	6	31,6	3	27,27

Продовження таблиці 3.19

1	2	3	4	5
<b>Диспепсичний синдром</b>				
Порушення апетиту	6	31,6	3	27,27
Блювання	4	21,05	2	18,18
Нудота	4	21,05	2	18,18
Важкість після прийому їжі	9	47,37	2	18,18
Гіркота в роті	6	31,6	1	9,09
Метеоризм	5	26,31	3	27,27
Зміни характеру випорожнень	10	52,63	3	27,27
<b>Абдомінальний синдром</b>				
Біль у животі	7	36,84	2	18,18
Біль у правому підребер'ї	6	31,6	3	27,27
Збільшення печінки	8	42,1	3	27,27
Збільшення селезінки	3	15,79	1	9,09
<b>Позапечінкові прояви</b>				
Висип	3	15,79	-	-
Біль у суглобах	5	26,31	-	-
Сухість губ та облямівки губ	4	21,05	1	9,09
Носові кровотечі	4	21,05	1	9,09

Згідно з даними таблиці 3.19 визначено, що клінічні прояви ХГС мали місце у дітей як із обтяженим онкологічним анамнезом, так й без даного фактору. Однак, частота реєстрації симптомів астеновегетативного, диспепсичного, абдомінального синдромів, а також позапечінкові прояви ХГС реєструвались частіше у дітей, у яких ХГС перебігав на тлі онкологічного захворювання.

Варто зазначити, що як у дітей із ХГВ, так й у дітей із ХГС на тлі онкопатології реєстровано подібну тенденцію: клінічні прояви були більш значущими у дітей із обтяженим фоном, що пояснювалось додатковим фактором

дисфункції імунної системи неопластичним процесом, впливом хіміотерапії, а також особливостями інфекційного процесу у імуноскомпрометованих пацієнтів в загальному.

У ході наукового дослідження встановлено особливості проявів ХГС у дітей основної групи залежно від ступеню фіброзну паренхіми печінки (табл. 3.20).

**Таблиця 3.20 Клінічна симптоматика ХГС у хворих основної групи залежно від ступеню фіброзних змін печінки (%)**

Клінічні ознаки	Ступінь фіброзу печінки за Metavir від F0 до F1 (n=24)		Ступінь фіброзу печінки за Metavir від F1-2 до F3 (n=6)	
	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5
<b>Астеновегетативний синдром</b>				
Нездужання	8	33,33	3	50,0
Підвищена втомлюваність	6	25,0	3	50,0
Емоційна лабільність	5	20,83	5	83,3*
Порушення сну та засинання	5	20,83	4	66,66
<b>Диспепсичний синдром</b>				
Порушення апетиту	5	20,83	4	66,66
Блювання	3	12,5	3	50,0
Нудота	3	12,5	3	50,0
Важкість після прийому їжі	7	29,1	4	66,66
Гіркота в роті	3	12,5	4	66,66
Метеоризм	3	12,5	5	83,3*
Зміни характеру випорожнень	8	33,33	5	83,3



Продовження таблиці 3.20

1	2	3	4	5
<b>Абдомінальний синдром</b>				
Біль у животі	5	20,83	4	66,66
Біль у правому підребер'ї	5	20,83	4	66,66
Збільшення печінки	7	29,1	4	66,66
Збільшення селезінки	1	4,16	3	50,0
<b>Позапечінкові прояви</b>				
Висип	1	4,16	2	33,33
Біль у суглобах	2	8,32	3	50,0
Сухість губ та облямівки губ	2	8,32	3	50,0
Носові кровотечі	3	12,5	2	33,33

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  при порівнянні груп між собою.

У 80 % (n=24) дітей основної групи за шкалою Metavir визначено ступінь фіброзних змін від F0 до F1, а у 20 % (n=6) – ступінь фіброзу печінки діагностований на рівні від F1-2 до F3. З аналізу презентованих у таблиці даних бачимо, що здебільшого частота маніфестації симптомів астеновегетативного, диспепсичного, абдомінального синдромів, а також позапечінкових проявів були вищими серед дітей із фіброзними змінами печінки за шкалою Metavir на рівні від F1-2 до F3.

Варто зазначити, що частота проявів клінічних симптомів серед пацієнтів із ХГС є меншою в порівнянні із дітьми із ХГВ, що співпадає із даними літератури та підтверджує факт малосимптомного чи безсимптомного перебігу ХГС у дитячому віці.

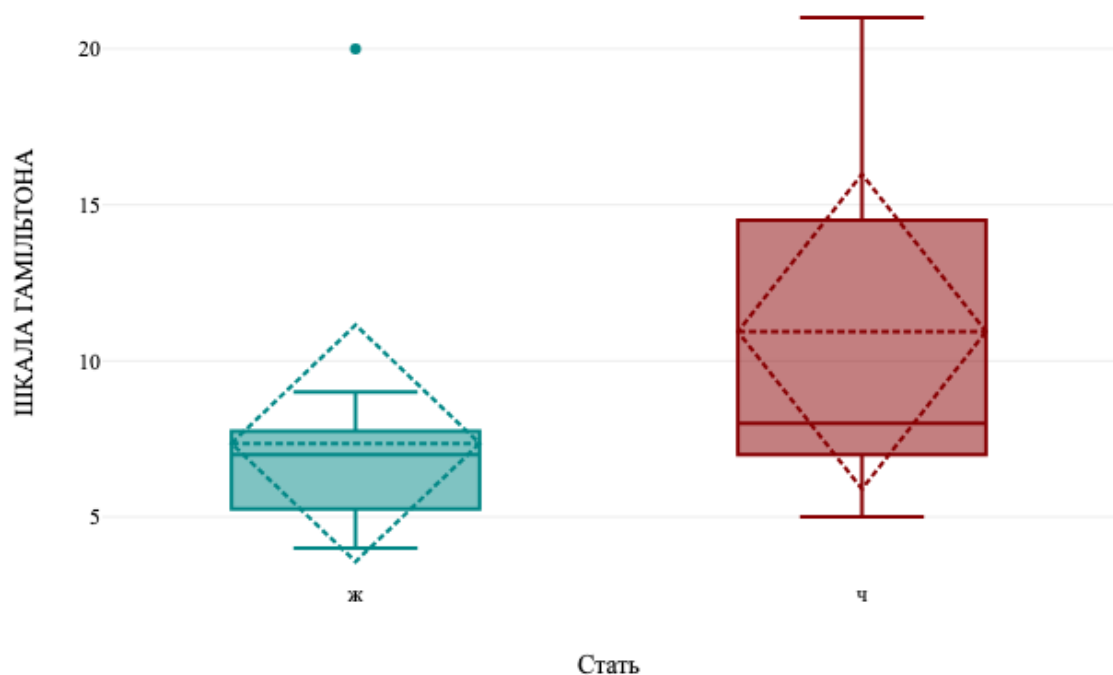
### **3.3.1. Дослідження ступеня тривоги, як компоненту соматоформного синдрому, у дітей із ХГС**

Окрім визначення частоти прояву клінічної симптоматики в обстежених пацієнтів основної групи із ХГС, досліджено *ступінь тривоги* в дітей, як

базового компоненту соматоформного синдрому та детермінували особливості її величини та розподілу залежно від статі, віку та ступеня фіброзних змін паренхіми печінки. Усі обстежені із діагностованим ХГС підлягали клініко-психологічному анкетуванню із використанням шкали тривоги НАМА, адже 100 % (n=30) дітей належали до другої та третьої вікової груп відповідно до дизайну дослідження.

Серед усіх дітей із діагностованим ХГС (n=30) індекс шкали НАМА був достовірно вищою ( $9,27 \pm 0,9$  Од.), у порівнянні із практично здоровими дітьми групи контролю ( $3,15 \pm 0,17$  Од.) ( $p < 0,001$ ).

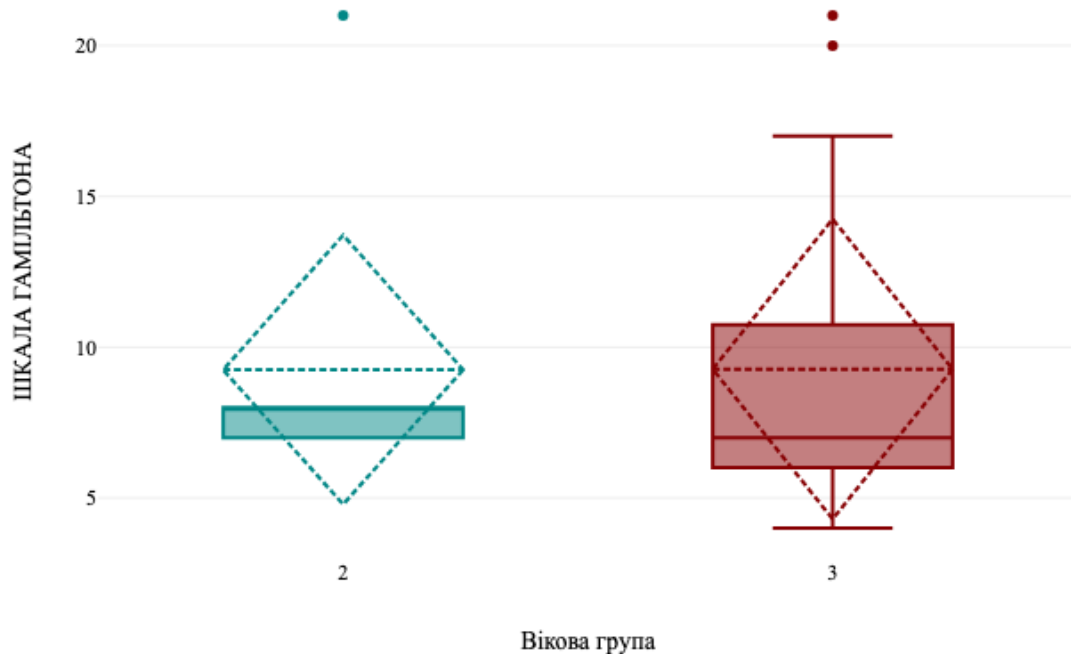
Досліджено особливості розподілу показників шкали НАМА серед пацієнтів основної групи із ХГС залежно від статі (рис. 3.6)



**Рисунок 3.6** Індекс шкали НАМА у дітей основної групи із ХГС залежно від статі

Встановлено, що показники тривожності серед 16 обстежених хлопчиків із ХГС були дещо вищими ( $10,94 \pm 1,3$  Од.), аніж у дівчаток основної групи ( $7,36 \pm 1,05$  Од.).

Додатково встановлено особливості девіацій результатів шкали тривоги Гамільтона серед дітей другої та третьої вікової групи (рис. 3.7).



**Рисунок 3.7** Індекс шкали НАМА у дітей основної групи із ХГС залежно від вікової групи

Серед обстежених пацієнтів другої вікової групи ( $n=8$ ) індекс шкали НАМА становив  $9,25 \pm 1,69$  Од., та був нижчою аніж у дітей третьої вікової групи ( $n=22$ ) –  $9,27 \pm 1,08$  Од.

Поряд із тим, у пацієнтів основної групи із діагнозом ХГС оцінено вплив онкологічного процесу у стадії ремісії на показники тривоги, адже серед 63,3 % ( $n=19$ ) дітей із ХГС відмічено наявність онкологічного процесу. Серед дітей із ХГС на тлі онкологічних захворювань ступінь тривоги за шкалою НАМА був вищим й становив  $9,32 \pm 0,87$  Од., у порівнянні із пацієнтами без такого фактора –  $9,18 \pm 2,01$  Од.

У процесі наукового дослідження також було встановлено величину розподілу параметру діагностичної шкали НАМА у пацієнтів основної групи із ХГС залежно від ступеню фіброзних змін печінки (табл. 3.21).

**Таблиця 3.21 Вплив фіброзних змін печінки на ступінь тривоги дітей із ХГС (M±m)**

Параметр	Ступінь фіброзу						Група контролю (n=26)
	F0 (n=19)	F0-1 (n=4)	F1 (n=1)	F1-2 (n=2)	F2 (n=1)	F3 (n=3)	
Індекс шкали НАМА, Од	6,47±	8,75±	11,0	15,0±	17,0	20,67	3,15±0,17
	0,3	0,20	***	1,0	***	±0,33	
	***	***		***		***	

**Примітка:**

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

Після аналізу даних наведених у таблиці визначено, що показники шкали НАМА у пацієнтів із ХГС були достовірно вищими, аніж у дітей групи контролю ( $p < 0,001$ ). Також зазначено, що збільшення індексу шкали НАМА пов'язане із збільшенням ступеня фіброзу печінки в дітей зі встановленим діагнозом ХГС, що підтверджується розрахованим достовірним позитивним сильним кореляційним зв'язком ( $R=0,85$ ;  $p < 0,001$ ).

Отже, зі зростанням фіброзних змін печінки зростає параметр показника ступеня тривоги за шкалою НАМА, що свідчить про об'єктивну участь морфофункціонального стану паренхіми печінки в регуляції нейропсихічних процесів дитячого організму, адже метаболізм продуктів білкового обміну, ксенобіотиків, аміаку тощо, які своєю чергою володіють нейротоксичним ефектом, відбувається у гепатоцитах.

**Резюме.** Вивчивши особливості клінічної симптоматики та ступінь тривоги у дітей із діагностованим ХГС, встановили:

- серед пацієнтів реєстровано поліморфізм клінічної симптоматики, а ХГС характеризувався безжовтяничним перебігом у 100 % (n=30) обстежених;

- низькі показники вірусного навантаження (<600000 МО/мл) визначено у 60,0 % (n=18) обстежених із ХГС;
- у 63,3 % (n=19) пацієнтів, у яких ХГС перебігав на тлі онкологічної патології, клінічна симптоматика диспепсичного, абдомінального, астено-вегетативного синдромів, і також позапечінкових проявів, мала більшу частоту маніфестації;
- у кожного третього пацієнта із ХГС реєстровано прояви астеновегетативного синдрому;
- найчастішими клінічними симптомами диспепсичного синдрому, що мали функціональний характер, серед обстежених дітей із ХГС були порушення характеру випорожнень – 40 %, важкість після прийому їжі – 36,67 %;
- у 36,67 % обстежених дітей із ХГС мало місце збільшення печінки;
- маніфестація симптомів астеновегетативного, диспепсичного, абдомінального синдромів і позапечінкові проявів частіше реєстровані у пацієнтів із фіброзними змінами печінки >F1-2 за шкалою Metavir;
- ступінь тривоги в дітей із діагностованим ХГС був достовірно вищим, аніж у практично здорових дітей ( $p < 0,001$ );
- індекс шкали НАМА серед дітей другої та третьої вікових груп корелював зі збільшенням ступеню фіброзу печінки ( $R = 0,85$ ;  $p < 0,001$ ).

#### **3.4. Характеристика цитолітичного, холестатичного та синдрому гепатоцелюлярної недостатності у пацієнтів з ХГС**

Поряд із оцінкою клінічної симптоматики перебігу ХГС у дітей основної групи, нами було досліджено особливості девіацій лабораторних показників, що характеризували зміни у загальноклінічному аналізі крові, біохімічному аналізі, а також коагулограмі в обстеженій когорті хворих.

Рівень тромбоцитів у обстежених дітей основної групи ( $163,57 \pm 7,11 \times 10^9/\text{л}$ ) був достовірно нижчим, аніж у практично здорових дітей ( $234,17 \pm 10,18 \times 10^9/\text{л}$ ),

що підтверджує аспекти ураження печінки щодо зниження синтезу тромбопоєтину, ймовірності ураження мегакаріоцитарного ростка червоного кісткового мозку, а також індукції аутоімунних станів щодо виникнення тромбоцитопеній у пацієнтів із ХГС.

У ході аналітико-синтетичного аспекту наукового дослідження, проведена оцінка основних біохімічних синдромів ураження печінки у дітей основної групи із ХГС, а саме: *цитолітичного, холестатичного та гепатоцелюлярної недостатності* (табл. 3.22).

**Таблиця 3.22 Лабораторні показники цитолітичного синдрому дітей із ХГС (M±m)**

<b>Параметри</b>	<b>Хворі із ХГС (n=30)</b>	<b>Контрольна група (n=30)</b>
АЛТ, Од/л	49,2±5,97***	22,03±1,47
АСТ, Од/л	45,77±4,45***	17,97±1,1

**Примітка:**

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

Встановлено, що у дітей із ХГС показники АЛТ (49,2±5,97 Од/л) та АСТ (45,77±4,45 Од/л) були достовірно вищими, аніж у обстежених дітей групи контролю (22,03±1,47 Од/л; 17,97±1,1 Од/л) ( $p < 0,001$ ), що свідчить про маніфестацію цитолітичного синдрому із дестабілізацією структури гепатоцитів та органел (мітохондрій) у пацієнтів із ХГС під впливом цитопатичного ефекту HCV-вірусу.

Поряд із тим, досліджено рівні АЛТ та АСТ залежно від статевих особливостей обстежених пацієнтів основної та контрольної груп (табл. 3.23).

**Таблиця 3.23** Лабораторні показники цитолітичного синдрому дітей із ХГС залежно від статі (M±m)

Параметр	ХГС (n=30)		Контроль (n=30)	
	Хлопчики (n=16)	Дівчатка (n=14)	Хлопчики (n=14)	Дівчатка (n=16)
АЛТ, Од/л	59,06±8,03***	37,93±8,15	23,36±2,19	20,88±1,99
АСТ, Од/л	52,0±5,49***	38,64±6,88**	18,79±1,55	17,25±1,59

**Примітка:**

\*\* -  $p < 0,01$ , порівнюючи з групою контролю.

Щодо статевого аспекту виявлено, що у хлопчиків із ХГС (n=16) рівні АЛТ (59,06±8,03 Од/л) та АСТ (52,0±5,49 Од/л) були достовірно вищими, аніж у хлопчиків групи контролю (23,36±2,19 Од/л; 18,79±1,55 Од/л) ( $p < 0,001$ ). У дівчаток із ХГС (n=14) лише рівень АСТ (38,64±6,88 Од/л) достовірно різнився від групи контролю (17,25±1,59 Од/л) ( $p < 0,01$ ). Варто зазначити, що рівень АЛТ у хлопчиків із ХГС був вищим у 1,55 раза, аніж у дівчаток із ХГС, а рівень АСТ – у 1,34 рази. Більш значущу клінічну маніфестацію цитолітичного синдрому у представників чоловічої статі можна пояснити особливістю імунної відповіді (андрогенні гормони пригнічують клітинну ланку імунітету у хлопчиків, що посилює цитопатичний ефект HCV-вірусу), а також гормональним станом респондентів жіночої статі (естрогени володіють антифіброгенним ефектом).

Проведений аналіз девіацій показників АЛТ та АСТ у віковому аспекті (табл. 3.24).

**Таблиця 3.24** Лабораторні показники цитолітичного синдрому дітей із ХГС залежно від віку ( $M \pm m$ )

Пара-метр	ХГС (n=30)			Контроль (n=30)		
	До 6 років (n=0)	Від 6 до 9 років (n=8)	Від 9 до 17 років (n=22)	До 6 років (n=4)	Від 6 до 9 років (n=12)	Від 9 до 17 років (n=14)
АЛТ, Од/л	NA	42,88±13, 12	51,50±6,7 2***	18,00± 3,81	19,58± 1,91	25,29± 2,27
АСТ, Од/л	NA	40,80±6,6 7**	47,50±5,5 9***	13,25± 1,79	15,92± 1,37	21,07± 1,67 #, \$\$

**Примітка:**

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

Виявлено, що у дітей третьої вікової групи із ХГС рівні АЛТ ( $51,5 \pm 6,72$  Од/л) та АСТ ( $47,5 \pm 5,59$  Од/л) були достовірно вищими, аніж у групі контролю ( $25,29 \pm 2,27$  Од/л;  $21,07 \pm 1,67$  Од/л) ( $p < 0,001$ ). У дітей другої вікової групи (віком від 6 до 9 років) лише рівень АСТ ( $40,8 \pm 6,67$  Од/л) достовірно перевищував показники практично здорових дітей ( $15,92 \pm 1,37$  Од/л) ( $p < 0,01$ ).

Поряд із тим, порівнюючи рівні АЛТ та АСТ у дітей другої та третьої вікової груп із ХГС, встановлено, що рівень АЛТ був вищим у 1,2 рази, а АСТ – у 1,16 рази у дітей третьої вікової групи.

Окрім дослідження особливостей розподілу параметрів цитолітичного синдрому залежно від віку та статі, проведений аналіз рівнів АЛТ та АСТ залежно від ступеню фіброзних змін тканини печінки у обстежених дітей із ХГС (табл. 3.25).



**Таблиця 3.25** Лабораторні показники цитолітичного синдрому дітей із ХГС залежно від ступеню фіброзу печінки ( $M \pm m$ )

Параметр	Ступінь фіброзу						Група контролю (n=30)
	F0 (n=19)	F0-1 (n=4)	F1 (n=1)	F1-2 (n=2)	F2 (n=1)	F3 (n=3)	
АЛТ, Од/л	31,0±3, 38*	51,5± 2,72 ***	55,0 ***	89,0± 7,02 ***	88,0 ***	120,0 ±11,5 ***	22,03±1,4 7
АСТ, Од/л	31,74± 2,58 ***	50,25 ±3,42 ***	55,0 ***	84,0± 6,02 ***	76,0 ***	90,0± 13,54 ***	17,97±1,1

**Примітка:**

\* -  $p < 0,05$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\* -  $p < 0,01$ , порівнюючи з групою контролю;

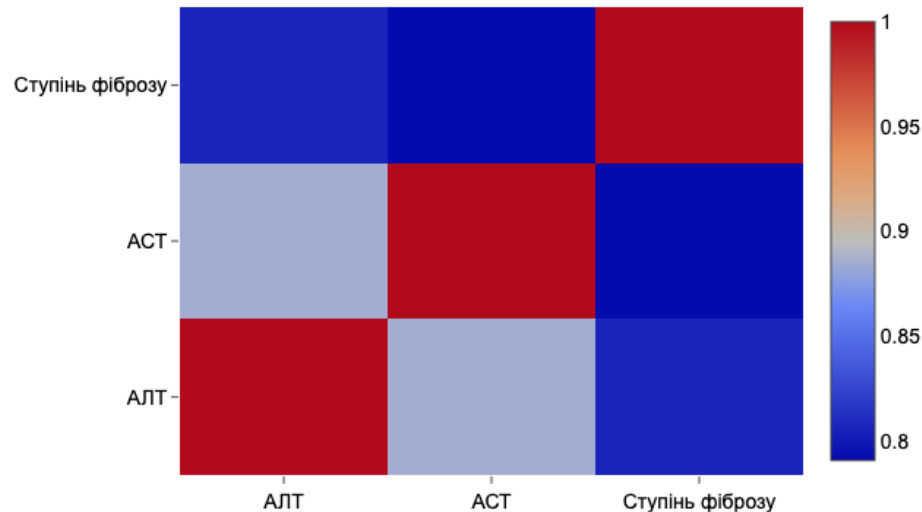
\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

Виявлено, що рівень АЛТ та АСТ у дітей із ХГС достовірно перевищував рівні вказаних показників у практично здорових дітей групи контролю (табл. 3.25).

Поряд із тим, із встановлена тенденція щодо збільшення активності АЛТ та АСТ із збільшенням ступеню фіброзних змін паренхіми печінки від F0 до F3 у дітей із ХГС (табл. 3.25).

Рівень АЛТ у дітей із ХГС перевищував рівні АЛТ практично здорових дітей від 1,4 раза при ступені фіброзних змін на рівні F0 та при F3 – до 5,44 раза. Щодо рівня АСТ бачимо, що він перевищував у 1,76 раза при ступені фіброзних змін F0 і до 5 разів при рівні F3 за шкалою Metavir, рівень однойменних показників обстежених дітей групи контролю.

Поряд із тим, встановлено, що між рівнем АЛТ та ступенем фіброзу печінки виявлено прямий сильний достовірний кореляційний зв'язок ( $R=0,81$ ;  $p<0,001$ ), а між рівнем АСТ, відповідно – зафіксований прямий сильний достовірний кореляційний зв'язок ( $R=0,79$ ;  $p<0,001$ ) (рис. 3.8).



**Рис. 3.8. Кореляційні зв'язки між рівнем АЛТ, АСТ та ступенем фіброзних змін печінки у формі heatmap**

Поряд із клінічною оцінкою та визначенням лабораторних характеристик цитолітичного синдрому, у ході наукового дослідження проведено стратифікацію лабораторних маркерів *холестатичного синдрому* у дітей із ХГС, а саме: ГГТП, ЛФ, загального білірубіну та його фракцій (табл. 3.26).

**Таблиця 3.26 Лабораторна характеристика маркерів холестатичного синдрому у дітей із ХГС ( $M\pm m$ )**

Параметри	Хворі із ХГС (n=30)	Контрольна група (n=30)
Загальний білірубін, мкмоль/л	11,03±1,57	11,39±0,44
Прямий білірубін, мкмоль/л	2,19±0,39	2,96±0,11
Непрямий білірубін, мкмоль/л	8,84±1,40	8,4±0,36
ГГТ, Од/л	21,43±2,06	19,2±0,78
ЛФ, Од/л	250,53±16,89***	100,2±2,49

**Примітка:**

\* -  $p < 0,05$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю;

Встановлено, що рівень ЛФ у дітей із ХГС ( $250,53 \pm 16,89$  Од/л) достовірно перевищував рівень ензиму у практично здорових дітей ( $100,2 \pm 2,49$  Од/л) ( $p < 0,001$ ). Поряд із тим, рівні ГГТ та непрямого білірубину були вищими у 1,11 разів та 1,05 раза, відповідно, порівнюючи з показниками групи контролю (табл. 3.26).

Також проведений системний аналіз дев'яти параметрів, що характеризують *холестатичний синдром* з урахуванням статевого аспекту обстежених пацієнтів основної та групи контролю (табл. 3.27).

**Таблиця 3.27 Особливості лабораторних маркерів холестатичного синдрому у дітей із ХГС залежно від статі (M $\pm$ m)**

Параметр	ХГС (n=30)		Контроль (n=30)	
	Хлопчики (n=16)	Дівчатка (n=14)	Хлопчики (n=14)	Дівчатка (n=16)
ЗБ, мкмоль/л	10,27 $\pm$ 1,39	11,89 $\pm$ 3,04	11,3 $\pm$ 0,64	11,46 $\pm$ 0,64
ПБ, мкмоль/л	2,23 $\pm$ 0,60	2,14 $\pm$ 0,52	3,06 $\pm$ 0,18	2,87 $\pm$ 0,14
НБ, мкмоль/л	8,04 $\pm$ 1,21	9,75 $\pm$ 2,70	8,17 $\pm$ 0,53	8,59 $\pm$ 0,51
ГГТ, Од/л	23,81 $\pm$ 3,01	18,71 $\pm$ 2,70	19,07 $\pm$ 0,98	19,31 $\pm$ 1,23
ЛФ, Од/л	264,38 $\pm$ 23,98***	234,71 $\pm$ 23,8***	96,57 $\pm$ 4,16	103,38 $\pm$ 2,82

**Примітка:**

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

У процесі аналізу, встановлено, що рівень ЛФ у дітей із ХГС достовірно перевищував показники обстежених дітей групи контролю обох статей ( $p < 0,001$ ). Варто зазначити, що активність ГГТ, ЛФ, рівень прямого білірубину

були вищими у хлопчиків із ХГС у 1,27 раза, 1,13 раза, 1,04 рази, відповідно, порівняно із дівчатками.

Щодо особливостей розподілу лабораторних параметрів холестатичного синдрому із урахуванням вікового аспекту, встановлено, що рівень ЛФ у дітей другої та третьої вікової груп ( $262,5 \pm 29,52$  Од/л;  $246,18 \pm 20,67$  Од/л) достовірно вищі порівняно із однойменними показниками обстежених дітей групи контролю ( $100,92 \pm 3,09$  Од/л;  $99,14 \pm 4,55$  Од/л) ( $p < 0,001$ ). Встановлено, що у дітей віком від 6 до 9 років рівень загального білірубіну ( $6,18 \pm 0,72$  мкмоль/л), рівень прямого білірубіну ( $1,06 \pm 0,42$  мкмоль/л) були достовірно нижчими, аніж показники обстежених групи контролю ( $p < 0,001$ ). Подібна тенденція реєструється із рівнем непрямого білірубіну – його рівень також був достовірно нижчим у 1,63 рази відносно дітей групи контролю ( $p < 0,01$ ). Варто зазначити, що рівень активності ензимів (ГГТ та ЛФ) у дітей другої вікової групи із ХГС були вищими у 1,15 раза, 1,07 раза, відповідно, аніж у дітей третьої вікової групи (табл. 3.28). Показники пігментного обміну були вищими у дітей третьої вікової групи із ХГС.

**Таблиця 3.28** Лабораторні показники холестатичного синдрому у дітей із ХГС залежно від віку ( $M \pm m$ )

Пара- метр	ХГС (n=30)			Контроль (n=30)		
	До 6 років (n=0)	Від 6 до 9 років (n=8)	Від 9 до 17 років (n=22)	До 6 років (n=4)	Від 6 до 9 років (n=12)	Від 9 до 17 років (n=14)
1	2	3	4	5	6	7
ЗБ, мкмоль/л	NA	$6,18 \pm 0,72$ ***	$12,79 \pm 2,0$ 1	$11,5 \pm$ 1,44	$11,38 \pm$ 0,78	$11,36 \pm 0,6$

Продовження таблиці 3.28

1	2	3	4	5	6	7
ПБ, мкмоль/л	NA	1,06±0,42 ***	2,6±0,49	2,68±0,3 2	2,93±0,18	3,06±0,17
НБ, мкмоль/л	NA	5,11±0,74 **	10,19±1,8 1	8,82±1,1 2	8,37±0,64	8,3±0,49
ГГТ, Од/л	NA	23,75±5,0 9	20,59±2,1 7	21,75±1, 93	19,33± 1,11	18,36± 1,27
ЛФ, Од/л	NA	262,5±29, 52 ***	246,18±2 0,67 ***	101,75± 5,45	100,92± 3,09	99,14± 4,55

**Примітка:**\* -  $p < 0,05$ , порівнюючи з групою контролю;\*\* -  $p < 0,01$ , порівнюючи з групою контролю;\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

Поряд із встановленням статеві-вікових особливостей розподілу показників, що характеризують холестатичний синдром у дітей основної групи із ХГС та групи контролю, додатково було досліджено девіації даних параметрів залежно від ступеню *фіброзних змін* паренхіми печінки (табл. 3.29).

**Таблиця 3.29 Лабораторні показники холестатичного синдрому у дітей із ХГС залежно від ступеню фіброзу печінки (M±m)**

Параметр	Ступінь фіброзу						Група контролю (n=30)
	F0 (n=19)	F0-1 (n=4)	F1 (n=1)	F1-2 (n=2)	F2 (n=1)	F3 (n=3)	
1	2	3	4	5	6	7	8
ГГТ, Од/л	18,42± 2,78	20,5±1, 32	41 ***	22,0± 3,0	32 ***	31,33±2, 73 ***	19,2±0,7 8

Продовження таблиці 3.29

1	2	3	4	5	6	7	8
<b>ЛФ, ОД/л</b>	216,47 ±15,53 ***	248,25 ±17,88 ***	262 ***	246,0 ±17,0 4***	266 ***	463,33± 20,87** *	100,2±2, 49
<b>Загальний білірубін, мкмоль/л</b>	9,86±2, 2	9,4±1,8 2	18,3 ***	11,3± 1,3	11,4	17,83±6, 4	11,39±0, 44
<b>Прямий білірубін, мкмоль/л</b>	1,88±0, 37 **	1,42±0, 84	9,1 ***	0	3,4 ***	3,93±1,2 7	2,96±0,1 1
<b>Непрямий білірубін, мкмоль/л</b>	7,98±2, 01	7,98±1, 96	9,2 *	11,2± 1,3 *	8	13,9±5,3	8,4±0,36

**Примітка:**

\* -  $p < 0,05$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\* -  $p < 0,01$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

Проаналізувавши представлені дані у табл. 3.29, встановлено, що рівні ГГТ, ЛФ, загального білірубіну та його фракцій підвищуються із наростанням ступеню фіброзних змін паренхіми печінки у обстежених пацієнтів основної групи. Поряд із тим, встановлені множинні достовірні девіації параметрів холестатичного синдрому у дітей із ХГС, порівняно із групою контролю (табл. 3.29).

У процесі наукового дослідження також встановлені особливості кореляційних зв'язків між показниками холестатичного синдрому та ступенем фіброзу печінки за шкалою Metavir у дітей із ХГС (табл. 3.30).

**Таблиця 3.30 Величина та достовірність кореляційних зв'язків у пацієнтів основної групи із ХГС між ступенем фіброзу печінки та показниками холестатичного синдрому (R; p)**

Лабораторний параметр	Статистичний параметр	ГГТ	ЛФ	ЗБ	ПБ	НБ	Ступінь фіброзу
ГГТ	Correlation	1	0,42	0,12	0,21	0,06	0,51
	p (2-tailed)	NA	,022	,52	,275	,742	,004
ЛФ	Correlation	0,42	1	0,01	0,09	0,04	0,48
	p (2-tailed)	,022	NA	,947	,644	,823	,007
ЗБ	Correlation	0,12	0,01	1	0,59	0,94	0,38
	p (2-tailed)	,52	,947	NA	,001	<,001	,041
ПБ	Correlation	0,21	0,09	0,59	1	0,34	0,17
	p (2-tailed)	,275	,644	,001	NA	,068	,383
НБ	Correlation	0,06	0,04	0,94	0,34	1	0,38
	p (2-tailed)	,742	,823	<.001	,068	NA	,04
Ступінь фіброзу	Correlation	0,51	0,48	0,38	0,17	0,38	1
	p (2-tailed)	,004	,007	,041	,383	,04	NA

**Примітка:** NA – не доступний параметр; ЗБ – загальний білірубін; ПБ – прямий білірубін; НБ – непрямий білірубін.

Між рівнем ГГТ та ступенем фіброзу печінки встановлено достовірний кореляційний зв'язок середньої сили ( $R=0,51$ ;  $p=0,004$ ), між рівнем ЛФ – достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили ( $R=0,48$ ;  $p=0,007$ ), між рівнем загального білірубіну встановлений прямий кореляційний зв'язок середньої сили ( $R=0,38$ ;  $p=0,041$ ), а також – між рівнем непрямого білірубіну – детермінований прямий достовірний кореляційний зв'язок середньої сили ( $R=0,38$ ;  $p=0,04$ ) (табл. 3.30).

Поряд із оцінкою особливостей лабораторних параметрів та проявів цитолітичного й холестатичного синдрому, визначені рівні показників, що

характеризують *синдром гепатоцелюлярної недостатності* у обстеженої когорти дітей у ході наукового дослідження (таб. 3.31).

**Таблиця 3.31 Показники фібриногену та протромбінового індексу дітей основної групи із ХГС (M±m)**

Параметри	Хворі із ХГС (n=30)	Контрольна група (n=30)
Фібриноген А, г/л	2,81±0,06***	3,43±0,1
Протромбіновий індекс, %	87,03±0,93	89,5±0,96

**Примітка:**

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

Встановлено, що у пацієнтів із ХГС рівень фібриногену А (2,81±0,06 г/л) був достовірно нижчим, аніж у обстежених дітей групи контролю (3,43±0,1 г/л) ( $p < 0,001$ ), однак перебував у діапазоні референтних значень нормальних показників. Подібну тенденцію виявлено із рівнем ІІІ.

У ході аналітико-синтетичного процесу, досліджено особливості параметрів, що характеризують *білоксинтезуючу функцію* печінки залежно від віку, статі, а також обтяженого анамнезу онкологічним захворюванням.

Під час аналізу особливостей розподілу рівня протромбінового індексу та фібриногену А у пацієнтів із ХГС, встановлено, що у пацієнтів другої вікової групи рівень РІ був вищим (87,52±1,79 %), аніж у дітей третьої вікової групи (86,95±1,12 %). Рівень фібриногену А у пацієнтів віком від 6 до 9 років був нижчим (2,72±0,07 г/л), порівняно із дітьми, віком від 9 до 17 років (2,85±0,08 г/л).

Поряд із аналізом вікових особливостей розподілу досліджуваних параметрів, проведена оцінка девіацій даних лабораторних показників з урахуванням статевого аспекту.



Визначено, що серед представників жіночої статі (n=14) із ХГС рівні показників РІ та фібриногену А були вищими ( $88,71 \pm 1,41$  %;  $2,99 \pm 0,1$  г/л, відповідно), аніж у чоловіків (n=16) обстеженої когорти пацієнтів ( $85,56 \pm 1,15$  %;  $2,66 \pm 0,06$  г/л), що також пов'язано із гормональними особливостями представників жіночої статі та антифіброгенними ефектами естрогенів, у тому й числі.

Встановлено, що у пацієнтів із ХГС, які мали у анамнезі перенесене онкологічне захворювання, рівень протромбінового індексу ( $86,37 \pm 0,97$  %) був нижчим, аніж у пацієнтів без обтяженого преморбідного фону ( $88,1 \pm 1,93$  %), що свідчить про порушення білоксинтезуючої функції печінки шляхом функціонального ремоделювання паренхіми печінки під впливом неопластичного процесу. Щодо рівня фібриногену А реєструється подібна тенденція – його рівень у пацієнтів із онкологічним захворюванням ( $2,76 \pm 0,06$  г/л) був нижчим, аніж у пацієнтів без даного фактору ( $2,91 \pm 0,13$  г/л).

Окрім дослідження статеві-вікових особливостей девіації параметрів, що характеризують *білоксинтезуючу функцію печінки*, а також особливості девіації параметрів залежно від наявності онкологічного процесу у анамнезі, додатково проведений аналіз рівня фібриногену А та протромбінового індексу залежно від ступеню фіброзу печінки (табл. 3.32).

**Таблиця 3.32** Лабораторні параметри білоксинтезуючої функції печінки у дітей із ХГС залежно від ступеню фіброзу печінки (M±m)

Параметр	Ступінь фіброзу						Група контролю (n=30)
	F0 (n=19)	F0-1 (n=4)	F1 (n=1)	F1-2 (n=2)	F2 (n=1)	F3 (n=3)	
1	2	3	4	5	6	7	8
Фібриноген А, г/л	$3,01 \pm 0,06$ ***	$2,56 \pm 0,02$ ***	2,65 ***	$2,38 \pm 0,007$ ***	2,45 ***	$2,37 \pm 0,04$ ***	$3,43 \pm 0,1$

## Продовження таблиці 3.32

1	2	3	4	5	6	7	8
Протромбіновий індекс, %	89,74± 0,79	85,0± 1,08 **	86,0 **	82,5± 0,5 ***	85,0 ***	76,67 ±0,88 ***	89,5±0,96

**Примітка:**

\* -  $p < 0,05$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\* -  $p < 0,01$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

У обстежених пацієнтів із ХГС рівень фібриногену А був достовірно нижчим незалежно від ступеню фіброзу печінки, порівняно із рівнем фібриногену А практично здорових дітей ( $p < 0,001$ ). Поряд із тим, у пацієнтів основної групи із ХГС із ступенями фіброзу печінки F0-1 та F1 показник протромбінового індексу достовірно був нижчим відносно дітей групи контролю ( $p < 0,01$ ), а із фіброзними змінами вище F1 – детерміновані достовірно нижчі рівні даного параметра, аніж у практично здорових дітей ( $p < 0,001$ ) (табл. 3.32).

Встановлено, що у дітей із фіброзними змінами на рівні  $>F0-1$  за шкалою Metavir рівень фібриногену А є достовірно нижчим, аніж серед респондентів із ступенем фіброзних змін F0 ( $p < 0,001$ ). Щодо показників протромбінового індексу, встановлено, що його рівень серед обстежених дітей із ХГС із ступенями F0 та F0-1 достовірно нижчий у останніх ( $p < 0,01$ ), а, порівнюючи параметри ПІ у дітей із F0 та  $>F1$ , – достовірність у різниці параметрів встановлена на рівні  $p < 0,001$  (табл.3.32).

Також визначено, що серед обстежених дітей із ХГС рівні фібриногену А та протромбінового індексу перебували в діапазані референтних значень норми.

Варто зазначити, що між рівнем протромбінового індексу та ступенем фіброзу печінки у дітей із ХГС встановлений сильний зворотній достовірний кореляційний зв'язок ( $R = -0,76$ ;  $p < 0,001$ ), й між рівнем фібриногену також

детермінований сильний зворотній достовірний кореляційний зв'язок ( $R=-0,85$ ;  $p<0,001$ ) (табл. 3.33).

**Таблиця 3.33 Величина та достовірність кореляційних зв'язків у пацієнтів основної групи із ХГС між ступенем фіброзу печінки та показниками фібриногену А і протромбінового індексу (R; p)**

Параметр	Статистичний параметр	PI %	Фібриноген А	Ступінь фіброзу
PI %	Correlation	1	0,69	-0,76
	p (2-tailed)	NA	<,001	<,001
Фібриноген А	Correlation	0,69	1	-0,85
	p (2-tailed)	<,001	NA	<,001
Ступінь фіброзу	Correlation	-0,76	-0,85	1
	p (2-tailed)	<,001	<,001	NA

**Примітка:** NA – не доступний параметр

Інтегрувавши отримані дані, проведені визначення рівнів діагностичних індексів APRI та FIB-4 у обстежених пацієнтів із ХГС, а також проведене порівняння їх результатів із значеннями групи контролю (табл. 3.34).

**Таблиця 3.34 Значення діагностичних індексів у дітей із ХГС ( $M\pm m$ )**

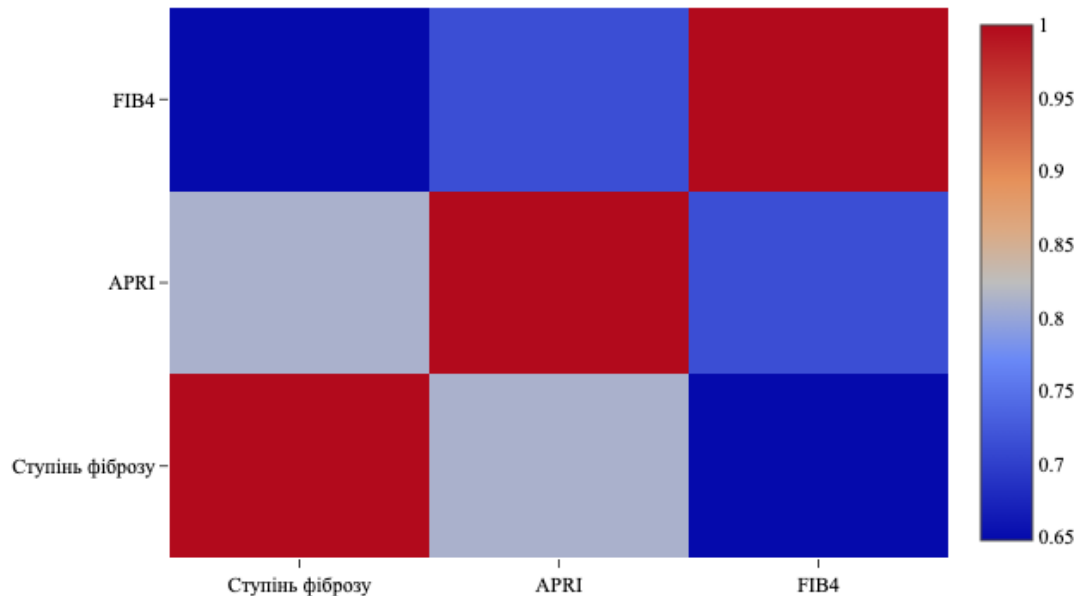
Діагностичний індекс	Хворі із ХГС (n=30)	Контрольна група (n=30)
Індекс APRI, Од.	0,87±0,1***	0,22±0,01
Індекс FIB-4, Од.	0,5±0,04***	0,11±0,01

**Примітка:**

\*\*\* -  $p<0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

Встановлено, що у дітей із ХГС рівні індексів APRI та FIB-4 були достовірно вищими, аніж у дітей групи контролю ( $p < 0,001$ ).

Поряд із тим, між ступенем фіброзних змін паренхіми печінки, відповідно, та індексом APRI встановлено прямий сильний достовірний кореляційний зв'язок ( $R = 0,81$ ;  $p < 0,001$ ), а між індексом FIB-4 – прямий достовірний кореляційний зв'язок середньої сили ( $R = 0,65$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 3.9).



**Рис. 3.9. Кореляційні зв'язки між рівнями діагностичних індексів та ступенями фіброзних змін печінки серед пацієнтів із ХГС у формі heatmap**  
**Резюме.** Отже, після аналізу лабораторних особливостей перебігу ХГС серед обстежених дітей основної групи визначили наступне:

- рівень тромбоцитів був достовірно нижчим у 1,43 рази серед пацієнтів із ХГС, аніж у практично здорових дітей ( $p < 0,001$ );
- серед дітей із ХГС рівень АЛТ був вищим у 2,23 рази, АСТ – у 2,54 рази, аніж у обстежених дітей групи контролю ( $p < 0,001$ ), а прояви цитолітичного синдрому корелювали із збільшенням ступеню фіброзу печінки ( $R_{\text{ALT-fibrosis}} = 0,81$ ,  $p < 0,001$ ;  $R_{\text{AST-fibrosis}} = 0,79$ ,  $p < 0,001$ );
- рівень ЛФ був вищим у 2,5 рази серед дітей із діагностованим ХГС, аніж у здорових респондентів ( $p < 0,001$ );

- показники холестатичного синдрому (рівні ГГТ, ЛФ, загального білірубину та його фракцій) у дітей із ХГС достовірно корелювали із прогресуванням ступеню фіброзної активності паренхіми печінки;
- рівні лабораторних параметрів фібриногену А та протромбінового індексу знижувались зі збільшенням ступеня фіброзу, а також корелювали із прогресуванням ступеня фіброзних змін паренхіми печінки у пацієнтів із ХГС ( $p < 0,001$ );
- рівні діагностичних індексів APRI, FIB-4 були достовірно вищими у дітей із ХГС, аніж у практично здорових дітей у 3,95 рази, 4,54 рази, відповідно ( $p < 0,001$ ).

**Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора: [18, 57, 97, 113, 114, 146, 147].**

## РОЗДІЛ 4. ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СУЧАСНИХ НЕІНВАЗИВНИХ ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ ФІБРОГЕНЕЗУ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ В І С

### 4.1. Визначення вмісту хрящового глікопротеїну (gp39; YKL-40) в сироватці крові дітей з ХГВ та ХГС

У процесі наукового дослідження серед пацієнтів основної групи (n=60) та групи контролю (n=30) за допомогою Human GP39 (Glycoprotein 39, Cartilage) ELISA Kit було встановлено особливості розподілу рівня хрящового глікопротеїну (YKL-40, gp39) (табл. 4.1).

**Таблиця 4.1 Рівень хрящового глікопротеїну (gp39; YKL-40) дітей основної групи та групи контролю (M±m)**

Параметр	Основна група (n=60)	Контрольна група (n=30)
YKL-40, pg/ml	580,38±18,54***	377,23±20,06

**Примітка:**

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

Визначено, що серед дітей із ХГВ та ХГС (n=60) рівень YKL-40 був достовірно вищим (580,38±18,54 pg/ml), аніж у обстежених групи контролю (n=30) (377,23±20,06 pg/ml) ( $p < 0,001$ ). Підвищення рівня YKL-40 у дітей основної групи достовірно підтвердило клінічну наявність дисфункції та дисметаболізму ЕЦМ паренхіми печінки.

Поряд із тим, досліджено особливості розподілу рівня YKL-40 залежно від встановленого клінічного діагнозу в пацієнтів основної групи (табл. 4.2).

**Таблиця 4.2 Рівень хрящового глікопротеїну (gp39; YKL-40) дітей основної групи із ХГВ та ХГС (M±m)**

Параметр	ХГВ (n=30)	ХГС (n=30)	Контрольна група (n=30)
YKL-40, pg/ml	588,17±26,65***	572,55±26,17***	377,23±20,06

**Примітка:**

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

Серед дітей із ХГВ (n=30) рівень YKL-40 був вищим (588,17±26,65 pg/ml), аніж у дітей із ХГС (n=30) (572,55±26,17 pg/ml). Рівень цього маркера був вищим у дітей із ХГВ у зв'язку із тим, що у даних пацієнтів встановлена більша тривалість інфекційного процесу, зумовленого HBV-вірусом. Поряд із тим, значення YKL-40 у обох групах були достовірно вищими, аніж у дітей групи контролю (377,23±20,06 pg/ml) ( $p < 0,001$ ).

Також визначено особливості розподілу параметрів YKL-40 залежно від віку дітей, які включені у дослідження (табл. 4.3).

**Таблиця 4.3 Рівень хрящового глікопротеїну (gp39; YKL-40) у дітей основної групи залежно від віку (M±m)**

Параметр	Основна група (n=60)			Контрольна група (n=30)		
	До 6 років (n=3)	Від 6 до 9 років (n=11)	Від 9 до 17 років (n=46)	До 6 років (n=4)	Від 6 до 9 років (n=12)	Від 9 до 17 років (n=14)
YKL-40, pg/ml	452,78 ±20,32 **	504,19 ±52,64*	609,9 ±19,22 ***,!!!	251,23±21,41 \$\$	368,01±28,07	421,14±28,57!!!

**Примітка:**

\* -  $p < 0,05$  у порівнянні із групою контролю;

\*\* -  $p < 0,01$  у порівнянні із групою контролю;

\*\*\* -  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю.

!!! –  $p < 0,001$  у порівнянні показників першої та третьої вікової груп;

\$ -  $p < 0,01$  у порівнянні показників першої та другої вікових груп.

Серед обстежених пацієнтів основної групи ( $n=60$ ) визначено, що рівні YKL-40 є достовірно вищими, ніж у дітей групи контролю (табл. 4.3). Встановлено, що рівень YKL-40 зростає із віком як у дітей основної групи, так і групи контролю. Поряд із тим, в обстежених дітей віком від 9 до 17 років із ХГВ/ХГС рівень хрящового глікопротеїну ( $609,9 \pm 19,22$  pg/ml) був достовірно вищим, ніж у обстежених дітей першої ( $452,78 \pm 20,32$  pg/ml;  $p < 0,001$ ) вікової групи. Подібна тенденція реєструється і серед практично здорових дітей (табл. 4.3).

Окрім особливостей розподілу рівня YKL-40 з урахуванням вікового аспекту, нами проведено дистрибутивний аналіз досліджуваного параметру в статевому аспекті (табл. 4.4.).

**Таблиця 4.4 Рівень хрящового глікопротеїну (gp39; YKL-40) у дітей основної групи залежно від статі ( $M \pm m$ )**

Параметр	Основна група ( $n=60$ )		Контрольна група ( $n=30$ )	
	Хлопчики ( $n=34$ )	Дівчатка ( $n=26$ )	Хлопчики ( $n=14$ )	Дівчатка ( $n=16$ )
YKL-40, pg/ml	$583,86 \pm 26,85$ ***	$575,78 \pm 25,03$ ***	$402,73 \pm 32,88$	$354,92 \pm 23,77$

**Примітка:**

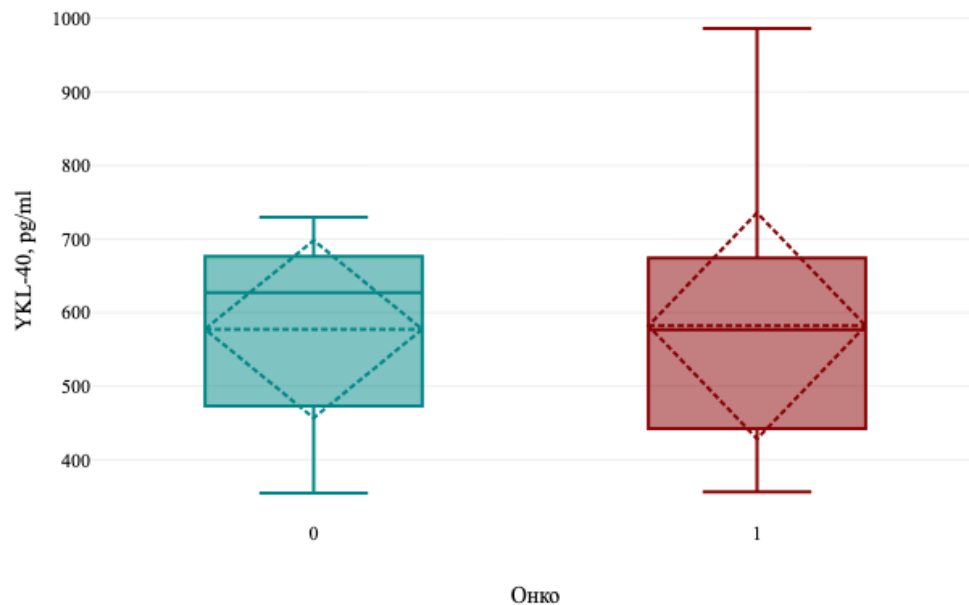
\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

Визначено, що показники рівня gp39 серед хлопчиків ( $n=34$ ;  $583,86 \pm 26,85$  pg/ml) та дівчаток ( $n=26$ ;  $575,78 \pm 25,03$  pg/ml) основної групи були достовірно вищими, ніж у обстежених представників чоловічої ( $n=14$ ;  $402,73 \pm 32,88$  pg/ml)



та жіночої (n=16;  $354,92 \pm 23,77$  pg/ml) статі групи контролю ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.4). Встановлено, що рівень YKL-40 був нижчим серед дівчаток у обох досліджуваних групах порівняння (табл.4.4). Варто зазначити, що цей факт підтверджує роль гормонального фону (рівня естрогенів) жіночого організму на особливості метаболізму ЕЦМ паренхіми печінки.

У процесі аналітично дослідження встановлено, що рівень gp39 серед дітей основної групи, які мали обтяжений преморбідний фон онкологічним захворюванням (n=38) ( $582,06 \pm 25,27$  pg/ml) був вищим, аніж серед дітей без цього фактору (n=22) ( $577,44 \pm 26,33$  pg/ml) (рис. 4.1).



**Рис. 4.1 Рівень хрящового глікопротеїну (gp39; YKL-40) у дітей основної групи залежно від наявності онкологічного захворювання**

Варто зазначити, що в 63,3 % (n=38) дітей основної групи із онкологічним процесом додаткова дестабілізація функції ЕЦМ зумовлена імунними механізмами, впливом хіміотерапевтичних препаратів, а також цитопатичним впливом вірусу, що індукувало підвищення рівня хрящового глікопротеїну.

Поряд із особливостями статеві-вікового розподілу рівня YKL-40, нами було досліджено розподіл рівня хрящового глікопротеїну (gp39, YKL-40) залежно від ступеню фіброзних змін паренхіми печінки (табл. 4.5).

**Таблиця 4.5 Рівень хрящового глікопротеїну (gp39; YKL-40) у дітей основної групи залежно від ступеню фіброзу печінки (M±m)**

Параметр	Ступінь фіброзу						Група контролю (n=30)
	F0 (n=29)	F0-1 (n=10)	F1 (n=2)	F1-2 (n=10)	F2 (n=3)	F3 (n=6)	
<b>YKL-40, pg/ml</b>	526,97 ± 24,89 ***, !!!, \$\$	571,62 ± 28,63 ***, !!, \$	576,8 ± 9 0,91 ***, !, \$	593,1 ± 40,79 ***, !	724,8 ± 2 36,97 ***	760,73 ± 68,8 ***	377,23 ± 20,06

**Примітка:**

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю;

! –  $p < 0,05$ , порівнюючи показники дітей із F2 з показниками дітей інших ступенів фіброзу;

!! –  $p < 0,01$ , порівнюючи показники дітей із F2 з показниками дітей інших ступенів фіброзу;

!!! –  $p < 0,001$ , порівнюючи показники дітей із F2 з показниками дітей інших ступенів фіброзу;

\$ -  $p < 0,05$ , порівнюючи показники дітей із F3 з показниками дітей інших ступенів фіброзу;

\$\$ –  $p < 0,01$ , порівнюючи показники дітей із F3 з показниками дітей інших ступенів фіброзу.

У процесі аналітичного дослідження рівня YKL-40 у дітей основної групи, визначено, що показники є достовірно вищими, аніж у практично здорових дітей ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.5). Водночас, серед дітей основної групи детермінований

приріст рівня gr39 зі збільшенням ступеню фіброзних змін печінки, що вказує на наявність зв'язку між досліджуваними величинами.

При дослідженні рівнів YKL-40 серед дітей основної групи (n=60), встановлено, що в дітей із рівнем фіброзу F2 ( $724,82 \pm 36,95$  pg/ml) рівень YKL-40 був достовірно вищий, аніж у дітей із фіброзними змінами F0 ( $526,97 \pm 24,89$  pg/ml) ( $p < 0,001$ ), F0-1 –  $571,62 \pm 28,63$  pg/ml ( $p < 0,01$ ), F1 –  $576,89 \pm 0,91$  pg/ml ( $p < 0,05$ ) та F1-2 –  $593,1 \pm 40,79$  pg/ml ( $p < 0,05$ ). Поряд із тим, рівень хрящового глікопротеїну в дітей із фіброзними змінами печінки на рівні F3 ( $760,73 \pm 68,8$  pg/ml) достовірно перевищував показники дітей зі ступенем фіброзу F0 –  $526,97 \pm 24,89$  pg/ml ( $p < 0,01$ ), F0-1 –  $571,62 \pm 28,63$  pg/ml ( $p < 0,05$ ) та F1 –  $576,89 \pm 0,91$  pg/ml ( $p < 0,05$ ) (табл.4.5).

Встановлено, що між рівнем хрящового глікопротеїну (gr39) та ступенем фіброзу печінки в дітей з основної групи встановлений достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили ( $R=0,43$ ;  $p=0,001$ ).

Отже, рівень YKL-40 продемонстрував себе у якості нового лабораторного маркера фіброгенезу печінки, який достовірно змінювався залежно від ступеня фіброзу печінки та у подальшому може бути використано для прогнозування його розвитку.

#### **4.2. Визначення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L) в сироватці крові дітей з ХГВ та ХГС**

Рівень білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L) продемонстрував високі аналітичні показники в патогенезі багатьох захворювань як серцево-судинної системи, судин, порушень обміну, так і уражень гепатобіліарної зони. З урахуванням завдань дослідження, ми поставили за мету дослідити особливості рівня FABP-1-L серед пацієнтів дитячого віку із ХГВ та ХГС. У процесі аналізу використовували метод ІФА та Human FABP1 (Fatty Acid Binding Protein 1, Liver) ELISA Kit.

Варто зазначити, що серед дітей основної групи (n=60) рівень FABP-1-L був достовірно вищим ( $195,73 \pm 7,8$  pg/ml), аніж у дітей групи контролю (n=30) ( $146,56 \pm 9,27$  pg/ml) ( $p < 0,001$ ). Підвищення даного маркера серед пацієнтів із ХГВ та ХГС демонструє роль ліпідного компоненту у виникненні ендотеліальної дисфункції, індукції імунного запалення у стромальному компоненті печінки, що призводить до дисметаболізму ЕЦМ (табл. 4.6).

**Таблиця 4.6 Рівень білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L) у дітей основної групи та групи контролю (M±m)**

Параметри	Основна група (n=60)	Контрольна група (n=30)
FABP-1-L, pg/ml	$195,73 \pm 7,8^{***}$	$146,56 \pm 9,27$

**Примітка:**

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю;

Водночас, було досліджено особливості девіацій рівня FABP-1-L у дітей основної групи залежно від нозологічної форми (табл. 4.7).

**Таблиця 4.7 Рівень білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L) у дітей основної групи із ХГВ та ХГС (M±m)**

Параметри	ХГВ (n=30)	ХГС (n=30)	Контрольна група (n=30)
FABP-1-L, pg/ml	$190,67 \pm 12,06^{**}$	$200,79 \pm 10,05^{***}$	$146,56 \pm 9,27$

**Примітка:**

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю;

Встановлено, що рівень FABP-1-L у дітей із ХГВ (n=30) був достовірно вищим ( $190,67 \pm 12,06$  pg/ml), аніж у дітей групи контролю ( $146,56 \pm 9,27$  pg/ml). Подібну тенденцію реєстровано й у дітей із ХГС (n=30) ( $200,79 \pm 10,05$  pg/ml);

$p < 0,001$ ). Окрім того, визначено, що у пацієнтів із ХГС рівень FABP-1-L ( $200,79 \pm 10,05$  pg/ml) був вищим, аніж у дітей із ХГВ ( $190,67 \pm 12,06$  pg/ml). Такий факт підтверджено залученням переважно ліпідного компоненту в пацієнтів із HCV-інфекцією в прогресуванні дисфункції ЕМЦ та фіброзних змін печінки.

Поряд із дослідженням нозологічного аспекту розподілу рівня FABP-1-L, встановлено особливості вікового розподілу лабораторного маркера фіброзу в дітей основної та контрольної груп (табл. 4.8).

**Таблиця 4.8 Рівень білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L) у дітей основної групи залежно від віку ( $M \pm m$ )**

Параметр	Основна група (n=60)			Контрольна група (n=30)		
	До 6 років (n=3)	Від 6 до 9 років (n=11)	Від 9 до 17 років (n=46)	До 6 років (n=4)	Від 6 до 9 років (n=12)	Від 9 до 17 років (n=14)
<b>FABP-1-L, pg/ml</b>	129,41±26,14!, \$	198,34±16,42*	199,43±9,0*	118,54±10,77!	141,1±17,38	159,24±12,38

**Примітка:**

\* -  $p < 0,05$ , порівнюючи з групою контролю;

! –  $p < 0,05$ , порівнюючи показники першої та третьої вікових груп;

\$–  $p < 0,05$ , порівнюючи показники першої та другої вікових груп.

За даними таблиці 4.8, встановлено, що рівень білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), зростає із віком як у дітей основної, так й групи порівняння. Встановлено, що рівень FABP-1-L у дітей основної групи віком від 6 до 9 років ( $198,34 \pm 16,42$  pg/ml) та віком від 9 до 17 років ( $199,43 \pm 9,0$  pg/ml) був достовірно вищим, порівнюючи з практично здоровими дітьми ( $141,1 \pm 17,38$  pg/ml;  $159,24 \pm 12,38$  pg/ml, відповідно) ( $p < 0,05$ ). Визначено, що рівень білка, що зв'язує жирні кислоти у дітей другої ( $198,34 \pm 16,42$  pg/ml) та третьої ( $199,43 \pm 9,0$  pg/ml) вікової груп серед дітей із ХГВ та ХГС був достовірно вищим, аніж в дітей

першої вікової групи ( $129,41 \pm 26,14$  pg/ml) ( $p < 0,05$ ). Подібна тенденція реєструється і серед практично здорових дітей ( $p < 0,05$ ). Щодо рівня FABP-1-L у дітей другої вікової групи із ХГВ та ХГС ( $198,34 \pm 16,42$  pg/ml), то він був достовірно вищим, аніж у дітей віком до 6 років із ХГВ та ХГС ( $p < 0,05$ ).

Поряд із встановленням закономірностей між рівнем білка, що зв'язує жирні кислоти у віковому аспекті, у процесі наукового дослідження проведено аналіз даного маркера у статевому аспекті (табл. 4.9).

**Таблиця 4.9 Рівень білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L) у дітей основної групи залежно від статі ( $M \pm m$ )**

Параметр	Основна група (n=60)		Контрольна група (n=30)	
	Хлопчики (n=34)	Дівчатка (n=26)	Хлопчики (n=14)	Дівчатка (n=16)
<b>FABP-1-L, pg/ml</b>	$219,83 \pm 8,77^{**}$ , \$\$\$	$164,21 \pm 11,35$	$158,22 \pm 16,89$	$136,36 \pm 8,98$

**Примітка:**

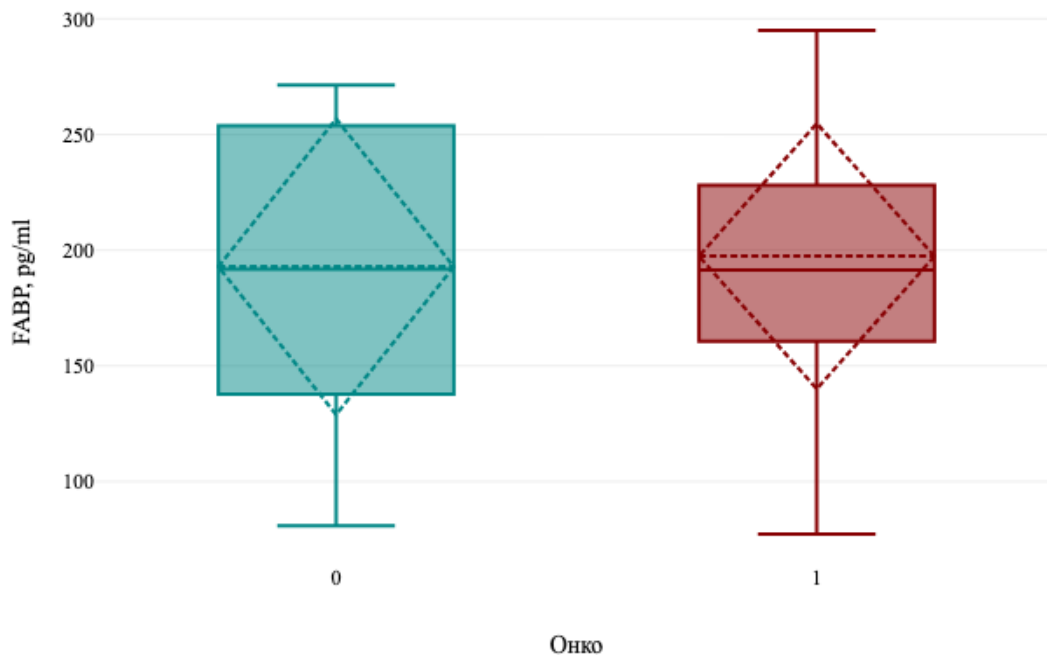
\*\* -  $p < 0,01$ , порівнюючи з групою контролю;

\$\$\$ -  $p < 0,001$ , порівнюючи параметри хлопчиків та дівчаток.

Визначено, що рівень FABP-1-L був достовірно вищим у хлопчиків основної групи ( $219,83 \pm 8,77$  pg/ml), аніж у представників чоловічої статі групи контролю ( $158,22 \pm 16,89$  pg/ml) ( $p < 0,01$ ). Варто зазначити, що показники маркера серед дівчаток основної групи ( $164,21 \pm 11,35$  pg/ml) були вищими, аніж у дівчаток групи контролю ( $136,36 \pm 8,98$  pg/ml). Під час проведеного аналізу встановлено, що рівень FABP-1-L у хлопчиків із ХГВ та ХГС був достовірно вищим ( $219,83 \pm 8,77$  pg/ml), аніж серед дівчаток ( $164,21 \pm 11,35$  pg/ml) ( $p < 0,001$ ). Низький рівень значень FABP-1-L серед респондентів жіночої статі також асоційоване із впливом естрогенів на функціональний стан та процеси метаболізму ЕЦМ.

Варто зазначити, що ХГВ та ХГС у 63,3 % (n=38) дітей перебігав на тлі онкологічної патології, саме тому провели аналіз розподілу рівня FABP-1-L залежно від онкологічного захворювання у анамнезі.

Визначено, що серед дітей основної групи з онкологічним захворюванням рівень FABP-1-L був незначно вищим ( $197,4 \pm 9,44$  pg/ml), аніж у дітей без даного фактору у анамнезі ( $192,85 \pm 13,94$  pg/ml) (рис. 4.2). Даний факт можна обґрунтувати глибшими структурними порушеннями ЕЦМ у дітей, в яких ХГВ та ХГС перебігали на тлі онкологічної патології, адже у них дестабілізація матриксу також обумовлена медикаментозним ураженням паренхіми органу.



**Рис. 4.2 Рівень білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L) у дітей основної групи залежно від наявності онкологічного захворювання**

Визначено особливості розподілу рівня FABP-1-L серед обстежених дітей основної групи залежно від ступеню фіброзних змін паренхіми печінки за шкалою Metavir (табл. 4.10).

**Таблиця 4.10 Рівень білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L) у дітей основної групи залежно від ступеню фіброзу печінки (M±m)**

Параметр	Ступінь фіброзу						Група контролю (n=30)
	F0 (n=29)	F0-1 (n=10)	F1 (n=2)	F1-2 (n=10)	F2 (n=3)	F3 (n=6)	
<b>FABP-1-L, pg/ml</b>	169,76±9,89	181,51±11,64 *	206,9±0,17 ***,!!!	215,17±22,52 **	261,25±3,62 ***,!!!, \$\$\$, ^^^	276,03±5,45 ***,!!!, \$\$\$, ^^^,#	146,56±9,27

**Примітка:**

\* -  $p < 0,05$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\* -  $p < 0,01$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю;

!!! –  $p < 0,001$ , порівнюючи показники дітей із F0 з показниками дітей інших ступенів фіброзу;

\$\$\$ –  $p < 0,001$ , порівнюючи показники дітей із F0-1 з показниками дітей інших ступенів фіброзу;

^^^ -  $p < 0,001$ , порівнюючи показники дітей із F1 з показниками дітей інших ступенів фіброзу;

# -  $p < 0,05$ , порівнюючи показники дітей із F1-2 з показниками дітей інших ступенів фіброзу.

Встановлено, що рівні FABP-1-L у дітей основної групи зі ступенями фіброзних змін F0-1 ( $181,51 \pm 11,64$  pg/ml;  $p < 0,05$ ), F1 ( $206,9 \pm 0,17$  pg/ml;  $p < 0,001$ ), F1-2 ( $215,17 \pm 22,52$  pg/ml;  $p < 0,01$ ), F2 ( $261,25 \pm 3,62$  pg/ml;  $p < 0,001$ ), F3 ( $276,03 \pm 5,45$  pg/ml;  $p < 0,001$ ) були достовірно вищими, аніж у дітей групи контролю ( $146,56 \pm 9,27$  pg/ml).

Щодо особливостей розподілу рівня білка, що зв'язує жирні кислоти, серед пацієнтів основної групи визначено, що показники дітей із фіброзними змінами



на рівні F0 ( $169,76 \pm 9,89$  pg/ml) були достовірно нижчими, аніж у дітей із F1 ( $206,9 \pm 0,17$  pg/ml), F2 ( $261,25 \pm 3,62$  pg/ml), F3 ( $276,03 \pm 5,45$  pg/ml) ( $p < 0,001$ ). Водночас, у дітей із фіброзними змінами печінки на рівні F0-1 та F1 рівні FABP-1-L ( $181,51 \pm 11,64$  pg/ml;  $206,9 \pm 0,17$  pg/ml, відповідно) були достовірно нижчими, аніж у дітей зі змінами печінки на рівні F2 та F3 ( $p < 0,001$ ). Порівнюючи показники обстежених пацієнтів із F1-2 ( $215,17 \pm 22,52$  pg/ml), визначено, що його рівень був достовірно нижчим, аніж у дітей із F3 ( $p < 0,05$ ).

Отже, зі збільшенням ступеню фіброзних змін паренхіми печінки у дітей із ХГВ та ХГС зростає дисфункція та дисметаболізм ЕЦМ, що також індукує підвищення рівня FABP-1-L, як потенційного маркера фіброгенезу.

Поряд із дослідженням особливостей рівня білка, що зв'язує жирні кислоти, у обстежених дітей оцінили кореляційні зв'язки даного маркера із ступенем фіброзних змін паренхіми печінки у дітей основної групи.

Визначено, що між рівнем білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), та ступенем фіброзу печінки у дітей із основної групи встановлений достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили ( $R = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ).

Варто зазначити, що рівень FABP-1-L продемонстрував себе у якості лабораторного маркера фіброгенезу, який достовірно корелював із прогресуванням показників фіброзу печінки, а тому може бути використаним у якості лабораторного предиктора прогнозу його розвитку.

#### **4.3. Визначення вмісту аргінази-1 (Arg-1) в сироватці крові дітей з ХГВ та ХГС**

У процесі наукового дослідження додатково визначено рівень аргінази-1 (Arg-1) як маркера дисметаболізму L-аргініну та оксиду азоту (NO) у дітей основної та контрольної груп методом використання Human ARG1 (Arginase 1) ELISA Kit.

Визначено, що рівень Arg-1 у дітей основної групи був достовірно вищим (108,77±3,85 ng/ml), аніж у дітей контрольної групи (79,56±5,5 ng/ml) ( $p<0,001$ ) (табл. 4.11).

**Таблиця 4.11 Рівень аргінази-1 (Arg-1) у дітей основної групи та групи контролю (M±m)**

Параметр	Основна група (n=60)	Контрольна група (n=30)
Arg-1, ng/ml	108,77±3,85***	79,56±5,5

**Примітка:**

\*\*\* -  $p<0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

Додатково, у процесі аналізу параметрів Arg-1, визначено особливості рівнів Arg-1 серед дітей із ХГВ (n=30) та ХГС (n=30) (табл. 4.12).

**Таблиця 4.12 Рівень аргінази-1 (Arg-1) у дітей основної групи із ХГВ та ХГС (M±m)**

Параметр	ХГВ (n=30)	ХГС (n=30)	Контрольна група (n=30)
Arg-1, ng/ml	107,65±5,95	109,89±4,98	79,56±5,5

**Примітка:**

\*\*\* -  $p<0,001$ , порівнюючи з групою контролю.

Встановлено, що рівні Arg-1 у дітей із ХГВ (107,65±5,95 ng/ml) та ХГС (109,89±4,98 ng/ml) були достовірно вищими, аніж у дітей групи контролю (79,56±5,5 ng/ml) ( $p<0,001$ ). Показники Arg-1 серед дітей із ХГВ та ХГС достовірно не різнились ( $p>0,05$ ) (табл. 4.12).

У процесі статистичного аналізу досліджено розподіл рівня аргінази-1 залежно від віку обстежених основної та контрольної груп (табл. 4.13).

**Таблиця 4.13 Рівень аргінази-1 (Arg-1) у дітей основної групи залежно від віку (M±m)**

Параметр	Основна група (n=60)			Контрольна група (n=30)		
	До 6 років (n=3)	Від 6 до 9 років (n=11)	Від 9 до 17 років (n=46)	До 6 років (n=4)	Від 6 до 9 років (n=12)	Від 9 до 17 років (n=14)
<b>Arg-1, ng/ml</b>	98,2±19,45	105,91±9,42*	110,14±4,39*	69,99±19,78	73,82±6,81	87,23±8,74

**Примітка:**

\* -  $p < 0,05$ , порівнюючи з групою контролю.

Встановлено, що рівень аргінази-1 у дітей із ХГВ та ХГС другої та третьої вікової груп (105,91±9,42 ng/ml; 110,14±4,39 ng/ml) були достовірно вищими, аніж у практично здорових дітей (73,82±6,81 ng/ml; 87,23±8,74 ng/ml, відповідно) ( $p < 0,05$ ). За даними таблиці 4.13, як у дітей основної, так і контрольної груп рівень Arg-1 зростає із віком, що свідчить про зростання експресії генів, які регулюють активність Arg-1 у віковому аспекті.

Поряд із тим, детерміновано особливості розподілу рівня даного біомаркери залежно від статевого аспекту серед дітей, які включені у дослідження (табл. 4.14).

**Таблиця 4.14 Рівень аргінази-1 (Arg-1) у дітей основної групи залежно від статі (M±m)**

Параметр	Основна група (n=60)		Контрольна група (n=30)	
	Хлопчики (n=34)	Дівчатка (n=26)	Хлопчики (n=14)	Дівчатка (n=16)
<b>Arg-1, ng/ml</b>	109,41±5,23*	107,92±5,78***	87,7±7,45	72,45±7,77

**Примітка:**

\* -  $p < 0,05$ , порівнюючи з групою контролю;

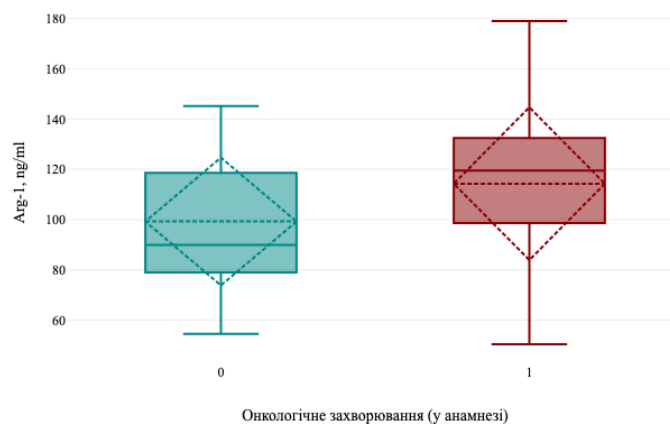
\*\* -  $p < 0,01$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю;

Визначено, що рівень аргінази-1 був достовірно вищим серед хлопчиків ( $109,41 \pm 5,23$  ng/ml;  $p < 0,05$ ) та дівчаток ( $107,92 \pm 5,78$  ng/ml;  $p < 0,001$ ) основної групи, аніж у дітей групи контролю ( $87,7 \pm 7,45$  ng/ml;  $72,45 \pm 7,77$  ng/ml, відповідно) (табл. 4.14). У дівчаток як основної, так і контрольної груп, рівень Arg-1 був нижчим, що також визначав антифіброгенну роль естрогенів у представників жіночої статі.

Встановлено, що в дітей основної групи з онкологічними захворюваннями рівень аргінази-1 був достовірно вищим ( $114,28 \pm 4,99$  ng/ml), аніж у дітей без онкопатології ( $99,24 \pm 5,55$  ng/ml) ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.3). Даний факт можна пояснити роллю сильнішого інгібування аргіназою-1 проліферації лімфоцитів, а також посиленням метаболізму орнітину як субстрату для біосинтезу поліамінів, які визначались у більших кількостях серед пацієнтів із онкологічними захворюваннями. Варто зазначити, що поліаміни, у синтезі яких залучений орнітин, також виступають компонентами ЕЦМ та володіють фіброгенними властивостями.

Отже, рівень Arg-1 є метаболічним параметром, який характеризує біохімічні процеси ЕЦМ печінки у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С.



**Рис. 4.3 Рівень аргінази-1 (Arg-1) у дітей основної групи залежно від наявності онкологічного захворювання**

Поряд із дослідженням статеві-вікового аспекту рівня аргінази-1 серед дітей, включених у дослідження, проведено аналіз розподілу її активності залежно від ступеня фіброзних змін печінки за шкалою Metavir (табл. 4.15).

**Таблиця 4.15 Рівень аргінази-1 (Arg-1) у дітей основної групи залежно від ступеню фіброзу печінки (M±m)**

Параметр	Ступінь фіброзу						Група контролю (n=30)
	F0 (n=29)	F0-1 (n=10)	F1 (n=2)	F1-2 (n=10)	F2 (n=3)	F3 (n=6)	
<b>Arg-1, ng/ml</b>	116,82 ±5,7 ***,!!!	111,94 ±11,12 *,!!	106,55±0,15 ***,!!!	104,5±7,78 *,!!	100,88 ±11,77	76,35 ±0,86	79,56±5,5

**Примітка:**

\* -  $p < 0,05$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\* -  $p < 0,01$ , порівнюючи з групою контролю;

\*\*\* -  $p < 0,001$ , порівнюючи з групою контролю;

! -  $p < 0,05$  порівнюючи параметр із F3 з показниками дітей із фіброзом інших ступенів;

!! -  $p < 0,01$ , порівнюючи параметр із F3 з показниками дітей із фіброзом інших ступенів;

!!! -  $p < 0,001$ , порівнюючи параметр із F3 з показниками дітей із фіброзом інших ступенів.

Варто зазначити, що рівень Arg-1 серед дітей основної групи з рівнем фіброзу F0 (116,82±5,7 ng/ml;  $p < 0,001$ ), F0-1 (111,94±11,12 ng/ml;  $p < 0,05$ ), F1 (106,55±0,15 ng/ml;  $p < 0,001$ ), F1-2 (104,5±7,78 ng/ml;  $p < 0,05$ ), аніж у практично здорових дітей (79,56±5,5 ng/ml). Рівень активності ензиму аргінази-1 поступово знижувався та наближався до рівня дітей групи контролю, що свідчить про зниження активності метаболізму L-аргініну, орнітину та донації NO як

компенсаторних антифіброгенних реакцій серед дітей із фіброзними змінами печінки при ХГВ та ХГС.

Визначено, що серед дітей із ХГВ та ХГС рівень активності Arg-1 зі ступенем фіброзних змін печінки F3 ( $76,35 \pm 0,86$  ng/ml) був достовірно нижчим, аніж серед дітей зі ступенем F0 ( $116,82 \pm 5,7$  ng/ml;  $p < 0,001$ ), F0-1 ( $111,94 \pm 11,12$  ng/ml;  $p < 0,01$ ), F1 ( $106,55 \pm 0,15$  ng/ml;  $p < 0,001$ ) та F1-2 ( $104,5 \pm 7,78$  ng/ml;  $p < 0,01$ ), а рівень аргінази-1 знижувався із прогресуванням ступеню фіброзних змін печінки серед дітей основної групи.

Встановлено, що між активністю аргінази-1 (Arg-1) та ступенем фіброзу печінки у дітей із основної групи виявлений достовірний зворотній кореляційний зв'язок середньої сили ( $R = -0,37$ ;  $p = 0,003$ ).

Проведений аналіз розподілу рівня Arg-1 засвідчує його роль як регулятора обміну L-аргініну, орнітину та NO у патогенезі фіброзних змін паренхіми печінки і дітей з хронічними вірусними гепатитами В і С.

**Резюме.** У процесі дослідження рівнів хрящового глікопротеїну (YKL-40), білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), аргінази-1 (Arg-1) серед обстежених дітей встановлено:

- рівень YKL-40 серед обстежених дітей основної групи був у 1,54 рази достовірно вищим, аніж у дітей групи контролю ( $p < 0,001$ );
- серед дітей із ХГВ та ХГС рівень хрящового протеїну (gp39) зростав зі збільшенням фіброзних змін печінки ( $R = 0,43$ ;  $p = 0,001$ );
- рівень FABP-1-L у пацієнтів основної групи був достовірно вищим у 1,34 рази, аніж у практично здорових дітей ( $p < 0,001$ );
- у пацієнтів із ХГВ та ХГС рівень FABP-1-L достовірно зростав із прогресуванням фіброзу печінки, що підтверджено наявністю кореляційних зв'язків ( $R = 0,54$ ;  $p < 0,001$ );
- рівень Arg-1 в обстежених дітей основної групи був достовірно вищим у 1,37 рази, аніж у дітей групи контролю ( $p < 0,001$ ), однак зі збільшенням

- ступеню фіброзу печінки рівень активності ензиму знижувався від  $116,2 \pm 5,7$  ng/ml у дітей із F0 до  $76,35 \pm 0,86$  ng/ml у пацієнтів із фіброзом F3;
- з прогресуванням фіброзних змін ЕЦМ паренхіми печінки рівень Arg-1 достовірно знижувався ( $R=-0,37$ ;  $p=0,003$ );
  - рівень аргінази-1 був достовірно вищим ( $114,28 \pm 4,99$  ng/ml) у пацієнтів із онкопатологією в анамнезі, аніж у дітей без неї ( $99,24 \pm 5,55$  ng/ml) ( $p < 0,05$ ), що пов'язано з інгібуванням проліферації лімфоцитів та посиленням метаболізму орнітину; рівні YKL-40 та FABP-1-L були вищими в дітей із онкопатологією, що індуковано функціональною дестабілізацією та дезорганізацією ЕЦМ імунними механізмами, токсичним впливом хіміопрепаратів, цитопатичним впливом вірусів, дисметаболізмом ліпідного компоненту ЕЦМ та гепатоцитів зокрема;
  - рівні YKL-40, FABP-1-L, Arg-1 як у дітей основної групи, так і групи контролю зростали з віком, адже експресія екзонів, які кодують дані ензими зростає;
  - серед обстежених дітей основної групи рівень YKL-40 у дівчаток був у 1,02 рази менший, аніж у хлопчиків; рівень FABP-1-L – у 1,338 раза, Arg-1 – 1,01 раза, що підкреслює антифіброгенну роль естрогенів та їх вплив на метаболічний та функціональний стан ЕЦМ;
  - проведений аналіз дистрибутивних характеристик рівнів YKL-40, FABP-1-L, Arg-1 свідчить про високі діагностичні можливості даних маркерів у якості прогностичних факторів прогресування фіброзу печінки у дітей з ХГВ та ХГС.

**Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора: [41, 56, 57, 58, 143, 144, 145, 147, 171].**

## **РОЗДІЛ 5. РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ОБСТЕЖЕННЯ ІЗ РЕЖИМОМ ДОПЛЕРНОГО СКАНУВАННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ З ХГВ ТА ХГС**

### **5.1. Оцінка сонографічних та гемодинамічних параметрів гепатобіліарної зони у дітей з ХГВ та ХГС**

У процесі наукового дослідження, методом ультразвукового дослідження із режимом доплерного сканування обстежено 60 пацієнтів із хронічними вірусними гепатитами В та С, які сформували основну групу та 30 практично здорових дітей, які сформували групу контролю.

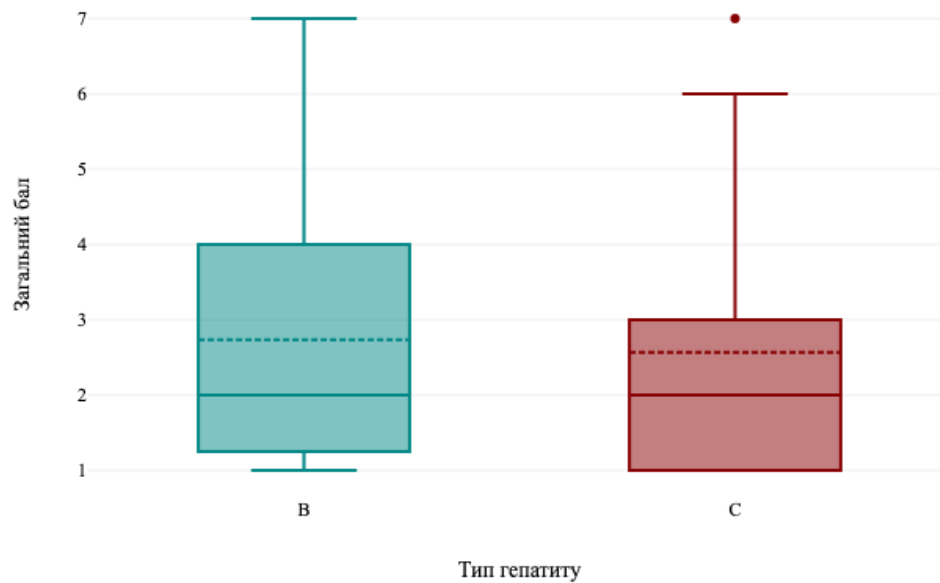
Після проведення ультразвукового дослідження всім обстеженим проведено стратифікацію сонографічних змін органів черевної порожнини за шкалою Yasmin Davoudi (2015) (додаток Д).

В усіх обстежених було встановлено та оцінено наступні параметри: розмір печінки, ехо-паттерни, ехогенність паренхіми печінки, ультразвукові та ехоакустичні характеристики поверхні печінки, розмір селезінки, товщина стінки жовчного міхура, діаметр ворітної вени (*v. portae*), діаметр печінкових вен (*v. hepaticae*), діаметр селезінкової вени (*v. lienalis*).

Рівень індексу за шкалою Y.Davoudi (2015) серед 60 обстежених основної групи склав  $2,65 \pm 0,21$  Од. і був достовірно вищим, порівнюючи з групою контролю ( $1,33 \pm 0,11$  Од.) ( $p < 0,001$ ).

У процесі аналізу отриманих даних визначено особливості розподілу індексу Y.Davoudi у пацієнтів залежно від нозологічної форми (рис. 5.1).





**Рис. 5.1. Індекс шкали Y.Davoudi у дітей основної групи залежно від основного діагнозу**

Встановлено, що в обстежених дітей із ХГВ рівень індексу Y.Davoudi був вищим та становив –  $2,73 \pm 0,3$  Од., порівнюючи із пацієнтами із ХГС –  $2,57 \pm 0,31$  Од. ( $p > 0,05$ ). Водночас, тривалість інфекційного процесу в дітей із ХГВ була більшою, порівняно з дітьми з ХГС, саме тому стратифіковані зміни за шкалою Y.Davoudi (2015) у дітей із ХГВ були значущими.

Додатково було проаналізовано розподіл величини індексу, отриманого за шкалою Y.Davoudi (2015), в обстежених пацієнтів різних вікових груп (таб.5.1).

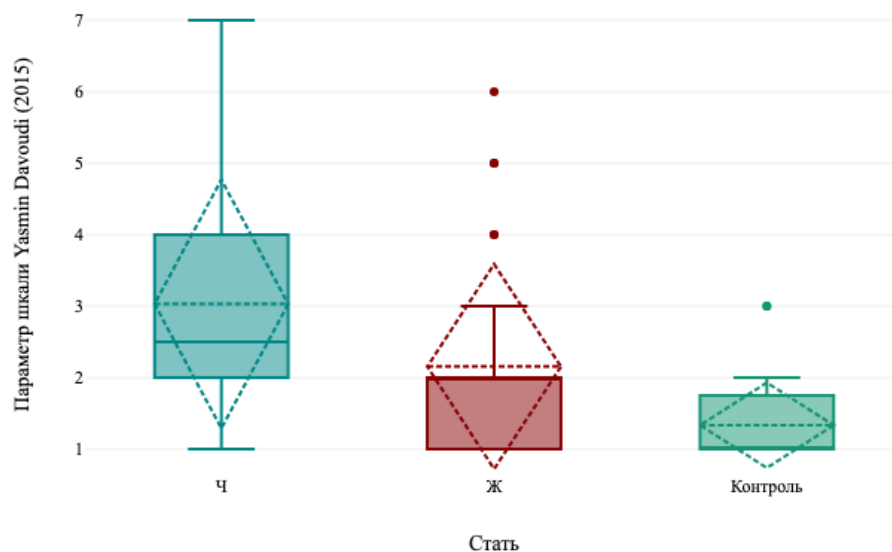
**Таблиця 5.1 Розподіл величини індексу за шкалою Y.Davoudi залежно від віку ( $M \pm m$ )**

Параметр	Вікова група			Група контролю (n=30)
	До 6 років (n=3)	Від 6 до 9 років (n=11)	Від 9 до 17 років (n=46)	
Індекс за шкалою Y.Davoudi, Од	$2,0 \pm 0,58$	$2,27 \pm 0,53$	$2,78 \pm 0,25^{***}$	$1,33 \pm 0,11$

**Примітка:** \*\*\* - встановлено достовірність із  $p < 0,001$  відносно групи контролю.

З аналізу отриманих даних встановлено, що в пацієнтів першої вікової групи (до 6 років) індекс становив  $2,0 \pm 0,58$  Од., другої вікової групи (від 6 до 9 років) -  $2,27 \pm 0,53$  Од. та третьої вікової групи (від 9 до 17 років) -  $2,78 \pm 0,25$  Од. Водночас, показник індексу в пацієнтів третьої групи був достовірно вищим, порівнюючи із групою контролю ( $p < 0,001$ ).

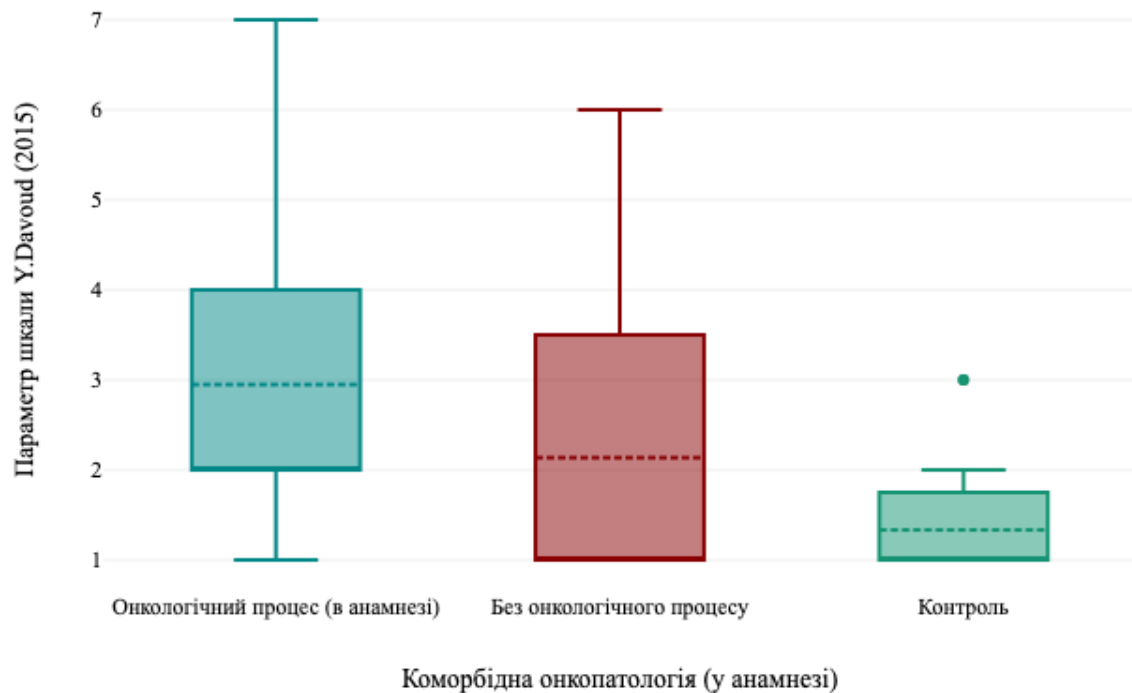
Також проведено оцінку девіацій індексу у обстежених залежно від статі обстежених пацієнтів (рис. 5.2).



**Рис. 5.2. Індекс шкали Y.Davoudi (2015) у дітей основної групи залежно від статі**

У процесі системного аналізу статевого розподілу досліджуваного параметра в респондентів основної групи встановлено, що величина індексу серед обстежених хлопчиків ( $n=34$ ) становила  $3,03 \pm 0,3$  Од, що було вищим відносно дівчаток ( $n=26$ ) –  $2,15 \pm 0,28$  Од. Водночас, показники хлопчиків та дівчаток були достовірно вищими відносно групи контролю ( $1,33 \pm 0,11$  Од.).

У обстежених пацієнтів було досліджено особливості індексу залежно від преморбідного онкологічного процесу в стадії ремісії (рис. 5.3).



**Рис. 5.3. Розподіл індексу шкали Y. Davoudi (2015) у обстежених основної групи залежно від преморбідного онкологічного процесу**

Варто зазначити, що в пацієнтів основної групи, в яких ХГВ та ХГС перебігали на тлі онкологічного процесу ( $n=38$ ), , що рівень показників за шкалою Y. Davoudi був вищим ( $2,95 \pm 0,25$  Од.), порівняно із пацієнтами без обтяженого преморбідного фону онкологічним захворюванням ( $n=22$ ) –  $2,14 \pm 0,37$  Од. Встановлено, що показники були достовірно вищими у порівнянні із групою контролю ( $p < 0,001$ ). Отже, наявність онкологічного процесу в анамнезі є додатковим фактором, що впливає на зміну сонографічних параметрів, які включені у шкалу Y. Davoudi (2015) у пацієнтів дитячого віку з ХГВ та ХГС.

Поряд із тим, було оцінено величину та розподіл індексу шкали Y. Davoudi (2015) залежно від ступеня фіброзних змін печінки (таб. 5.2).

**Таблиця 5.2. Особливості розподілу індексу Y.Davoudi у обстежених дітей залежно від ступеню фіброзних змін печінки (M±m)**

Параметр	Ступінь фіброзу						Група контролю (n=30)
	F0 (n=29)	F0-1 (n=10)	F1 (n=2)	F1-2 (n=10)	F2 (n=3)	F3 (n=6)	
Індекс за шкалою Y.Davoudi, Од	1,59±0,29	2,0±0,36	3,5±0,5***	3,7±0,44***	4,67±0,33***	5,83±0,4***	1,33±0,11

**Примітка:**

\*\*\* - встановлена достовірність із  $p < 0,001$  відносно групи контролю.

За даними таблиці 5.2, бачимо, що з наростанням ступеню фіброзних змін печінки збільшується величина індексу за шкалою Y.Davoudi (2015). Водночас, величина сонографічного параметру Y.Davoudi Scale (2015) у дітей зі ступенем фіброзу печінки F1 (3,5±0,5 Од.), F1-2 (3,7±0,44 Од.), F2 (4,67±0,33 Од.), F3 (5,83±0,4 Од.) була достовірно вищою відносно групи контролю (1,33±0,11 Од.) ( $p < 0,001$ ).

Під час проведення дослідження у обстежених пацієнтів із хронічними вірусними гепатитами В і С, а також дітей контрольної групи, було оцінено індекси розподілу ехосигналів (за даними гістограми) у сегменті печінки, нирки, а також на межі переходу ехоакустичних середовищ «печінка-нирка» (таб. 5.3).

**Таблиця 5.3. Особливості детермінації індексу розподілу ехосигналів у сегментах печінки, нирки та на межі «нирка-печінка» у хворих основної та контрольної груп (M±m)**

Індекс гістограми	Обстежені основної групи (n=60)	Обстежені із ХГВ (n=30)	Обстежені із ХГС (n=30)	Група контролю (n=30)
1	2	3	4	5
Печінка, ІУ	88,56±0,98***	90,41±1,42***	86,71±1,29***	69,38±0,79

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5
<b>Нирка-печінка, ІУ</b>	79,14±0,84 ***	80,1±1,25 ***	78,17±1,13 ***	64,12±0,47
<b>Нирка, ІУ</b>	65,51±0,25 ***	64,61±0,27 ***	66,4±0,34 *** ###	53,96±0,57

**Примітка:**

\*\*\* - встановлено достовірність із  $p < 0,001$  відносно групи контролю;

### - встановлено достовірність між пацієнтами із ХГВ та ХГС із  $p < 0,001$ .

В процесі аналізу параметру індексу розподілу ехосигналу від структур паренхіматозних органів у хворих основної та групи контролю, встановлено, що величина індексу гістограми від обстежених сегментів органів була достовірно вищою у пацієнтів основної групи у порівнянні із групою контролю ( $p < 0,001$ ). Поряд із тим, величина індексу гістограми від сегменту нирки у пацієнтів із діагностованим ХГС (66,4±0,34 Од.) була достовірно вищою, порівнюючи з показником пацієнтів із ХГВ (64,61±0,27 Од.) ( $p < 0,001$ ).

Отже, індекс гістограми (індекс розподілу величини ехосигналу) від паренхіми печінки, а також від межі ехоакустичного середовища «нирка-печінка» був достовірно вищим у пацієнтів основної групи, що також демонструє його варіабельність у ролі маркера функціональної дестабілізації паренхіми печінки в обстежених пацієнтів із ХГВ та ХГС, порівняно із практично здоровими дітьми. Подібних досліджень зі стратифікацією індексу гістограми від обстежених сегментів печінки та нирки в пацієнтів дитячого віку з ХГВ та ХГС представлено не було.

Також досліджено розподіл індексу гістограми залежно від приналежності респондента до вікових груп відповідно до дизайну дослідження (таб. 5.4).

**Таблиця 5.4 Особливості розподілу індексу гістограми від обстежених сегментів органів залежно від віку дітей основної групи та групи контролю (M±m)**

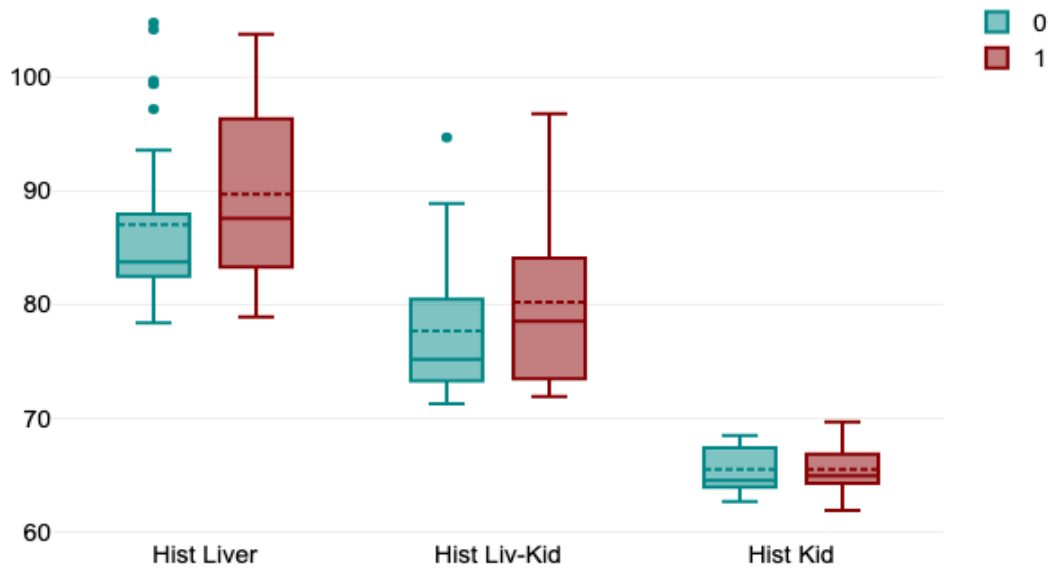
Індекс гістограми	Вікова група			Група контролю (n=30)
	До 6 років (n=3)	Від 6 до 9 років (n=11)	Від 9 до 17 років (n=46)	
Печінка, IU	89,93±4,57 ***	85,72±2,2 ***	89,19±1,13 ***	69,38±0,79
Нирка-печінка, IU	79,37±3,39 ***	76,31±1,85 ***	79,8±0,97 ***	64,12±0,47
Нирка, IU	64,23±0,08 ***	66,07±0,63 ***	65,45±0,28 ***	53,96±0,57

**Примітка:**

\*\*\* - встановлено достовірність із  $p < 0,001$  відносно групи контролю.

Після ретельного аналізу величини індексів гістограми від сегменту печінки, нирок та межі ехоакустичного середовища «нирка-печінка», встановлено, що у всіх трьох вікових групах обстежених пацієнтів основної групи параметричні характеристики були достовірно вищими у порівнянні з обстеженими дітьми, які формували групу контролю ( $p < 0,001$ ). Варто зазначити, що достовірної різниці між збільшенням вікової групи обстежених пацієнтів та зміни величини показника індексу гістограми встановлено не було ( $p > 0,05$ ).

У процесі дослідження встановлено особливості розподілу даного індексу залежно від статі обстежених пацієнтів (рис. 5.4.).



**Рис. 5.4** Індекси гістограми в обстежених основної групи залежно від статі

При аналізі статевого розподілу величини параметру гістограми встановлено, що в хлопчиків ( $n=34$ ) індекс гістограми від печінки був вищим ( $89,71 \pm 1,26$  IU), аніж у дівчаток ( $n=26$ ) з основної групи ( $87,05 \pm 1,53$  IU) ( $p > 0,05$ ). Подібну тенденцію визначено з величиною показника з межі ехоакустичних середовищ «нирка-печінка» - у хлопчиків показник був вищим ( $80,24 \pm 1,14$  IU), аніж у дівчаток ( $77,7 \pm 1,21$  IU) ( $p > 0,05$ ). Водночас, показники індексу гістограми від ділянки нирки не відрізнялись в обох статей.

Варто зазначити, що інтегральна величина індексів гістограми від обстежених ділянок паренхіматозних органів черевної порожнини в дітей основної групи не залежала від статі та віку.

У ході проведення дослідження, нами встановлено та досліджено особливості дистрибуції індексів розподілу ехосигналів залежно від ступеню фіброзу печінки (табл. 5.5).

**Таблиця 5.5 Особливості розподілу індексу гістограми залежно від ступеню фіброзу печінки у обстежених основної (M±m)**

Індекс гістограм и	Ступінь фіброзу						Група контролю (n=30)
	F0 (n=29)	F0-1 (n=10)	F1 (n=2)	F1-2 (n=10)	F2 (n=3)	F3 (n=6)	
Печінка, IU	82,41±0,34 ***	87,28±0,29 ***	87,0±0,9 ***	97,1±0,68 ***	96,3±0,54 ***	102,82±0,78 ***	69,38±0,79
Нирка-печінка, IU	73,78±0,28 ***	79,11±0,73 ***	80,95±3,15 ***	84,19±0,54 ***	86,33±0,79 ***	92,43±1,26 ***	64,12±0,47
Нирка, IU	65,53±0,4 ***	65,36±0,48 ***	65,45±0,75 ***	64,99±0,45 ***	65,33±0,79 ***	66,6±0,95 ***	53,96±0,57

**Примітка:**

\*\*\* - встановлено достовірність із  $p < 0,001$  відносно групи контролю.

З'ясувавши особливості розподілу величини індексу гістограми в пацієнтів основної та групи контролю, встановлено, що показники у пацієнтів основної групи були достовірно вищими в порівнянні з дітьми, які сформували групу контролю ( $p < 0,001$ ).

Поряд із тим, параметрична величина індексу гістограми в обстежених пацієнтів зростала зі збільшенням ступеню фіброзних змін печінки (таб.5.5).

Окрім ультразвукових показників у обстеженої категорії також було проведено оцінку гемодинамічних особливостей у ворітній вені (v.portae), селезінковій вені (v.lienalis), а також у загальній печінковій артерії (a.hepatica communis) (таб 5.6).



**Таблиця 5.6** Параметри гемодинаміки *v.portae*, *a.hepatica communis*, *v.lienalis* у обстежених пацієнтів основної групи ( $M \pm m$ )

Параметр	Обстежені основної групи (n=60)	Обстежені із ХГВ (n=30)	Обстежені із ХГС (n=30)	Група контролю (n=30)
VqS <i>v.portae</i> , см/с	18,62±0,11 ***	18,5±0,15 ***	18,74±0,16 ***	20,5±0,05
VqD <i>v.portae</i> , см/с	8,03±0,05 ***	7,94±0,07 ***	8,11±0,08 ***	9,5±0,03
RI <i>v.portae</i> , U	0,57±0,001 ***	0,57±0,001 ***	0,57±0,001 ***	0,54±0,001
VqS <i>a.hepatica</i> , см/с	20,73±0,23 ***	21,78±0,32	19,68±0,19 ***	22,23±0,26
VqD <i>a.hepatica</i> , см/с	8,26±0,16 ***	8,3±0,24 ***	8,22±0,22 ***	9,5±0,03
RI <i>a.hepatica</i> , U	0,6±0,007 ***	0,62±0,01 ***	0,58±0,01 ***	0,53±0,007
VqS <i>v.lienalis</i> , см/с	19,92±0,13 ***	19,97±0,2 ***	19,86±0,16 ***	18,03±0,09
VqD <i>v.lienalis</i> , см/с	8,43±0,04 ***	8,32±0,08 ***	8,53±0,03 ***	7,73±0,04
RI <i>v.lienalis</i> , U	0,58±0,002 ***	0,58±0,001 ***	0,57±0,003	0,57±0,001

**Примітка:**

\*\*\* - встановлено достовірність із  $p < 0,001$  відносно групи контролю.

При дослідженні особливостей параметрів гемодинаміки встановлено, що усі показники, окрім VqS у *a.hepatica* у хворих на ХГВ (21,78±0,32 см/с) та RI у *v.lienalis* у пацієнтів із ХГС (0,57±0,003 Од.), достовірно були вищими, порівнюючи із однойменними показниками пацієнтів групи контролю ( $p < 0,001$ ). VqS у *v.portae* у пацієнтів із ХГС (18,74±0,16 см/с) був вищим, аніж VqS *v.portae* у дітей із ХГВ (18,5±0,15 см/с). Подібну тенденцію відмічено й при характеристиці діастолічного кровотоку *v.portae*. Варто зазначити, що RI не відрізнявся у пацієнтів із діагнозами ХГВ та ХГС.

Щодо аналізу артеріального кровотоку в *a.hepatica communis*, встановлено, що в дітей із ХГВ VqS *a.hepatica* (21,78±0,32 см/с) був достовірно вищим, аніж у

дітей із ХГС ( $19,68 \pm 0,19$  см/с) ( $p < 0,001$ ). Параметри діастолічного кровотоку (VqD) в *a.hepatica communis* також були вищими в дітей із ХГВ. RI у *a.hepatica communis* обстежених дітей із ХГВ ( $0,62 \pm 0,01$  Од.) був достовірно вищим, аніж у пацієнтів із ХГС ( $0,58 \pm 0,01$  Од.) ( $p < 0,01$ ). VqS у *v.lienalis* був вищим у дітей із ХГВ ( $19,97 \pm 0,2$  см/с), аніж у пацієнтів основної групи із ХГС ( $19,86 \pm 0,16$  см/с). Водночас, показники діастолічного кровообігу (VqD) у *v.lienalis* були достовірно вищими в дітей із ХГС ( $8,53 \pm 0,03$  см/с), порівнюючи із параметром VqD *v.lienalis* у пацієнтів основної групи із ХГВ ( $8,32 \pm 0,08$  см/с) ( $p < 0,05$ ). Показники RI *v.lienalis* були достовірно вищими в дітей із ХГВ ( $0,58 \pm 0,001$  Од.), аніж у дітей із ХГС ( $0,57 \pm 0,003$  Од.) ( $p < 0,01$ ).

У процесі дослідження встановлено особливості параметрів гемодинаміки залежно від віку та статі обстежених пацієнтів (таб. 5.7).

**Таблиця 5.7 Особливості параметрів гемодинаміки залежно від віку та статі в пацієнтів основної групи (M $\pm$ m)**

Параметр	Вікова група						Група контролю (n=30)
	До 6 років (n=3)		Від 6 до 9 років (n=11)		Від 9 до 17 років (n=46)		
	Х (n=1)	Д (n=2)	Х (n=8)	Д (n=3)	Х (n=25)	Д (n=21)	
1	2	3	4	5	6	7	8
VqS <i>v.portae</i> , см/с	18,0 ***	18,65 $\pm 0,55$ **	18,75 $\pm$ 0,31 ***	19,3 $\pm$ 05 ***	18,41 $\pm$ 0,18 ***	18,75 $\pm$ 0,1 8 ***	20,5 $\pm$ 0,05
VqD <i>v.portae</i> , см/с	7,7 ***	8,1 $\pm$ 0, 19 ***	8,08 $\pm$ 0, 15 ***	8,29 $\pm$ 0, 05 ***	7,91 $\pm$ 0, 09 ***	8,11 $\pm$ 0,09 ***	9,5 $\pm$ 0,03

Продовження таблиці 5.7

1	2	3	4	5	6	7	8
<b>RI v.porta e, U</b>	0,57 ***	0,57± 0,0 ***	0,57±0, 003 ***	0,57±0, 0 ***	0,57±0, 02 ***	0,57±0,00 2 ***	0,54±0,001
<b>VqS a,hepat ica, cm/c</b>	19,5 ***	18,6± 0,19 ***	18,54± 0,15 ***	18,9±0, 28 ***	21,48± 0,3	21,2±0,36 *	22,23±0,26
<b>VqD a,hepat ica, cm/c</b>	6,7 ***	7,4±0, 8 *	7,59±0, 39 ***	8,43±0, 14 ***	8,25±0, 27 ***	8,66±0,26 **	9,5±0,03
<b>RI a.hepat ica, U</b>	0,66 ***	0,6±0, 03 *	0,59±0, 02 **	0,55±0, 005 *	0,62±0, 01 ***	0,59±0,01 ***	0,53±0,007
<b>VqS v.lienali s, cm/c</b>	20,8 ***	19,3± 1,5	19,45± 0,44 ***	18,6±0, 3	20,17± 0,19 ***	20,0±0,16 ***	18,03±0,09
<b>VqD v.lienali s, cm/c</b>	8,6 ***	8,15± 0,45	8,31±0, 12 ***	8,04±0, 23	8,43±0, 08 ***	8,54±0,04 ***	7,73±0,04
<b>RI v.lienali s, U</b>	0,59 ***	0,58± 0,007	0,57±0, 007	0,57±0, 005	0,58±0, 002 ***	0,57±0,00 4	0,57±0,001

**Примітка:**

X – респонденти чоловічої статі;

Д – респонденти жіночої статі;

\* - встановлено достовірність із  $p < 0,05$  відносно групи контролю;\*\* - встановлено достовірність із  $p < 0,01$  відносно групи контролю;

\*\*\* - встановлено достовірність із  $p < 0,001$  відносно групи контролю.

У процесі аналізу особливостей гемодинамічних параметрів *v.portae*, *v.lienalis*, *a.hepatica communis* у пацієнтів основної групи з урахуванням статеві-вікових аспектів встановлено, що гемодинамічні показники *VqS* та *VqD v.portae* були вищими в усіх вікових групах у представників жіночої статі. Показники *RI v.portae* не різнились між хлопчиками та дівчатками в усіх вікових групах ( $p > 0,05$ ).

Водночас, *VqS a.hepatica communis* був вищим у хлопчиків першої вікової групи (до 6 років), а також третьої вікової групи (від 9 до 17 років) порівняно з дівчатами вказаних груп. *VqS a.hepatica communis* був вищим серед респондентів жіночої статі в другій віковій групі (від 6 до 9 років). Варто зазначити, що показники *VqD a.hepatica communis* були вищими в дівчаток усіх трьох вікових груп, порівнюючи з хлопчиками. З урахуванням наведених аспектів встановлено, що *RI a.hepatica communis*, відповідно, були вищими в усіх представників чоловічої статі.

При оцінюванні кровотоку в *v.lienalis* зазначено, що параметр *VqS v.lienalis* був вищим у хлопчиків у всіх трьох вікових групах, порівнюючи з дівчатами; *VqD v.lienalis* був вищим у респондентів чоловічої статі першої та другої вікової групи, а також у дівчаток третьої вікової групи. *RI v.lienalis* практично не різнився в усіх вікових групах.

Варто зазначити, що динамічна оцінка параметрів гемодинаміки, що характеризують порталний, селезінковий та печінковий кровотоки, є важливою сонографічною характеристикою девіацій у пацієнтів із різними патологічними станами, в тому числі й із ХГВ та ХГС. Водночас, у пацієнтів із ХГВ та ХГС дитячого віку в розрізі статево-вікового аспекту оцінка *VqS*, *VqD*, *RI v.portae*, *v.lienalis*, *a.hepatica communis* є важливими прогностичними критеріями оцінки та прогнозування фіброзних змін паренхіми печінки.

Додатково проведено встановлення ступеню достовірності різниці отриманих даних у залежності від віку та статі пацієнтів основної групи з результатами обстежених дітей групи контролю, а результати даного порівняння відображені у таблиці 5.7.

Поряд із тим, проведено дослідження дев'яти показників гемодинаміки вказаних судин залежно від онкологічного процесу (табл. 5.8).

**Таблиця 5.8 Особливості параметрів гемодинаміки залежно від преморбідного онкологічного анамнезу у пацієнтів основної групи (M±m)**

Параметр	Пацієнти основної групи із преморбідним онкопроцесом (n=38)	Пацієнти основної групи без преморбідного онкопроцесу (n=22)	Група контролю (n=30)
VqS v.portae, см/с	18,7±0,128***	18,47±0,2***	20,5±0,05
VqD v.portae, см/с	8,07±0,06***	7,94±0,11***	9,5±0,03
RI v.portae, U	0,57±0,001***	0,57±0,002***	0,54±0,001
VqS a.hepatica, см/с	20,4±0,28***	21,3±0,36***	22,23±0,26
VqD a.hepatica, см/с	8,26±0,185***	8,26±0,31***	9,5±0,03
RI a.hepatica, U	0,59±0,008***	0,61±0,01***	0,53±0,007
VqS v.lienalis, см/с	19,73±0,167***	20,23±0,2***	18,03±0,09
VqD v.lienalis, см/с	8,39±0,06***	8,5±0,05***	7,73±0,04
RI v.lienalis, U	0,57±0,003	0,58±0,004*	0,57±0,001

**Примітка:**

\*\*\* - встановлено достовірність із  $p < 0,001$  відносно групи контролю.

Під час аналізу особливостей параметрів гемодинаміки у v.portae, v.lienalis, a.hepatica communis встановлено, що всі показники VqS, VqD, RI достовірно відрізнялись відносно групи контролю ( $p < 0,001$ ), окрім RI у v.lienalis у дітей без обтяженого преморбідного фону онкологічним процесом ( $p < 0,05$ ), а також RI у

v.lienalis у дітей із фоновим онкологічним захворюванням у стадії ремісії ( $p>0,05$ ). Щодо аналізу особливостей порталного кровообігу в дітей основної групи залежно від онкологічного анамнезу встановлено, що VqS ( $18,7\pm 0,128$  см/с), VqD ( $8,07\pm 0,06$  см/с) v.portae були вищими в дітей із обтяженим онкологічним анамнезом, аніж у дітей без даного фактору: VqS v.portae  $18,47\pm 0,2$  см/с, VqD v.portae -  $7,94\pm 0,11$  см/с. Різниці між параметрами індексу резистентності v.portae у дітей основної групи встановлено не було. Варто зазначити, що VqS a.hepatica ( $21,3\pm 0,36$  см/с) у дітей без онкологічного процесу був вищим, аніж VqS a.hepatica у дітей із онкологічним захворюванням у стадії ремісії ( $20,4\pm 0,28$  см/с). Величина параметру VqD a.hepaticae communis, RI a.hepatica communis достовірно не різнились у дітей основної групи із різним онкологічним статусом. Під час оцінки кровообігу в селезінковій вені встановлено, що VqS у v.lienalis у дітей без фонового онкологічного захворювання був вищим ( $20,23\pm 0,2$  см/с), аніж у дітей із даним обтяжуючим фактором ( $19,73\pm 0,167$  см/с). Подібна тенденція відмічається також із характерологічними параметрами VqD v.lienalis та RI v.lienalis.

Також нами було встановлено закономірності розподілу гемодинамічних параметрів залежно від ступеня фіброзу печінки в обстежених пацієнтів (табл. 5.9).

**Таблиця 5.9 Гемодинамічні параметри судин залежно від ступеня фіброзу печінки в пацієнтів основної групи ( $M\pm m$ )**

Параметр	Ступінь фіброзу						Група контролю (n=30)
	F0 (n=29)	F0-1 (n=10)	F1 (n=2)	F1-2 (n=10)	F2 (n=3)	F3 (n=6)	
1	2	3	4	5	6	7	8
VqS v.portae, см/с	$19,31\pm 0,26$ ***	$18,75\pm 0,04$ ***	$18,75\pm 0,14$ ***	$17,8\pm 0,07$ ***	$17,63\pm 0,17$ ***	$16,85\pm 0,05$ ***	$20,5\pm 0,05$
VqD v.portae, см/с	$8,33\pm 0,01$ ***	$8,24\pm 0,01$ ***	$8,23\pm 0,07$ ***	$7,63\pm 0,05$ ***	$7,47\pm 0,12$ ***	$7,08\pm 0,06$ ***	$9,5\pm 0,03$

Продовження таблиці 5.9

1	2	3	4	5	6	7	8
<b>RI v.portae, U</b>	0,57±0,001 ***	0,56±0,0 ***	0,56±0,0 ***	0,57±0,003 ***	0,58±0,005 ***	0,58±0,004 ***	0,54±0,001
<b>VqSa,hepatica, cm/c</b>	20,17±0,28 ***	21,62±0,64	22,4±1,0	20,68±0,6 *	22,1±0,65	20,83±0,84	22,23±0,26
<b>VqDa,hepatica, cm/c</b>	8,96±0,12	9,02±0,23 *	9,1±0,6	7,03±0,15 ***	7,03±0,31 ***	5,97±0,18 ***	9,5±0,03
<b>RI a.hepatica, U</b>	0,56±0,001 ***	0,58±0,003 ***	0,59±0,007 ***	0,66±0,03 ***	0,68±0,005 ***	0,71±0,004 ***	0,53±0,007
<b>VqSv.lienalis, cm/c</b>	19,05±0,1 ***	20,22±0,05 ***	20,15±0,34 ***	20,71±0,03 ***	20,77±0,03 ***	21,75±0,03 ***	18,03±0,09
<b>VqDv.lienalis, cm/c</b>	8,27±0,07 ***	8,5±0,06 ***	8,61±0,11 ***	8,68±0,05 ***	8,54±0,13 ***	8,56±0,06 ***	7,73±0,04
<b>RI v.lienalis, U</b>	0,57±0,001	0,58±0,003 **	0,57±0,0	0,58±0,003 **	0,59±0,005 ***	0,61±0,004 ***	0,57±0,001

**Примітка:**

- \* - встановлено достовірність із  $p < 0,05$  відносно групи контролю;
- \*\* - встановлено достовірність із  $p < 0,01$  відносно групи контролю;
- \*\*\* - встановлено достовірність із  $p < 0,001$  відносно групи контролю.

У ході статистичного аналізу та оцінки параметрів портального кровотоку, селезінкового кровотоку у v.lienalis та печінкового кровотоку в a.hepatica communis, встановлено закономірності та девіації як відносно однойменних показників групи контролю, так і залежно від ступеня фіброзу печінки у обстежених пацієнтів.

Варто зазначити, що всі показники (VqS, VqD, RI) v.portae достовірно відрізнялись відносно групи контролю ( $p < 0,001$ ). Водночас, тенденція зі

зменшенням показників  $VqS$  та  $VqD$  у системі  $v.portae$  зі збільшенням ступеню фіброзу печінки була встановлена при відносно незмінних параметрах  $RI$   $v.portae$  (таб. 5.10).

Щодо особливостей артеріального кровотоку в системі  $a.hepatica communis$ , встановлено достовірну різницю  $VqS$  в пацієнтів із F0 ( $20,17 \pm 0,28$  см/с) ( $p < 0,001$ ) та F1-2 ( $20,68 \pm 0,6$  см/с) ( $p < 0,05$ ) відносно обстежених дітей групи контролю. Щодо аналізу показників  $VqD$ , то в обстежених пацієнтів основної групи встановлено збільшення показника  $VqD$   $a.hepatica communis$  зі збільшенням ступеня фіброзу печінки до рівня F1з подальшим зниженням параметру до ступеня F3 (таб. 5.10). Параметр  $RI$   $a.hepatica communis$  збільшувався зі ступенем прогресування фіброзу печінки.

Селезінковий кровотік у  $v.lienalis$  також мав свої особливості в пацієнтів основної групи. Встановлено збільшення  $VqS$ ,  $VqD$  та  $RI$  у системі  $v.lienalis$  зі збільшенням ступеня фіброзних змін паренхіми печінки (таб. 5.10).

Особливості девіацій параметрів гемодинаміки  $v.portae$ ,  $v.lienalis$  та  $a.hepatica communis$  можна обґрунтувати посиленням колатерального кровотоку системи ворітної вени в пацієнтів із прогресуючим фіброзом печінки, а також зміною цитогістоархітекtonіки паренхіми печінки сполучнотканинними елементами в пацієнтів із ХГВ та ХГС.

## **5.2. Вивчення та оцінка взаємозв'язку сонографічних та гемодинамічних параметрів гепатобіліарної зони у дітей з ХГВ та ХГС з показниками фіброзних змін тканини печінки**

Під час аналізу отриманих даних, з використанням методології визначення коефіцієнта рангової кореляції Спірмена, встановлено, що в пацієнтів основної групи між ступенем фіброзних змін тканини печінки та морфометричною та ехоакустичною діагностичними шкалами  $Y.Davoudi$  (2015), існує достовірний прямий сильний кореляційний зв'язок ( $R=0,74$ ;  $p < 0,001$ ).



Додатково проведено дослідження кореляційних взаємозв'язків між ступенем фіброзу печінки в респондентів основної групи та індексу розподілу ехосигналу від печінки, нирок та межі «нирка-печінка» (табл. 5.10).

**Таблиця 5.10 Величина та достовірність кореляційних зв'язків у пацієнтів основної групи між ступенем фіброзу печінки та параметрами індексів гістограми (R; p)**

Індекс гістограми	Статистичний параметр	Hist Liver	Hist Liv-Kid	Hist Kid	Ступінь фіброзу
Hist Liver	Correlation	1	0,89	0,06	0,92
	p (2-tailed)	NA	<0,001	0,629	<0,001
Hist Liv-Kid	Correlation	0,89	1	0,1	0,92
	p (2-tailed)	<0,001	NA	0,445	<0,001
Hist Kid	Correlation	0,06	0,1	1	0,04
	p (2-tailed)	0,629	0,445	NA	0,745
Ступінь фіброзу	Correlation	0,92	0,92	0,04	1
	p (2-tailed)	<0,001	<0,001	0,745	NA

**Примітка:**

Hist Liver – індекс гістограми від сегменту печінки;

Hist Liv-Kid – індекс гістограми межі ехоакустичного середовища «нирка-печінка»;

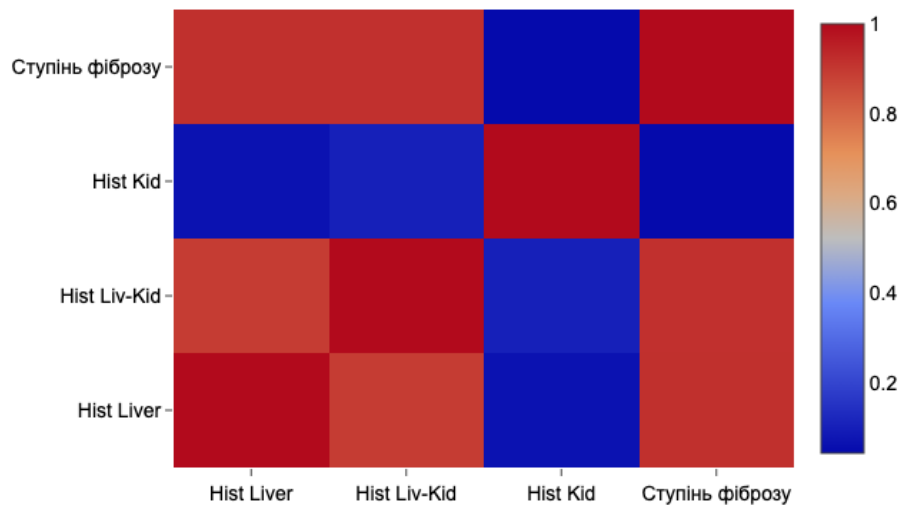
Hist Kid – індекс гістограми від сегменту паренхіми нирки;

NA – не доступний параметр.

Встановлено, що між величиною ступеня фіброзу печінки та індексом поширеності ехосигналу від паренхіми печінки в обстежених пацієнтів основної групи з діагностованими ХГВ та ХГС визначається достовірний прямий сильний кореляційний зв'язок ( $R=0,92$ ;  $p<0,001$ ), а також між межею ехоакустичного середовища «нирка-печінки» відмічається подібна тенденція ( $R=0,92$ ;  $p<0,001$ ).

Оцінка сили кореляційного зв'язку між ступенями фіброзу печінки обстежених пацієнтів основної групи та індексами розподілу ехосигналу додатково була презентована кореляційною тепловою матрицею (англ.

correlation heatmap), що полегшувало візуалізаційний аспект сприйняття сутності взаємозв'язку між величинами (рис. 5.5)



**Рис. 5.5 Кореляційні зв'язки між ступенем фіброзу печінки та індексами гістограми у формі correlation heatmap**

Зі зростанням сили кореляційного зв'язку між величинами шляхом наближення його параметру від  $R=0$  до  $R=1,0$  інтенсивність забарвлення зростає (відповідно до візуалізаційної шкали).

Поряд із тим, досліджено та встановлено закономірності залежності взаємозв'язків систолічного кровообігу в *v.portae*, *a.hepatica communis*, *v.lienalis* залежно від ступеня фіброзу печінки в пацієнтів основної групи (табл.5.11).

**Таблиця 5.11 Величина та достовірність кореляційних зв'язків у пацієнтів основної групи між ступенем фіброзу печінки та показниками систолічного кровообігу (R; p)**

Параметр гемодинаміки	Статистичний параметр	Ступінь фіброзу	VqS <i>v.portae</i>	VqS <i>a.hepatica</i>	VqS <i>v.lienalis</i>
1	2	3	4	5	6
Ступінь фіброзу	Correlation	1	-0,93	0,24	0,93
	p (2-tailed)	NA	<0,001	0,064	<0,001

## Продовження таблиці 5.11

1	2	3	4	5	6
VqS v.portae	Correlation	-0,93	1	-0,09	-0,88
	p (2-tailed)	<0,001	NA	0,475	<0,001
VqS a.hepatica	Correlation	0,24	-0,09	1	0,24
	p (2-tailed)	0,064	0,475	NA	0,06
VqS v.lienalis	Correlation	0,93	-0,88	0,24	1
	p (2-tailed)	<0,001	<0,001	0,06	NA

**Примітка:**

NA – не доступний параметр.

У процесі дослідження в пацієнтів основної групи між величиною ступеня фіброзу печінки та величиною систолічного кровотоку в v.portae детермінований достовірний сильний зворотний кореляційний зв'язок ( $R=-0,93$ ;  $p<0,001$ ), а також між v.lienalis – достовірний сильний прямий кореляційний зв'язок ( $R=0,93$ ;  $p<0,001$ ).

Водночас було проведено оцінку взаємозв'язків показників діастолічного кровообігу залежно від ступеня фіброзу печінки в обстежених пацієнтів із діагностованими вірусними гепатитами В та С (табл. 5.12).

**Таблиця 5.12 Величина та достовірність кореляційних зв'язків у пацієнтів основної групи між ступенем фіброзу печінки та показниками діастолічного кровообігу (R; p)**

Параметр гемодинаміки	Статистичний параметр	Ступінь фіброзу	VqD v.portae	VqD a.hepatica	VqD v.lienalis
Ступінь фіброзу	Correlation	1	-0,86	-0,71	0,4
	p (2-tailed)	NA	<0,001	<0,001	0,001
VqD v.portae	Correlation	-0,86	1	0,67	-0,16
	p (2-tailed)	<0,001	NA	<0,001	0,237
VqD a.hepatica	Correlation	-0,71	0,67	1	-0,31
	p (2-tailed)	<0,001	<0,001	NA	0,016
VqD v.lienalis	Correlation	0,4	-0,16	-0,31	1
	p (2-tailed)	0,001	0,237	0,016	NA

**Примітка:**

NA – не доступний параметр.

У процесі аналітико-синтетичної обробки даних встановлено, що в дітей основної групи між ступенем фіброзних змін та параметрами кровотоків у діастолічній фазі виявлено наступні кореляційні зв'язки: з *v.portae* – достовірний сильний зворотний кореляційний зв'язок ( $R=-0,86$ ;  $p<0,001$ ), із *a.hepatica* – достовірний сильний зворотний кореляційний зв'язок ( $R=-0,71$ ;  $p<0,001$ ), а також – із *v.lienalis* – достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили ( $R=0,4$ ;  $p=0,001$ ). Взаємозв'язки діастолічної гемодинаміки між іншими судинами наведені у табл. 5.12.

Поряд із оцінкою взаємозв'язків параметрів систолічного та діастолічного кровообігу в досліджуваних судинах, нами проводилась оцінка напряму, сили та достовірності між індексом резистентності (RI) та ступенями фіброзу печінки в дітей основної групи (табл. 5.13).

**Таблиця 5.13 Величина та достовірність кореляційних зв'язків у пацієнтів основної групи між ступенем фіброзу печінки та показниками індексу резистентності (R; p)**

Параметр гемодинаміки	Статистичний параметр	Ступінь фіброзу	RI <i>v.portae</i>	RI <i>a.hepatica</i>	RI <i>v.lienalis</i>
Ступінь фіброзу	Correlation	1	0,14	0,93	0,69
	p (2-tailed)	NA	0,281	<0,001	<0,001
RI <i>v.portae</i>	Correlation	0,14	1	0,21	0,29
	p (2-tailed)	0,281	NA	0,103	0,025
RI <i>a.hepatica</i>	Correlation	0,93	0,21	1	0,74
	p (2-tailed)	<0,001	0,103	NA	<0,001
RI <i>v.lienalis</i>	Correlation	0,69	0,29	0,74	1
	p (2-tailed)	<0,001	0,025	<0,001	NA

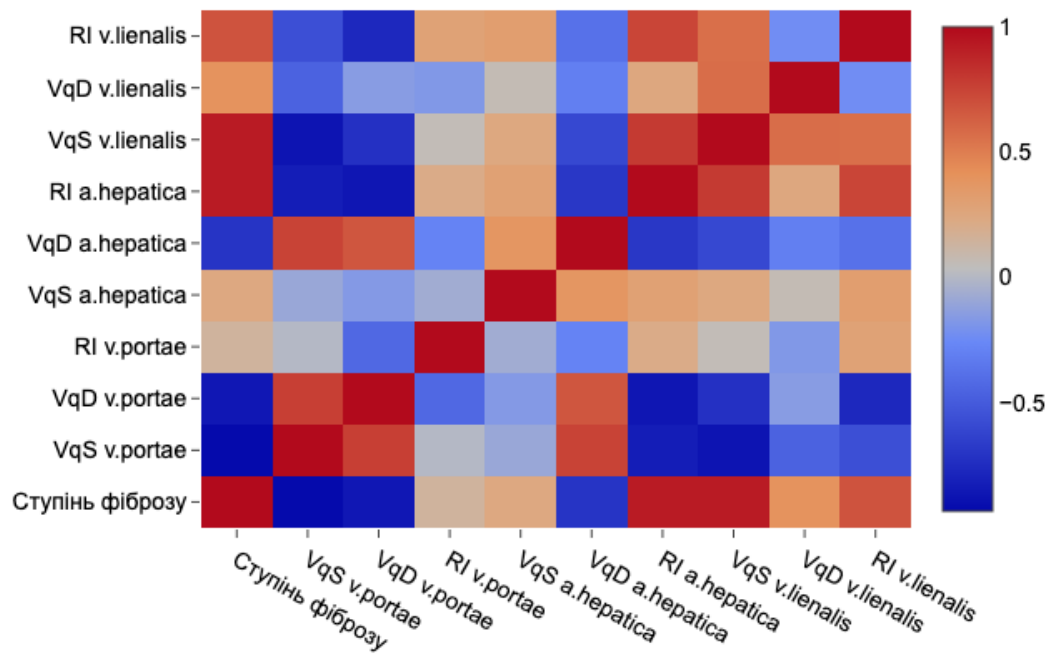
**Примітка:**

NA – не доступний параметр.

Встановлено, що в дітей основної групи між ступенем фіброзу печінки та показниками RI у *a.hepatica* встановлено достовірний прямий сильний

кореляційний зв'язок ( $R=0,93$ ;  $p<0,001$ ),  $v.lienalis$  – достовірний прямий сильний кореляційний зв'язок ( $R=0,69$ ;  $p<0,001$ ). Додатково було встановлено закономірність між  $RI$  у  $v.portae$  та  $v.lienalis$  ( $R=0,29$ ;  $p<0,025$ ), а також –  $RI$   $a.hepatica$  та  $v.lienalis$  ( $R=0,74$ ;  $p<0,001$ ).

Наведені дані із таблиць 5.11, 5.12 та 5.13 ми інтерпретували у формі комплексного графічного аналітичного зображення сили кореляційних зв'язків – correlation heatmap (рис. 5.6).



**Рис. 5.6** Комплексний графічний розподіл величини кореляційних зв'язків

### Резюме.

Проаналізувавши отримані дані, встановлено, що у пацієнтів основної групи відмічаються достовірні девіації як сонографічних, так й гемодинамічних параметрів у порівнянні з групою контролю.

Провівши стратифікацію ультразвукових параметрів органів черевної порожнини у дітей основної та групи контролю за шкалою Yasmin Davoudi (2015), встановлено, що зі зростанням ступеня фіброзних змін у тканині печінки, відповідно, відмічається тенденція до збільшення параметричних характеристик, які отримували обстежені пацієнти згідно представленої шкали ( $R=0,74$ ;

$p < 0,001$ ), а величина інтегрального параметра була більшою у 1,99 раза в основній групі, порівняно з групою контролю.

Поряд із тим, встановлено рівні індексу розподілу ехосигналу у печінці, нирках, а також у сегменті «нирка-печінка» та детерміновано закономірність збільшення індексу в тканині печінці та у сегменті «нирка-печінка» ( $R=0,92$ ;  $p < 0,001$ ) зі збільшенням ступеня фіброзу печінки в обстежених пацієнтів основної групи.

Детерміновано достовірне зниження показників кровотоку у систолічну фазу у системі *v.portae* ( $VqS$ ) ( $F=346,5$ ;  $p < 0,001$ ), у діастолічну фазу ( $VqD$ ) ( $F=188,03$ ;  $p < 0,001$ ), а також індексу резистентності ( $RI$ ) ( $F=8,13$ ;  $p < 0,001$ ) зі збільшенням показників фіброзних змін тканини печінки.

Визначено достовірне зниження показників кровотоку в діастолічну фазу у *a.hepatica communis* ( $VqD$ ) ( $F=35,6$ ;  $p < 0,001$ ), а також збільшення індексу резистентності ( $RI$ ) ( $F=306,21$ ;  $p < 0,001$ ) із збільшенням ступеня фіброзу печінки у пацієнтів основної групи.

Відзначено достовірне зниження показників у систолічну фазу кровотоку у *v.lienalis* ( $VqS$ ) ( $F=55,17$ ;  $p < 0,001$ ), діастолічну фазу кровотоку ( $VqD$ ) ( $F=3,17$ ;  $p=0,014$ ), а також збільшення індексу резистентності ( $RI$ ) ( $F=15,76$ ;  $p < 0,001$ ) зі збільшенням ступеня морфофункціональних змін у тканині печінки обстежених респондентів основної групи.

**Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора: [144, 145, 146, 167, 168, 169, 170]**

## РОЗДІЛ 6. ПРОГНОЗУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ В І С

Оцінивши клінічні, лабораторні та інструментальні особливості перебігу хронічних вірусних гепатитів В та С серед обстежених пацієнтів, ми поставили за мету визначити особливості формування фіброзних змін печінки методом з'ясування взаємозв'язків нових маркерів фіброгенезу з іншими лабораторно-інструментальними показниками. Саме це дасть можливість оцінити встановлені величини та в подальшому сформувавши прогностичну модель фіброзу печінки (табл. 6.1).

**Таблиця 6.1 Кореляційні зв'язки маркерів фіброгенезу з досліджуваними величинами**

Параметри <b>1</b>	Статистичний параметр <b>2</b>	Лабораторні маркери фіброгенезу		
		Arg-1 <b>3</b>	FABP-1-L <b>4</b>	YKL-40 <b>5</b>
Y. Davoudi	Correlation	-0,2	0,57	0,42
	p	0,123	<.001	0,001
VqS v poartae	Correlation	0,37	-0,48	-0,35
	p	0,003	<.001	0,006
VqD v portae	Correlation	0,23	-0,47	-0,36
	p	0,082	<.001	0,004
RI vportae	Correlation	-0,08	0,23	0,21
	p	0,567	0,078	0,099
VqS a hepatica	Correlation	-0,01	0,13	0,29
	p	0,914	0,318	0,024
VqD a hepatica	Correlation	0,39	-0,39	-0,14
	p	0,002	0,002	0,278
RI a hepatica	Correlation	-0,37	0,49	0,36
	p	0,004	<.001	0,005
VqS v lienalis	Correlation	-0,29	0,51	0,51
	p	0,022	<.001	<.001
VqD v lienalis	Correlation	-0,19	0,18	0,31
	p	0,14	0,175	0,015

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
RI v lienalis	Correlation	-0,11	0,36	0,24
	p	0,399	0,004	0,061
Hist Liver	Correlation	-0,33	0,46	0,39
	p	0,011	<.001	0,002
Hist Liv-Kid	Correlation	-0,35	0,5	0,4
	p	0,006	<.001	0,002
Hist Kid	Correlation	-0,2	0,09	0,12
	p	0,129	0,491	0,381
АЛТ	Correlation	-0,14	0,46	0,38
	p	0,279	<.001	0,003
АСТ	Correlation	-0,18	0,43	0,25
	p	0,163	0,001	0,052
ГГТ	Correlation	-0,4	0,18	0,15
	p	0,001	0,172	0,254
ЛФ	Correlation	-0,19	0,23	0,16
	p	0,141	0,077	0,226
ЗБ	Correlation	-0,18	0,12	0,18
	p	0,161	0,354	0,16
ПБ	Correlation	-0,28	0,12	0,08
	p	0,031	0,365	0,559
НБ	Correlation	-0,09	0,06	0,16
	p	0,503	0,653	0,225
PLT	Correlation	0,17	-0,37	-0,34
	p	0,2	0,003	0,007
MHB	Correlation	-0,29	0,34	0,3
	p	0,023	0,009	0,019
CDS	Correlation	-0,19	0,24	0,09
	p	0,147	0,068	0,479
Lok	Correlation	-0,3	0,32	0,21
	p	0,021	0,013	0,115
GUCI	Correlation	-0,18	0,46	0,32
	p	0,16	<.001	0,014
APRI	Correlation	-0,18	0,45	0,3
	p	0,163	<.001	0,018
FIB4	Correlation	-0,23	0,41	0,42
	p	0,079	0,001	0,001
PI %	Correlation	0,25	-0,47	-0,42
	p	0,053	<.001	0,001



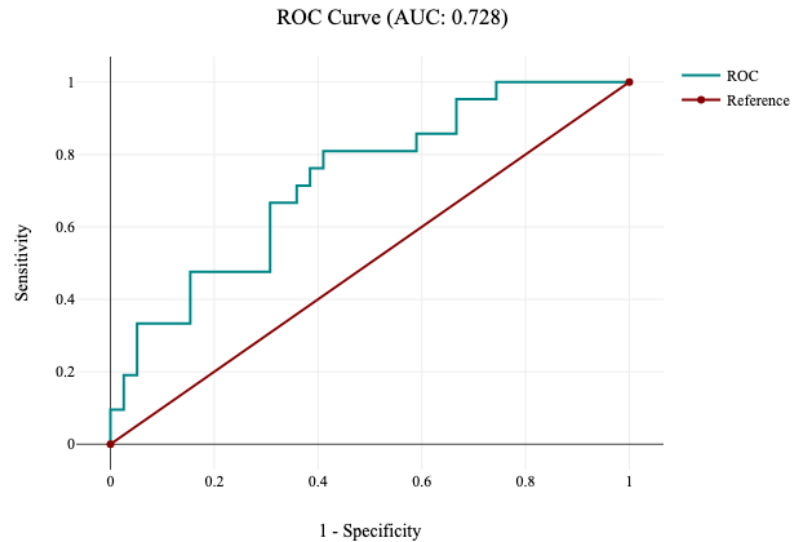
Продовження таблиці 6.1

Фібриноген А	Correlation	0,18	-0,5	-0,27
	p	0,157	<.001	0,035
Arg-1	Correlation	1	-0,21	-0,12
	p	NA	0,116	0,348
FABP-1-L	Correlation	-0,21	1	0,38
	p	0,116	NA	0,002
YKL-40	Correlation	-0,12	0,38	1
	p	0,348	0,002	NA

Отже, між рівнями Arg-1, YKL-40, FABP-1-L й лабораторними, інструментальними параметрами пацієнтів із хронічними вірусними гепатитами В і С детерміновано множинні достовірні кореляційні зв'язки середньої сили (табл. 6.1). Варто зазначити, що між рівнем FABP-1-L встановлено достовірні кореляційні зв'язки з 20 лабораторно-інструментальними параметрами, які підлягали дослідженню та порівнянню (наприклад,  $R_{\text{FABP-Y.Davoudi}}=0,57$ ;  $p<0,001$ ;  $R_{\text{FABP-HistLiver}}=0,46$ ;  $p<0,001$ ). Оцінивши особливості розподілу кореляційних зв'язків YKL-40, встановлено наявність таких зв'язків із 18 досліджуваними параметрами (наприклад,  $R_{\text{YKL-40-Y.Davoudi}}=0,42$ ;  $p=0,001$ ;  $R_{\text{YKL-40-VqSv.lienalis}}=0,51$ ;  $p<0,001$ ). Водночас, рівень Arg-1 достовірно корелював лише з третиною лабораторно-інструментальних параметрів, що свідчить про низький рівень аналітичних зв'язків між досліджуваними величинами та Arg-1 (табл. 6.1).

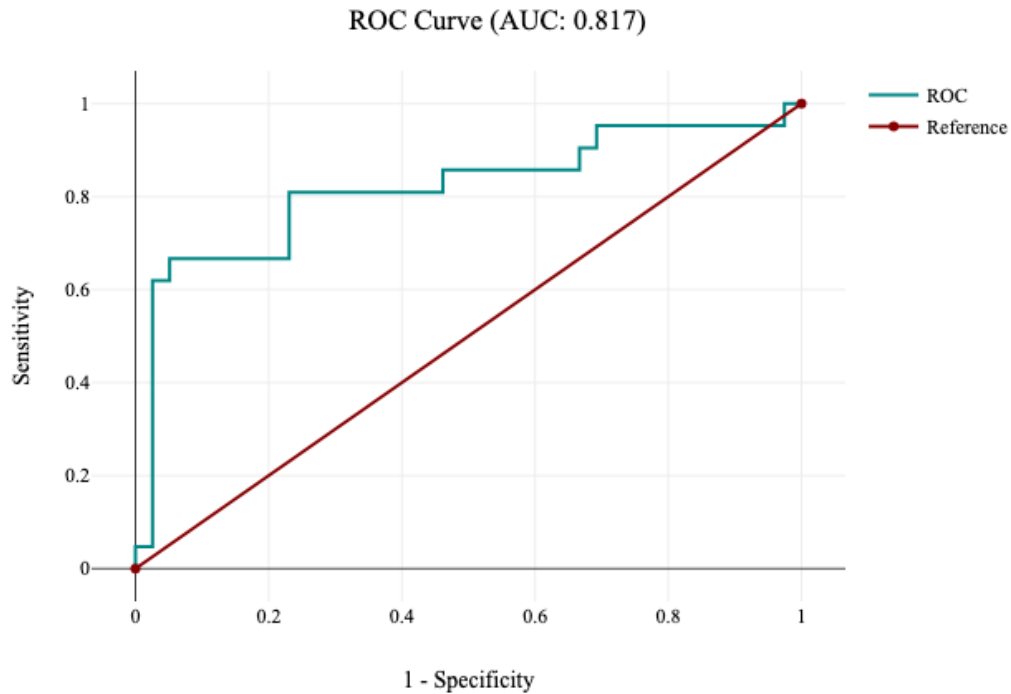
Окрім особливостей кореляційних зв'язків лабораторних маркерів фіброгенезу, було оцінено операційну чутливість вказаних параметрів для ранньої діагностики фіброзних змін печінки ( $>F1$  за шкалою Metavir) й подальшого формування прогностичної моделі.

Встановлено, що точка cut-off для рівня хрящового глікопротеїну (gp39; YKL-40) у пацієнтів із фіброзними змінами печінки  $>F1$  становила – 575,97 pg/ml (AUC=0,728; специфічність – 59,0 %, чутливість – 81,0 %) (рис. 6.1).



**Рис. 6.1. ROC-крива, що характеризує операційні параметри рівня YKL-40 для діагностики фіброзу >F1 за шкалою Metavir**

Щодо особливостей точки cut-off для рівня білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L) у пацієнтів із фіброзом >F1, то її величина становила – 238,93 pg/ml (AUC=0,817; специфічність – 94,9 %, чутливість – 66,7 %) (рис. 6.2).

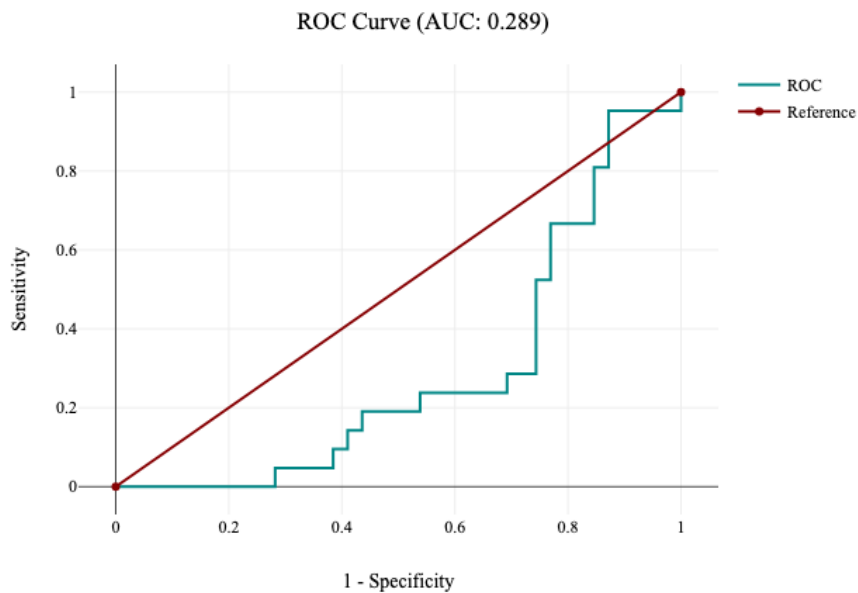


**Рис. 6.2. ROC-крива, що характеризує операційні параметри рівня FABP-1-L для діагностики фіброзу >F1 за шкалою Metavir**

Поряд із оцінкою операційних характеристик рівнів YKL-40 та FABP-1-L у пацієнтів із рівнем фіброзних змін печінки >F1, за допомогою ROC-аналізу було досліджено особливості характеристик рівнів Arg-1 та величини індексу шкали Yasmin Davoudi (2015).

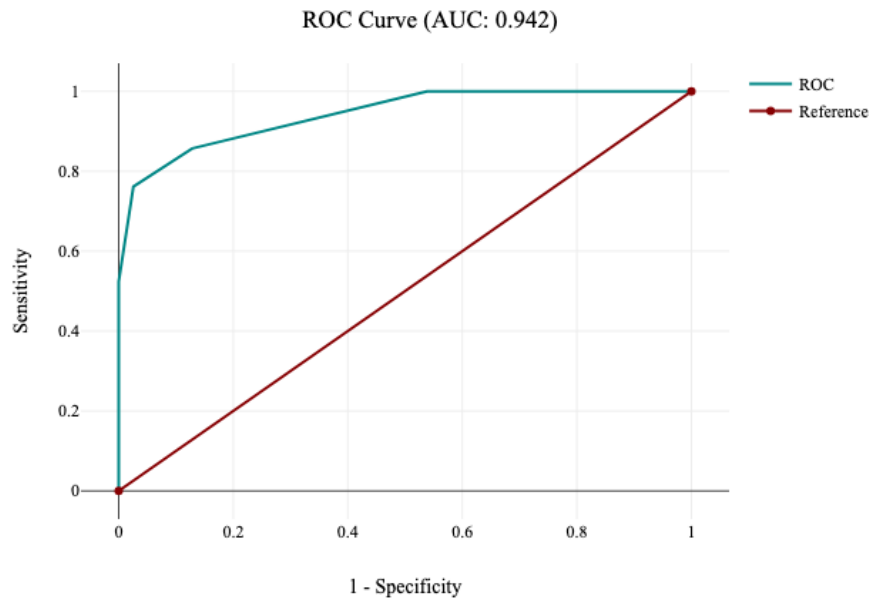
Величина точки відсічення (cut-off) Arg-1 для пацієнтів зі змінами печінки >F1 становила – 111,33 ng/ml (AUC=0,289; чутливість – 28,6 %; специфічність – 28,2 %) (рис. 6.3).

Варто зазначити, що ROC-крива Arg-1 показала низьку аналітичну чутливість для детермінації показника з метою прогнозування фіброзних змін печінки ступеню >F1 за шкалою Metavir.



**Рис. 6.3. ROC-крива, що характеризує операційні параметри рівня Arg-1 для діагностики фіброзу >F1 за шкалою Metavir**

Щодо особливостей ROC-кривої індексу шкали Yasmin Davoudi (2015) встановлено, що величина точки cut-off для пацієнтів зі змінами >F1 становила 3 Од. (AUC=0,942; чутливість – 85,7 %; специфічність – 87,2 %) (рис. 6.4).



**Рис. 6.4. ROC-крива, що характеризує операційні параметри індексу шкали Yasmin Davoudi (2015) для діагностики фіброзу >F1 за шкалою Metavir**

У процесі дослідження визначено операційні характеристики індексу розподілу ехосигналу від паренхіми печінки (AUC=0,984; Sensitivity – 90,5 %; Specificity – 100,0 %, cut-off = 93,6 U).

Проаналізувавши отримані дані, що характеризують кореляційні зв'язки та особливості ROC-аналізу представлених параметрів, було проведено мультирегресивний аналіз із визначенням функціональних коефіцієнтів клінічних регресорів, які надалі використовувались для побудови лінійної математичної регресійної моделі прогнозування фіброзу печінки >F1 за шкалою Metavir у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С.

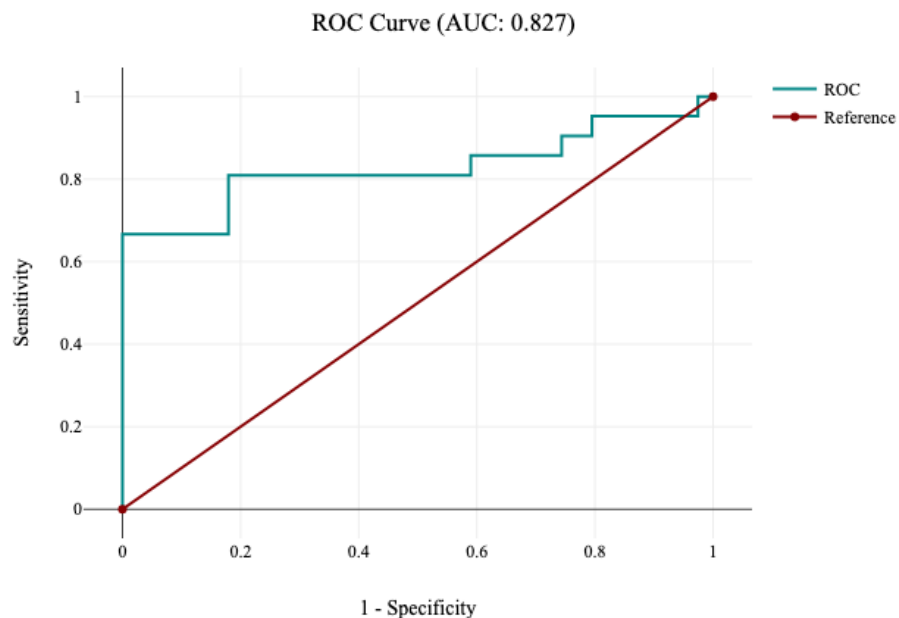
При багатофакторному аналізі, за допомогою формування моделі лінійної регресії, встановлено, що достовірним незалежним клінічним регресором, який впливає на детермінацію ступеня фіброзу печінки >F1 за шкалою Metavir у дітей з хронічними вірусними гепатитами В і С виявився FABP-1-L (beta=0,0034135; p=0,002912). Водночас, рівень YKL-40 продемонстрував доволі високі показники, що формували модель (beta=0,0007212; p=0,082977). Факторна

логістична модель була достовірною з коефіцієнтом детермінації  $R^2=31,03\%$  (табл. 6.2).

**Таблиця 6.2 Оцінка коефіцієнтів FABP-1-L та YKL-40, що визначають математичну модель логістичної регресії визначення прогностичного рівня фіброзу печінки ступеня >F1 за шкалою Metavir**

Параметр	Beta	Стандартне відхилення Beta	t	p
Intercept	-0,7366981	0,2368112	-3,111	0,002912
FABP-1-L	0,0034135	0,0009719	3,512	0,000877
YKL-40	0,0007212	0,0004087	1,765	0,082977

Згідно з данми таблиці, у математичну модель визначення прогностичного порогового показника фіброзу печінки >F1 ступеня за шкалою Metavir увійшли 2 сучасних лабораторних регресори: рівні FABP-1-L та YKL-40. Така модель продемонструвала статистичну значимість ( $\chi^2=12,82$ ;  $p<0,001$ ) із операційними характеристиками, детермінованими у процесі ROC-аналізу, а саме: AUC = 0,827; чутливість – 81,00 %, специфічність – 79,5 %, cut-off point – 0,332 (рис.6.5).



**Рис. 6.5. ROC-крива, що характеризує операційні параметри прогностичної моделі з використанням YKL-40 та FABP-1-L**

Прогностична модель передбачає, що, після внесення числових значень коефіцієнтів регресії у формулу, показник визначення прогностичного граничного показника ( $M_1$ ) ступеня фіброзу печінки  $>F1$  може бути визначеним таким чином:

$$M_1 = -0,7366981 + 0,0034135 * X_1 + 0,0007212 * X_2, \text{ де}$$

$X_1$  – рівень FABP-1-L (pg/ml);

$X_2$  – рівень YKL-40 (pg/ml).

Згідно з загальноприйнятими критеріями та тенденціями математичної моделі, якщо показник  $M_1$  перевищуватиме **0,332 (cut-off point)**, то це дозволить стверджувати, що прогностичний рівень фіброзу печінки визначатиметься  $>F1$  ступеня за шкалою Metavir, і при вищих значеннях параметра  $M_1$  значення операційних характеристик моделі зростатимуть.

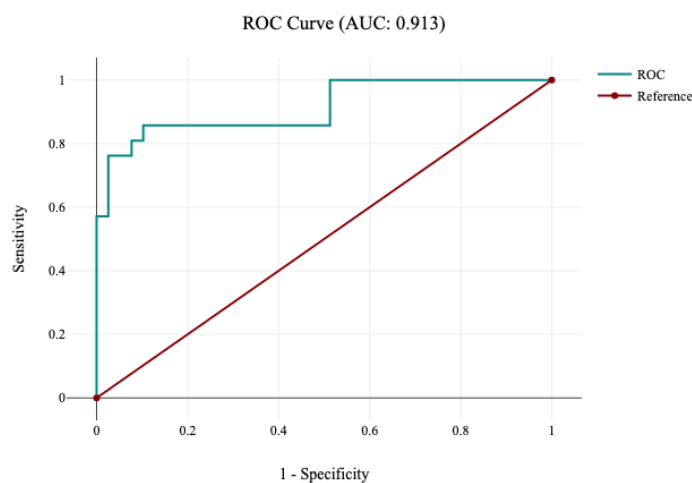
Поряд із лабораторними прогностичними маркерами визначено інструментальні регресори, які впливали на прогнозування фіброзу печінки  $>F1$  ступеня за шкалою Metavir у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С.

При багатофакторному аналізі, методом формування моделі лінійної регресії, встановлено, що достовірним незалежним клінічним регресором, отриманим шляхом ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, який впливає на детермінацію ступеня фіброзу печінки  $>F1$ , виявився індекс розсіювання ехо-сигналу від паренхіми печінки (індекс гістограми) ( $\beta = 0,046395$ ;  $p = 1,45e-09$ ). Водночас, рівень величини індексу ультразвукової Grayscale Yasmin Davoudi (2015) продемонстрував доволі високі показники, що впливали на формування моделі ( $\beta = 0,053442$ ;  $p = 0,0711$ ). Факторна логістична модель була клінічно достовірною з коефіцієнтом детермінації  $R^2 = 79,57\%$  (табл. 6.3).

**Таблиця 6.3 Оцінка коефіцієнтів індексу гістограми від паренхіми печінки та величини шкали Y.Davoudi (2015), що визначають математичну модель логістичної регресії визначення прогностичного рівня фіброзу печінки ступеня >F1 за шкалою Metavir**

Параметр	Beta	St.Dev. Beta	t	p
Intercept	-3,900312	0,510784	-7,636	2,77e-10
Індекс шкали Y.Davoudi (2015)	0,053442	0,029056	1,839	0,0711
Індекс гістограми паренхіми печінки (Hist Liver)	0,046395	0,006439	7,205	1,45e-09

Згідно з даними таблиці, до адаптованої математичної моделі прогнозування показника фіброзу печінки >F1 ступеня за шкалою Metavir було включено два параметри, отримані шляхом ультразвукового обстеження пацієнтів: індекс шкали Davoudi (2015) та індекс розподілу ехосигналу від паренхіми печінки (індекс гістограми). Сформована за допомогою методу лінійної регресії модель продемонструвала статистичну значимість ( $\chi^2=111,0$ ;  $p<0,001$ ) з операційними характеристиками, детермінованими у процесі ROC-аналізу, а саме: AUC = 0,913; чутливість – 85,7 %, специфічність – 84,6 %, cut-off point – 0,118 (рис. 6.6).



**Рис. 6.6. ROC-крива, що характеризує операційні параметри прогностичної моделі з використанням шкали Y. Davoudi (2015) та індексу гістограми від паренхіми печінки**

Варто зазначити, що така модель передбачає внесення значень бета-коефіцієнтів регресії клінічних регресорних величин у формулу з подальшим визначенням прогностичного граничного показника ( $M_2$ ), який характеризуватиме ймовірність фіброзу  $>F1$  за Metavir печінки у обстежених респондентів наступним чином:

$$M_2 = -3,900312 + 0,053442 * X_1 + 0,046395 * X_2, \text{ де}$$

$X_1$  – величина індексу згідно з шкалою Yasmin Davoudi (2015) (Од.);

$X_2$  – величина індексу розподілу ехосигналу від паренхіми печінки (індекс гістограми) (U).

Згідно з проаналізованими трендами моделі лінійної регресії визначено, що, якщо показник  $M_2$  перевищуватиме **0,118 (cut-off point)**, то це дозволить стверджувати, що рівень фіброзу печінки достовірно становитиме  $>F1$  ступеня за шкалою Metavir, і при вищих значеннях параметра  $M_2$  операційні характеристики та діагностична значимість моделі зростатиме.

Розробивши математичні моделі прогнозування фіброзу печінки ( $M_1$ ,  $M_2$ ), ми вирішили перевірити детерміновані моделі та сформувані прогноз фіброзу печінки пацієнтів із хронічними вірусними гепатитами В і С.

#### ***Клінічний приклад 1.***

Хворий М., 20.12.2007 року народження, якого взято на динамічне спостереження на базі КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня Вінницької обласної Ради» з 02.11.2016 року.

***Anamnesis vitae:*** народжений від першої вагітності, перших фізіологічних пологів, у терміні 39 тижнів, із масою при народженні – 3400 г, зростом – 51 см. Перебував на грудному вигодовуванні до 4 місяців. У листопаді 2014 року діагностовано медулобластому IV шлуночка. Оперований нейрохірургами у м. Київ з подальшою хіміотерапією в умовах КНП «Вінницька обласна клінічна



дитяча лікарня Вінницької обласної Ради» вінкристином. За період лікування отримував 7 разів трансфузію крові та/чи її компонентів. 23.11.2015, після чергового тестування методом ПЛР, визначено ДНК HBV-вірусу. Взято на облік у КНП «ВОКДІЛ ВОР» з 02.11.2016 року, де перебуває й дотепер.

**На момент включення у дослідження (17.02.2021):**

**Діагноз:** Хронічна HBeAg-позитивна HBV-інфекція (HBeAg +, anti-HBeAg total-, HBsAg +, Ig total anti-HBcore HBV +, PCR DNA HBV  $\wedge 10^5$ ), низької активності, ступінь фіброзних змін печінки за шкалою Metavir – F1-2. Медулобластома (у стадії ремісії).

Відповідно до Стандарту надання медичної допомоги дітям із ХГВ, отримує ентакавір у дозі 0,5 мг 1 раз на добу з 2016 року.

**Результати лабораторних та інструментальних обстежень:**

ЗАК (09.02.2021) – HGB – 124 г/л; RBC –  $4,13 \cdot 10^{12}$ /л; WBC –  $4,38 \cdot 10^9$ /л; PLT –  $196 \cdot 10^9$ /л; лейкоцитарна формула: п/я – 5 %; с/я – 39 %; м – 4 %; л – 52 %; ШОЕ – 30мм/год.

HBeAg – 2028 U (09.02.2021) – позитивно;

Anti-HBeAg total Ig – 7.42 (09.02.2021) – негативно;

Anti-HBsAg total Ig -  $<2$  (09.02.2021) – негативно;

Anti-HBcoreAg total Ig – 0.821 (09.02.2021) – позитивно;

HBsAg – 43956 (09.02.2019) – позитивно;

PCR DNA HBV –  $3.4 \cdot 10^5$ /копій (09.02.2021) – позитивно.

Fibrotest (09.02.2021) – a2-макроглобулін – 3,24 г/л, гаптоглобін – 1,075 г/л, аполіпопротеїн-А-1 – 1,19 г/л, білірубін загальний – 8,5 мкмоль/л, гама-глутаматтрансфераза – 62 Од/л.

Величина індексу Fibrotest – 0,321, що відповідає фіброзу печінки за шкалою Metavir F1-2.

Величина індексу за шкалою Yasmin Davoudi (17.02.2021) – 5 балів.

Величина індексу розподілу ехо-сигналу від паренхіми печінки (17.02.2021) – 97,4 U.

Величина індексу розподілу ехо-сигналу від паренхіми нирок (17.02.2021) – 84,8 U.

Величина індексу розподілу ехо-сигналу від межі середовища «нирки-печінка» (17.02.2021) - 64,3 U.

Рівень аргінази-1 (Arg-1) (17.02.2021) – 103,94 ng/ml.

Рівень білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L) (17.02.2021) – 286,7 pg/ml.

Рівень хрящового глікопротеїну (gp39, YKL-40) (17.02.2021) – 736,77 pg/ml.

З урахуванням результатів отриманих лабораторних та інструментальних методів обстеження, проведемо розрахунок та визначення показників  $M_1$  та  $M_2$  представлених моделей лінійної регресії й порівняємо отримані результати із встановленими рівнями cut-off, що є специфічними для кожної із моделей:

$$M_1 = -0,7366981 + 0,0034135 * 286,7 + 0,0007212 * 736,77 = 0,7733;$$

$$M_2 = -3,900312 + 0,053442 * 5 + 0,046395 * 97,4 = 0,8857;$$

$$M_1 = 0,7733 > \text{cut-off}_{M_1} = 0,332;$$

$$M_2 = 0,8857 > \text{cut-off}_{M_2} = 0,118.$$

Отже, порівнюючи значення показників  $M_1$  та  $M_2$ , визначено, що їхні значення перевищують поріг *cut-off*, який встановлений для кожної математичної моделі окремо. Результати математичного моделювання за даними даного пацієнта співпадають із результатами неінвазивного визначення ступеня фіброзних змін печінки за шкалою Metavir.

Представлений клінічний приклад динамічного спостереження за дитиною зі встановленим діагнозом ХГВ вказує на високу аналітичну чутливість та

специфічність даних моделей для діагностики фіброзних змін печінки >F1 за шкалою Metavir.

### ***Клінічний приклад 2.***

Хворий Я., 05.16.2011 року народження, якого взято на динамічне спостереження на базі КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня Вінницької обласної Ради» з 24.02.2016 року.

***Anamnesis vitae:*** народжений від першої вагітності, перших фізіологічних пологів, у терміні 40 тижнів, із масою при народженні – 3200 г, зростом – 53 см.

Захворів на гострий лімфобласний лейкоз (ФАБ варіант L1, common – ALL тип, група середнього ризику) у січні 2015 року. Під час лікування в онкогематологічному відділенні отримував 3 блоки хімієтерапії, неодноразово отримував трансфузії крові та її компонентів з метою корекції гематологічних параметрів. У грудні 2015 року діагностовано лабораторні маркери ХГС, а методом ПЛР – виявлено РНК HCV (1b-генотип). Взятий на облік у КНП «ВОКДІЛ ВОР» з 24.02.2016 року, де перебуває й дотепер.

### **На момент включення у дослідження (23.12.2019):**

**Діагноз:** Хронічний вірусний гепатит С, 1b генотип, низької активності, ступінь фіброзних змін печінки за шкалою Metavir – F1-2. Гострий лімфобласний лейкоз (у стадії ремісії).

### **Результати лабораторних та інструментальних обстежень:**

ЗАК (23.12.2019) – HGB – 122 г/л; RBC –  $4,2 \cdot 10^{12}$ /л; WBC –  $6,5 \cdot 10^9$ /л; PLT –  $230 \cdot 10^9$ /л; лейкоцитарна формула: п/я – 2 %; с/я – 62 %; м – 5 %; л – 30 %; ШОЕ – 5 мм/год.

ПЛР РНК HCV (19.12.2019) –  $2,5 \cdot 10^5$  МО/мл ( $6,5 \cdot 10^5$  копій РНК/мл) – виявлено.

Fibrotest (19.12.2019) – а2-макроглобулін – 3,48 г/л, гаптоглобін – 0,298 г/л, аполіпопротеїн-А-1 – 1,63 г/л, білірубін загальний – 14,3 мкмоль/л, гама-глутаматтрансфераза – 15 Од/л.

Величина індексу Fibrotest – 0,339, що відповідає ступеню фіброзних змін печінки за шкалою Metavir – F1-2.

Величина індексу за шкалою Yasmin Davoudi (23.12.2019) – 5 балів.

Величина індексу розподілу ехо-сигналу від паренхіми печінки (23.12.2019) – 95,7 U.

Величина індексу розподілу ехо-сигналу від паренхіми нирок (23.12.2019) – 68,4 U.

Величина індексу розподілу ехо-сигналу від межі середовища «нирки-печінка» (23.12.2019) - 83,2 U.

Рівень аргінази-1 (Arg-1) (23.12.2019) – 133,24 ng/ml.

Рівень білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L) (23.12.2019) – 290,564 pg/ml.

Рівень хрящового глікопротеїну (gp39, YKL-40) (23.12.2019) – 609,41 pg/ml.

З урахуванням результатів отриманих лабораторних та інструментальних методів обстеження, встановимо значення параметрів  $M_1$  та  $M_2$  згідно представлених моделей лінійної регресії:

$$M_1 = -0,7366981 + 0,0034135 * 290,564 + 0,0007212 * 609,41 = 0,694;$$

$$M_2 = -3,900312 + 0,053442 * 5 + 0,046395 * 95,7 = 0,806.$$

$$M_1 = 0,694 > \text{cut-off}_{M_1} = 0,332;$$

$$M_2 = 0,806 > \text{cut-off}_{M_2} = 0,118.$$

Встановлено, що рівень  $M_1$  перевищує поріг cut-off першої моделі ( $M_1 = 0,694$ ; cut-off = 0,332), та показник  $M_2$  є більшим, аніж встановлений поріг точки відсічення другої моделі ( $M_2 = 0,806$ ; cut-off = 0,118). Відповідно до отриманих результатів моделювання визначено, що з високою чутливістю та

специфічністю в обстеженого пацієнта наявні фіброзні зміни печінки >F1 за шкалою Metavir, а отримані результати співпадають із даними Fibrotest.

Представлений клінічний приклад демонструє високу аналітичну чутливість та специфічність методу прогнозування фіброзних змін печінки >F1 за шкалою Metavir у дітей із ХГС.

### **Резюме.**

У процесі дослідження особливостей аспектів прогнозування фіброзу печінки серед обстежених респондентів із діагностованими ХГВ та ХГС:

- з'ясовано, що взаємозв'язки нових маркерів фіброгенезу (YKL-40, FABP-1-L, Arg-1) з лабораторно-інструментальними показниками є важливим процесом для виявлення параметрів, які можуть виступати незалежними клінічними регресорами прогресування фіброзу печінки;
- між детермінованими рівнями Arg-1, YKL-40, FABP-1-L та результатами лабораторно-інструментального обстеження пацієнтів із ХГВ та ХГС визначено множинні достовірні кореляційні зв'язки середньої сили;
- встановлено, що маркери FABP-1-L (AUC=0,817; Specificity – 94,9 %, Sensitivity – 66,7 %, cut-off = 238,93 pg/ml) та YKL-40 (AUC=0,728; Specificity – 59,0 %, Sensitivity – 81,0 %, cut-off = 575,97 pg/ml) продемонстрували високу аналітичну чутливість для прогнозування фіброзу печінки >F1, на противагу рівню Arg-1 (AUC=0,289; Sensitivity – 28,6 %; Specificity – 28,2 %; cut-off= 111,33 ng/ml), який показав низький поріг аналітичної чутливості; інтегральний параметр шкали Yasmin Davoudi (2015) виступає клінічно значущим регресором прогнозування фіброзних змін печінки >F1 серед респондентів із хронічними вірусними гепатитами В і С (AUC=0,942; Sensitivity – 85,7 %; Specificity – 87,2 %, cut-off= 3 Од.); індекс розподілу ехосигналу від паренхіми печінки мав такі операційні характеристики: AUC=0,984; Sensitivity – 90,5 %; Specificity – 100,0 %, cut-off = 93,6 U.

- розроблено математичні моделі (M1 та M2), які дозволяють визначити прогностичний пороговий показник для фіброзних змін печінки >F1 за шкалою Metavir з використанням рівнів YKL-40, FABP-1-L, а також індексу шкали Yasmin Davoudi (2015), індексу розподілу екосигналу від паренхіми печінки з високими операційними характеристиками.

**Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора: [18, 144, 145, 147].**

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальність проблеми дифузних захворювань печінки серед дітей набула важливого медико-соціального значення. У структурі загальної захворюваності вірусні гепатити відіграють ключову роль. Варто зазначити, що проведені дослідження свідчать про зростаючу тенденцію до хронізації вірусних гепатитів В та С, а також формуванню прогресуючих ускладнень, таких як фіброз, цироз печінки, а також гепатоцелюлярна карцинома [34].

Сьогодні ХГВ та ХГС стали глобальною медичною проблемою. За даними ВООЗ, понад 325 мільйонів людей по всьому світу страждають від цих захворювань, серед яких – близько 257 мільйонів - випадки ХГВ [34], разом на ХГС хворіє близько 2,2-3,0 % населення Землі [5].

За даними Березенко В. С. та колег [1], Україна належить до країн із середнім рівнем поширеності хронічних гепатитів серед населення, адже нозологічні форми зареєстровані близько у 2 мільйонів осіб. Варто зазначити, що, згідно з даними статистичних звітів, щорічно на теренах України реєструється понад 3,5 тисячі нових випадків ХГВ [2].

Дослідження стану поширеності ХГВ та ХГС серед дитячого населення, особливостей їх клінічного, лабораторного перебігу є перспективними напрямками наукових досліджень в Україні [17, 34].

Часто ХГВ серед респондентів дитячого віку перебігає у формі безжовтяничних первинно-хронічних форм із прогресуванням фіброзних змін паренхіми печінки [4, 34].

Подібна тенденція реєструється й серед пацієнтів із ХГС, а клінічний перебіг нозології в дитячому віці є, переважно, безсимптомним, але у 4-6 % випадків має прогресуючий перебіг із формуванням фіброзних змін печінки із ремоделюванням цитогістоархітекtonіки органу [6, 17].

Варто зазначити, що швидкість прогресування фіброзних змін є складним динамічним процесом, який формується генетичними, метаболічними, імунологічними факторами хазяїна, а також особливостями вірусу [7-13].

Дослідження прогресування фіброзу печінки та можливість його прогнозування є важливою медико-соціальною проблемою сучасної гепатології, адже отримані результати досліджень дозволять знизити економічні витрати та профілакувати інвалідизацію населення, у тому числі й дитячу.

У дисертаційній роботі розкриті сучасні механізми патогенезу фіброзних змін печінки у дітей із ХГВ та ХГС із залученням значення нових маркерів фіброгенезу, а також сформульовані концепти щодо розв'язання актуальної медико-соціальної проблеми дитячої гепатології – діагностики та прогнозування виникнення фіброзних змін печінки на основі стратифікації рівнів аргінази-1 (Arg-1), білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), хрящового глікопротеїну (YKL-40, gp39) та результатів ультразвукового дослідження органів черевної порожнини з режимом доплерного сканування з використанням шкали Grayscale Yasmin Davoudi (2015).

Робота була виконана на кафедрі дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та на базі інфекційно-боксового відділення КНП «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня Вінницької обласної Ради» впродовж 2018-2023 рр. На базі КНП «ВОКДІЛ ВОР» перебувало під спостереженням 128 дітей із встановленими діагнозами хронічних вірусних гепатитів В та С віком від 4 до 18 років.

Варто зазначити, що ХГВ було діагностовано у 39,8 % (n=51) хворих, ХГС – у 47,7 % (n=61) пацієнтів, а мікст-перебіг вірусних гепатитів (В+С) мав місце у 12,5 % (n=16) дітей, що практично співпадає із результатами Сінгх Ш. [34].

Визначено, що у 41,4 % (n=53) пацієнтів, перебіг хронічних вірусних гепатитів В та С мав місце на тлі онкологічної патології у стадії ремісії, а переважною онкопатологією, що реєструвалась у дітей, була гостра



лімфобластна лейкемія (47,2 %; n=25), що співпадає з дослідженнями науковців [34, 122].

Відповідно до сформованого дизайну дослідження, серед 128 дітей, що перебували під спостереженням, нами додатково було сформовано та обстежено когорту із 60 пацієнтів, які сформували основну групу, серед яких ХГВ діагностовано у 50,0 % (n=30), у іншій половині (50,0 %; n=30) – ХГС. Контрольну групу сформували 30 практично здорових дітей.

Усі обстежені діти, які були включеними у дослідження, відповідали критеріям включення у дослідження.

#### **Критерії включення в дослідження:**

- наявність у крові HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgG, ПЛР HBV;
- наявність у крові anti-HCV Ig M/G/total, anti-NS3 IgG, anti-NS4 IgG, anti-NS5 IgG, RNA HCV;
- пацієнти «з» та «без» досвіду лікування хронічних вірусних гепатитів В і С препаратами противірусної дії;
- перебіг онкологічного процесу в стадії ремісії упродовж 3 років у пацієнтів із діагностованими хронічними вірусними гепатитами В і С;
- відсутність приймання препаратів, які впливають на активність NO-синтази.

#### **Критерії виключення:**

- гепатити, зумовлені вірусами герпесу - (EBV, CMV, HHV-6), іншими вірусами гепатитів (А, TTV, D, Е та інші), аутоімунні гепатити (підтверджені серологічно із виявленням титрів антитіл ANA, AMA та ін.), гепатити, зумовлені *Toxoplasma gondii* та іншими найпростішими, токсичні та медикаментозно-індуковані гепатити, спадкові та метаболічні хвороби печінки.

#### **Критерії включення групи контролю (практично здорові діти):**

- відсутність маркерів вірусних гепатитів (окрім поствакцинальних антитіл), аутоімунних гепатитів, хронічних захворювань гепатобіліарної зони у анамнезі;
- відсутність приймання препаратів, які впливають на активність NO-синтази.

Варто зазначити, що законні представники дітей надали інформовані згоди для участі в науковому дослідженні, вони були проінформовані про його перебіг. Дизайн та методологія наукового дослідження не суперечить біоетичним нормам.

В процесі наукової роботи проведено ретельний збір та вивчення анамнезу життя та хвороби дітей, з'ясовані особливості преморбідного фону пацієнтів, проведений клінічний огляд, визначені ступені тривоги з використанням шкали тривоги Гамільтона (НАМА) та PAS, проведене лабораторне тестування та інструментальне обстеження хворих. Усім включеним у дослідження пацієнтам проводили стратифікацію фіброзних змін печінки згідно з шкалою Metavir з використанням Fibrotest.

Проаналізовано особливості показників захворюваності на хронічні вірусні гепатити В і С серед дітей України та Вінницької області. Рівень захворюваності на ХГВ в Україні, починаючи із 2015 року (0,79 на 100 тис.) до 2022 року (0,13 на 100 тис.), має тенденцію до зниження. Показники захворюваності у Вінницькій області весь проміжок часу перевищували середньоукраїнські параметри (2015 – 1,36 на 100 тис.; 2016 – 1,02; 2017 – 1,03; 2018 – 0,69; 2020 – 0,7; 2022 – 0,36), крім 2019 та 2021 років. В ці роки випадки ХГВ зареєстрованими не були (2021 р. – період пандемії COVID-19). Стосовно ХГС, встановлено, що як в Україні, так й у Вінницькій області спостерігається зниження захворюваності на дану патологію. Рівень захворюваності у Вінницькій області, як і при ХГВ, перевищував середньоукраїнські показники (2015 – 1,7 на 100 тис.; 2016 – 3,07; 2017 – 1,03; 2018 – 0,69; 2020 – 1,4) майже в

усі роки спостереження, окрім 2019, 2021 та 2022 років. Отримані дані доповнюють опубліковані дані у результатах досліджень українських науковців та співпадають із їхніми трендами [17, 34, 142].

У процесі наукового дослідження проведено вивчення особливостей клініко-лабораторного перебігу ХГВ та ХГС серед пацієнтів дитячого віку.

Визначено, що в усіх обстежених дітей (n=30) із ХГВ мав місце безжовтяничний перебіг, при цьому у 63,3 % (n=19) ХГВ перебував у імунотолерантній та імуноактивній фазах. Варто зазначити, що отримані дані співпадають із даними Сінгх Ш. [34]. Серед пацієнтів із ХГВ реєструвався поліморфізм клінічної симптоматики, адже 90,0 % пацієнтів пред'являли скарги зі сторони шлунково-кишкового тракту як маніфестації диспепсичного та абдомінального синдромів, а в 46,67 % обстежених – реєструвалось збільшення печінки. У третини пацієнтів із ХГВ реєструвались прояви астеновегетативного синдрому.

У 70,0 % (n=21) пацієнтів ХГВ перебігав на тлі обтяженого преморбідного фону, а в 63,3 % (n=19) – на тлі онкологічної патології. У свою чергу, онкологічна патологія індукувала глибші морфофункціональні зміни в паренхімі печінки, посилення клінічної маніфестації ХГВ у пацієнтів дитячого віку, що підтверджується науковими працями Сінгх Ш. [34], Царьової О. В. [17] та інших дослідників.

Водночас, детерміновано особливості девіацій у лабораторних параметрах обстежених пацієнтів із ХГВ. Рівень тромбоцитів був достовірно нижчим у 1,47 раза, аніж у практично здорових дітей ( $p < 0,001$ ), а також він знижувався з прогресуванням фіброзних змін паренхіми печінки. В обстежених пацієнтів із ХГВ активність АЛТ була вищою в 3,11 раза, АСТ – у 3,19 раза, аніж у практично здорових дітей ( $p < 0,001$ ), а рівні маркерів цитолітичного синдрому (АЛТ, АСТ) зростали та достовірно корелювали з наростанням ступеня фіброзу печінки за шкалою Metavir ( $R_{\text{ALT-Fibrosis}}=0,62$ ;  $p < 0,001$ ;  $R_{\text{AST-Fibrosis}}=0,53$ ;  $p=0,003$ ). Щодо

особливостей холестатичного синдрому, зазначимо, що активність ізоформ ЛФ була вищою в 2,62 рази ( $p < 0,001$ ), параметри загального білірубіну – у 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з практично здоровими дітьми, а рівень ГГТ ( $R = 0,48$ ;  $p = 0,007$ ) та загального білірубіну ( $R = 0,41$ ;  $p = 0,024$ ) достовірно корелював із прогресуванням змін у структурі ЕЦМ печінки пацієнтів із ХГВ. Дисфункція білкового обміну наростала в обстежених дітей із ХГВ під час прогресування фіброзних змін печінки, а параметри фібриногену А та ІІІ достовірно корелювали із ступенем фіброзу печінки ( $p < 0,001$ ).

Отримані результати чітко співпадають із трендами, що наведені в наукових працях щодо особливостей клініко-лабораторного перебігу ХГВ у дітей [17, 34, 111, 115, 116, 117, 118, 119, 122].

Під час аналізу ступеня тривоги серед респондентів дитячого віку із ХГВ встановлено, що ступені тривожності в дітей усіх вікових груп були вищими, аніж у дітей групи контролю, а індекс тривоги Гамільтона серед дітей другої та третьої вікових груп чітко корелював із прогресуванням фіброзних змін печінки дітей із ХГВ ( $R = 0,88$ ;  $p < 0,001$ ).

Особливості клінічної оцінки тривоги, як клінічного компоненту та прояву соматоформного синдрому серед дітей із ХГВ співпадає з науковими публікаціями авторів, які досліджували даний компонент, однак із іншими хронічними захворюваннями у педіатричних пацієнтів – із прогресуванням основного захворювання ступінь тривоги збільшувався [19, 20, 21, 93].

Варто зазначити, що серед респондентів із ХГС нами отримані подібні результати в порівнянні з обстеженими дітьми з ХГВ. Так, ХГС переважно також мав безсимптомний чи малосимптомний безжовтяничний перебіг у 100 % ( $n = 30$ ). Отримані результати співпадають із даними Березенко В. С. та науковців [95]. Визначено, що низьке вірусне навантаження визначались у 60,0 % ( $n = 18$ ) дітей із ХГС. Водночас, ступінь маніфестації та глибини морфологічних, функціональних змін паренхіми печінки також визначала супутня онкологічна

патологія, яка реєструвалась у 63,3 % (n=19) дітей із ХГС. Визначено, що в даній когорти пацієнтів частота реєстрації симптомів диспепсичного, абдомінального, астено-вегетативного синдромів, а також позапечінкових проявів була більшою, що співпадає з літературними джерелами [17, 91].

Практично у третини обстежених пацієнтів із ХГС мали місце прояви астеновегетативного синдрому, а отримані дані співпадають з наведеними у науковій літературі [96, 97]. Клінічні прояви диспепсичного синдрому мали функціональний характер, а найчастішими з них були порушення характеру випорожнень – 40%, важкість після прийому їжі – 36,67 %. Подібні тренди реєструються у працях Царьової О. В. [17], Сінгх Ш. [34], Плуасовна І. F та колег [103], Бондарук І. Ю. [142].

Серед обстежених пацієнтів із ХГС (n=30) частота клінічних проявів астено-вегетативного, диспепсичного, абдомінального синдромів й позапечінкові прояви HCV-інфекції частіше реєструвались у пацієнтів із фіброзними змінами печінки на рівні >F1-2 за шкалою Metavir.

Встановлено, що серед дітей із ХГС рівень тромбоцитів був достовірно нижчим у 1,43 раза, аніж у практично здорових дітей ( $p < 0,001$ ). Подібні результати знаходимо у працях Царьової О. В. [17], Бондарук І. Ю. [142].

У процесі дослідження визначено, що серед дітей із ХГС рівень АЛТ був достовірно вищим у 2,23 раза, АСТ – у 2,54 раза, аніж у практично здорових дітей ( $p < 0,001$ ), а прояви цитолітичного синдрому корелювали із збільшенням ступеня фіброзу печінки ( $R_{ALT-fibrosis}=0,81$ ,  $p < 0,001$ ;  $R_{AST-fibrosis}=0,79$ ,  $p < 0,001$ ). Отримані результати співпадають із науковими працями, що доступні в наукометричних базах [17, 142]. Лабораторні параметри холестатичного синдрому (рівні ГГТ, ЛФ, загального білірубину та його фракцій) в дітей із ХГС достовірно корелювали з прогресуванням ступеня фіброзу паренхіми печінки.

Детерміновано, що значення діагностичних індексів APRI, FIB-4 були достовірно вищими у дітей із ХГВ та ХГС, аніж у практично здорових дітей

( $p < 0,001$ ), а отримані результати співпадають із результатами, що опубліковані у наукових працях Березенко В. С. та співавторів [141]. Отримані індекси володіють високою діагностичною, аналітичною чутливістю, що дозволяє використовувати їх для скринінгу пацієнтів на наявність фіброзних змін паренхіми печінки [55, 128, 129, 130, 131, 132, 133].

За даними Ibrahim I. M та колег [87], Ekmen Nergiz та науковців [115], зазначено, що ступінь соматоформних, психосоматичних, психотичних розладів зростає з прогресуванням стадії основного захворювання, а також параметри тривожності й депресії є вищими, аніж у практично здорових респондентів. Представлені гіпотези підтверджені у процесі нашого дослідження, адже ступінь тривоги в дітей із ХГС був достовірно вищим, аніж у практично здорових дітей, а також індекс шкали НАМА корелював зі збільшенням ступеня фіброзу печінки ( $R=0,85$ ;  $p < 0,001$ ).

Встановлено, що рівень YKL-40 серед обстежених дітей основної групи був у 1,54 раза достовірно вищим, аніж у дітей групи контролю ( $p < 0,001$ ). Водночас, серед дітей із ХГВ та ХГС рівень хрящового протеїну (gp39) зростав зі збільшенням фіброзних змін печінки та достовірно корелював із наростанням глибини фіброзних змін печінки ( $R=0,43$ ;  $p=0,001$ ). Отримані результати співпадають із результатами дослідженнями Yamamoto N. та колег [155], Del Turco S. та співавторів [156], які детермінують чіткі взаємозв'язки рівнів даного маркера з прогресуванням фіброзних змін паренхіми печінки.

Щодо особливостей рівня FABP-1-L встановлено, що у пацієнтів основної групи він був достовірно вищим у 1,34 раза, аніж у практично здорових дітей ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів із ХГВ та ХГС рівень FABP-1-L достовірно зростав із прогресуванням фіброзу печінки, що підтверджується наявністю кореляційних зв'язків між вказаними параметрами ( $R=0,54$ ;  $p < 0,001$ ). Варто зазначити, що за даними досліджень Li H. L. та колег [159], Pillai S. S. та співавторів [160], було продемонстровано та підтверджено чітку аналітичну предикторну роль FABP-1-

L при ураженні паренхіми печінки. Отримані результати у процесі наукового дослідження щодо особливостей розподілу FABP-1-L співпадають із даними науковців, а також детермінують його аналітичну роль.

Заразом, детерміновано особливості розподілу рівня Arg-1 серед обстежених із ХГВ та ХГС та практично здорових дітей. Встановлено, що даний маркер відіграє важливу роль у метаболізмі поліамінів, які залучені у процесах обміну ЕЦМ паренхіми печінки [164]. Визначено, що активність Arg-1 у обстежених дітей основної групи була достовірно вищою у 1,37 раза, аніж у дітей групи контролю ( $p < 0,001$ ), однак із прогресуванням фіброзних змін печінки рівень активності ензиму знижувався від  $116,2 \pm 5,7$  ng/ml у дітей із F0 до  $76,35 \pm 0,86$  ng/ml у пацієнтів із фіброзом F3. Отримані нами результати співпадають із результатами Kitowska K. та колегами [165] та наукових результатів A. Chrzanowska та колег [166], які визначили, що з прогресуванням морфофункціональних змін паренхіми печінки активність аргінази-1 знижується у хворих із цирозом печінки класу А (за класифікацією Чайлда-П'ю) –  $791,0 \pm 130,3$  U/g, у хворих із класом В –  $473,1 \pm 148,3$ , а також із класом С –  $121,1 \pm 57,2$  U/g.

Визначено, що рівень аргінази-1 був достовірно вищим ( $114,28 \pm 4,99$  ng/ml) у пацієнтів із онкопатологією в анамнезі, аніж у дітей без неї ( $99,24 \pm 5,55$  ng/ml) ( $p < 0,05$ ), що пов'язано з інгібуванням проліферації лімфоцитів та посиленням метаболізму орнітину. Показники YKL-40 та FABP-1-L були вищими в дітей із онкопатологією ( $582,06 \pm 25,27$  pg/ml;  $197,4 \pm 9,44$  pg/ml, відповідно), порівняно з пацієнтами з ХГВ та ХГС без даного фактору у анамнезі ( $577,44 \pm 26,33$  pg/ml;  $192,85 \pm 13,94$  pg/ml, відповідно), що індуковано функціональною дестабілізацією та дезорганізацією ЕЦМ імунними механізмами, токсичним впливом хіміопрепаратів, цитопатичним впливом вірусів, дисметаболізмом ліпідного компоненту ЕЦМ та гепатоцитів зокрема. Варто зазначити, що отримані результати співпадають із дослідженням Сінгх Ш. [34], де було встановлено, що

рівень остеопонтину серед дітей із ХГВ на тлі гострого лімфобласного лейкозу був вищим, аніж у дітей без обтяженого онкологічного анамнезу, а остеопонтин досліджено як метаболітний маркер ЕЦМ печінки, який характеризує неофіброгенез печінки.

Детерміновані характеристики розподілу рівнів  $\gamma$ -ГЛТ-40, FABP-1-L, Arg-1 засвідчили високе діагностичне значення даних маркерів у розумінні патогенетичних механізмів формування фіброзу, а також дослідження їхніх параметричних якостей дозволило встановити роль даних факторів у прогнозуванні прогресування фіброзу печінки у дітей із ХГВ та ХГС.

Y. Davoudi та співавтори [36], у науковій праці акумулюють дані щодо шкали, яка дозволяє стандартизувати сонографічні параметри при ультразвуковому обстеженні органів черевної порожнини. Під час обстеження 43 дорослих пацієнтів із ХГВ та 17 пацієнтів із ХГС встановлено, що за шкалою Grayscale (Y.Davoudi, 2015) у 63,3 % обстежених величина оцінки варіювала від 1 до 7 балів.

У процесі дослідження стратифікували ультразвукові параметри органів черевної порожнини в усіх обстежених дітей за шкалою Yasmin Davoudi (2015) та встановили, що із зростанням ступеня фіброзних змін печінки реєструється тренд до збільшення параметричних характеристик шкали обстежених пацієнти ( $R=0,74$ ;  $p<0,001$ ), а величина інтегрального параметра була більшою у 1,99 раза в основній групі, порівняно із групою контролю ( $p<0,001$ ). Отримані дані щодо розподілу індексу шкали Y.Davoudi (2015) співпадає з результатами автора:–з прогресуванням фіброзних змін печінки клінічна стратифікаційна оцінка шкали зростатиме у пацієнтів із ХГВ та ХГС [36].

Поряд із сонографічним скануванням органів черевної порожнини з встановленням ультразвукових характеристик, методом використання функціоналу та технічних характеристик ультразвукового апарату Samsung



HM70A, проведено визначення індексу розподілу ехосигналів від паренхіми печінки, нирки, а також від сегменту «нирка-печінка».

Рівень індексу розподілу ехосигналу в печінці та сегменту «нирка-печінка» достовірно збільшувався з прогресуванням фіброзних змін паренхіми печінки в обстежених пацієнтів основної групи ( $R=0,92$ ;  $p<0,001$ ).

Серед дітей із ХГВ та ХГС визначене достовірне зниження показників кровотоку  $V_{qS}$  у  $v.portae$  ( $F=346,5$ ;  $p<0,001$ ),  $V_{qD}$   $v.portae$  ( $F=188,03$ ;  $p<0,001$ ), а також індексу резистентності (RI) ( $F=8,13$ ;  $p<0,001$ ) зі збільшенням показників фіброзних змін тканини печінки.

Водночас, нами зазначено достовірне зниження параметрів кровотоку  $V_{qD}$   $a.hepatica$   $communis$  ( $F=35,6$ ;  $p<0,001$ ), а також збільшення індексу резистентності (RI) ( $F=306,21$ ;  $p<0,001$ ) з прогресуванням ступеня фіброзу печінки в пацієнтів основної групи.

Із прогресуванням фіброзних змін паренхіми печінки серед дітей із ХГВ та ХГС реєструвалось достовірне зниження гемодинамічних параметрів  $V_{qS}$   $v.lienalis$  ( $F=55,17$ ;  $p<0,001$ ),  $V_{qD}$   $v.lienalis$  ( $F=3,17$ ;  $p=0,014$ ), а також збільшення RI  $v.lienalis$  ( $F=15,76$ ;  $p<0,001$ ).

Подібні дані, що підтверджують гематодинамічну недостатність портальної циркуляції із прогресуванням фіброзних змін печінки, прогностичної цінності RI  $a.hepatica$   $communis$ , а також недостатності кровообігу у системі  $v.lienalis$  у зв'язку із оптимізацією колатерального кровообігу, формуванням шунтового кровообігу, периваскулярних змін, знаходимо в працях Tian L. та колег [180], Cheng W. та науковців [181].

У результаті проведеного дослідження визначено діагностичну цінність наступних маркерів для діагностики фіброзу печінки  $>F1$  за шкалою Metavir у дітей із ХГВ та ХГС, а саме: FABP-1-L (AUC=0,817; Specificity – 94,9 %, Sensitivity – 66,7%, cut-off = 238,93 pg/ml), YKL-40 (AUC=0,728; Specificity – 59,0 %, Sensitivity – 81,0 %, cut-off = 575,97 pg/ml), індекс шкали Yasmin Davoudi

(2015) (AUC=0,942; Sensitivity – 85,7%; Specificity – 87,2%, cut-off= 3 Од.), індекс розподілу ехосигналу від паренхіми печінки (AUC=0,984; Sensitivity – 90,5 %; Specificity – 100,0 %, cut-off = 93,6 U). Встановлено, що Arg-1 показала низький поріг аналітичної чутливості для прогнозування фіброзу печінки (AUC=0,289; Sensitivity – 28,6%; Specificity – 28,2%; cut-off = 111,33 ng/ml). Водночас, між детермінованими рівнями Arg-1, YKL-40, FABP-1-L та результатами лабораторно-інструментального обстеження пацієнтів із ХГВ та ХГС визначені множинні достовірні кореляційні зв'язки середньої сили, які мають діагностичну та прогностичну цінність.

Шляхом математичного моделювання та регресійного аналізу, отримані дані були інтегровані у дві прогностичні моделі, які дають змогу прогнозувати виникнення фіброзних змін печінки >F1 ступеня за шкалою Metavir у дітей із ХГВ та ХГС. Незалежними лабораторними регресорами першої моделі (M1) виступили рівні YKL-40 ( $\beta=0,0007212$ ;  $p=0,082977$ ) та FABP-1-L ( $\beta=0,0034135$ ;  $p=0,000877$ ), а операційні характеристики моделі продемонстрували високу аналітичну чутливість (AUC = 0,827; чутливість – 81,00 %, специфічність – 79,5 %, cut-off point – 0,332). Щодо другої моделі (M2), детерміновано інструментальні регресори, а саме: індекс шкали Yasmin Davoudi ( $\beta=0,053442$ ;  $p=0,0711$ ) та індекс розподілу ехосигналу від паренхіми печінки ( $\beta=0,046395$ ;  $p=1,45e-09$ ). Аналітичні характеристики продемонстрували високу цінність та клінічну значущість даної моделі (AUC = 0,913; чутливість – 85,7 %, специфічність – 84,6 %, cut-off point – 0,118).

Отже, наведені факти засвідчують про достатньо високий рівень аналітичної чутливості нових лабораторних маркерів фіброзу печінки, а саме: хрящового глікопротеїну (gp39; YKL-40), білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), а також інструментальних параметрів (індексу шкали Yasmin Davoudi (2015), індекс розподілу ехосигналу від паренхіми печінки), що дають змогу інтегрувати досліджувані показники у прогностичні моделі ранніх

фіброзних змін паренхіми печінки в дітей із ХГВ та ХГС, що може бути підставою для рекомендацій даних діагностичних методик для подальшої оптимізації адаптованих принципів динамічного спостереження за пацієнтами з ХГВ та ХГС на різних рівнях надання медичної допомоги.

## ВИСНОВКИ

1. ХГВ характеризувався первинно-хронічним перебігом без жовтяниці, з переважанням дикого штаму вірусу (63,3 %), HBeAg-позитивної інфекції (63,3 %), на тлі онкопатології (63,3 %), низьким вірусним навантаженням (53,3 %). Клінічна симптоматика ХГВ асоціювалась із вираженим диспепсичним синдромом у вигляді змін характеру випорожнень (56,66 %), важкості після прийому їжі (56,66 %); збільшенням печінки (46,67 %); в третини хворих мали місце симптоми астеновегетативного синдрому. ХГС характеризувався наявністю 1b генотипу (93,3 %), низьким вірусним навантаженням (60,0 %), наявністю онкопатології у (63,3 %) хворих. У пацієнтів із ХГС прояви диспепсичного (зміна характеру випорожнень – 43,3 %, постпрандіальні симптоми – 36,67 %), абдомінального, астено-вегетативного синдромів та збільшення печінки (36,67 %). Клінічна симптоматика, як ХГВ, так і ХГС, зростала із прогресуванням ступеня фіброзних змін паренхіми печінки.

Показники ступеня тривоги серед дітей із ХГВ із ХГС були достовірно вищими, аніж у практично здорових респондентів ( $p < 0,001$ ). Індекс шкали НАМА у дітей із та ХГВ ( $R = 0,88$ ;  $p < 0,001$ ) та ХГС ( $R = 0,85$ ;  $p < 0,001$ ) достовірно корелював зі збільшенням ступеня фіброзу печінки за шкалою Metavir ( $p < 0,001$ ).

2. Параметри цитолітичного синдрому були достовірно вищими в пацієнтів основної групи, аніж у дітей групи контролю ( $p < 0,001$ ). Разом з тим, активність трансаміназ достовірно корелювала із прогресуванням фіброзних змін паренхіми печінки як у хворих із ХГВ ( $R_{ALT-Fibrosis} = 0,62$ ;  $p < 0,001$ ;  $R_{AST-Fibrosis} = 0,53$ ;  $p = 0,003$ ), так й у дітей із ХГС ( $R_{ALT-fibrosis} = 0,81$ ,  $p < 0,001$ ;  $R_{AST-fibrosis} = 0,79$ ,  $p < 0,001$ ). Активність ЛФ як лабораторного маркеру холестатичного синдрому, була достовірно вищою серед дітей із ХГВ (у 2,62 раза) та ХГС (у 2,5 раза), порівняно з групою контролю ( $p < 0,001$ ). Рівні ГГТ, ЛФ, загального білірубіну та його

фракцій достовірно корелювали з прогресуванням ступеня фіброзної активності паренхіми печінки у дітей як із ХГВ, так і ХГС.

3. Рівні YKL-40, Arg-1, FABP-1-L серед дітей основної групи були достовірно вищими в 1,54 раза, 1,37 раза, 1,34 раза, відповідно, ніж у дітей групи контролю ( $p < 0,001$ ). Серед дітей основної групи рівень YKL-40 у дівчаток був у 1,02 раза менший, аніж у хлопчиків; рівень FABP-1-L – у 1,338 раза, Arg-1 – 1,01 раза, що підкреслює антифіброгенну роль естрогенів та їх вплив на метаболічний та функціональний стан ЕЦМ.

4. У процесі стратифікації ультразвукових характеристик органів черевної порожнини в дітей основної та групи контролю за шкалою Yasmin Davoudi (2015), встановлено, що зі зростанням ступеню фіброзних змін у тканині печінки відмічається достовірне збільшення параметричних характеристик представленої шкали ( $R = 0,74$ ;  $p < 0,001$ ). Детерміновано закономірність збільшення індексу розподілу ехосигналу від тканини печінки ( $R = 0,92$ ;  $p < 0,001$ ) зі збільшенням ступеня фіброзу печінки в обстежених пацієнтів основної групи, що підтверджує прогностичну роль даного параметра.

У пацієнтів із ХГВ та ХГС встановлено достовірне зниження показників кровотоку в систолічну фазу в системі *v. portae* (VqS) ( $F = 346,5$ ;  $p < 0,001$ ), у діастолічну фазу (VqD) ( $F = 188,03$ ;  $p < 0,001$ ), а також індексу резистентності (RI) ( $F = 8,13$ ;  $p < 0,001$ ) зі збільшенням показників фіброзних змін тканини печінки; достовірне зниження показників кровотоку в діастолічну фазу в *a. hepatica communis* (VqD) ( $F = 35,6$ ;  $p < 0,001$ ), а також збільшення індексу резистентності (RI) ( $F = 306,21$ ;  $p < 0,001$ ); достовірне зниження показників у систолічну фазу кровотоку в *v. lienalis* (VqS) ( $F = 55,17$ ;  $p < 0,001$ ), діастолічну фазу кровотоку (VqD) ( $F = 3,17$ ;  $p = 0,014$ ), а також збільшення індексу резистентності (RI) ( $F = 15,76$ ;  $p < 0,001$ ).

5. Серед дітей із ХГВ та ХГС рівень хрящового протеїну (gp39) ( $R = 0,43$ ;  $p = 0,001$ ), так і рівень FABP-1-L ( $R = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ) достовірно зростав із

прогресуванням фіброзних змін печінки, що підтверджено виявленням достовірних прямих кореляційних зв'язків середньої сили. При цьому, рівень Arg-1 достовірно знижувався ( $R=-0,37$ ;  $p=0,003$ ).

6. У дітей із ХГВ та ХГС встановлено граничні діагностичні рівні маркерів фіброгенезу: FABP-1-L (AUC=0,817; Specificity – 94,9 %, Sensitivity – 66,7 %, cut-off = 238,93 pg/ml), YKL-40 (AUC=0,728; Specificity – 59,0 %, Sensitivity – 81,0 %, cut-off = 575,97 pg/ml), інтегральний параметр шкали Yasmin Davoudi (2015) (AUC=0,942; Sensitivity – 85,7 %; Specificity – 87,2 %, cut-off = 3 Од.), індекс розподілу ехосигналу від паренхіми печінки (AUC=0,984; Sensitivity – 90,5 %; Specificity – 100,0 %, cut-off = 93,6 U), які продемонстрували високу аналітичну чутливість у пацієнтів із фіброзом печінки >F1 за шкалою Metavir.

7. Встановлено, що незалежними регресорами для математичних моделей прогнозування фіброзу печінки є: рівні YKL-40 ( $\beta=0,0007212$ ;  $p=0,082977$ ) та FABP-1-L ( $\beta=0,0034135$ ;  $p=0,000877$ ), а також індекс шкали Yasmin Davoudi ( $\beta=0,053442$ ;  $p=0,0711$ ) й індекс розподілу ехосигналу від паренхіми печінки ( $\beta=0,046395$ ;  $p=1,45e-09$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою ранньої діагностики фіброзних змін печінки >F1 лікарям інфекціоністам дитячим та педіатрам варто враховувати рівні нових маркерів фіброгенезу – білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), хрящового глікопротеїну (gp39; YKL-40) як таких, що показали високі показники аналітичної чутливості в операційному ROC-аналізі. У разі виявлення в дітей із ХГВ та ХГС рівня YKL-40 вище 575,97 pg/ml (AUC=0,728; специфічність – 59,0 %, чутливість – 81,0 %) та рівня FABP-1-L понад 238,93 pg/ml (AUC=0,817; специфічність – 94,9 %, чутливість – 66,7%) встановлена висока ймовірність детекції фіброзних змін печінки >F1 за шкалою Metavir.
2. За результатами ультразвукового обстеження органів черевної порожнини та обчислення результату шкали Yasmin Davoudi (2015) у дітей із ХГВ та ХГС >3 Од. (AUC=0,942; специфічність – 87,2 %, чутливість – 85,7 %) визначено високу ймовірність та аналітичну чутливість наявності ступеня фіброзних змін печінки >F1 за шкалою Metavir.
3. З метою прогнозування виникнення фіброзних змін печінки на рівні >F1 за шкалою Metavir у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С слід використовувати представлені моделі лінійної регресії з використанням рівнів YKL-40, FABP-1-L (*модель 1, M1*) та величини індексу шкали Yasmin Davoudi (2015) й індексу розподілу ехосигналу від паренхіми печінки (Histogram Index, Liver) (*модель 2, M2*), які дозволяють з високою специфічністю та чутливістю прогнозувати виникнення фіброзних змін при перевищенні значень рівнянь  $M_1$  та  $M_2$  величини точки *cut-off*, яка визначена для кожної моделі окремо.

**Модель 1 ( $M_1$ ):**

$$M_1 = -0,7366981 + 0,0034135 * X_1 + 0,0007212 * X_2, \text{ де}$$

**X1** – рівень FABP-1-L (pg/ml);

**X2** – рівень YKL-40 (pg/ml).

**Cut-off – 0,332.**

**Модель 2 (M<sub>2</sub>):**

$$M_2 = -3,900312 + 0,053442 * X_1 + 0,046395 * X_2, \text{ де}$$

**X<sub>1</sub>** – величина індексу згідно з шкалою Yasmin Davoudi (2015) (Од.);

**X<sub>2</sub>** – величина індексу розподілу ехосигналу від паренхіми печінки (індекс гістограми) (U).

**Cut-off – 0,118.**

**4.** Для дітей віком від 6 років, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С, під час взяття на динамічне спостереження в лікувально-профілактичних закладах варто проводити визначення ступеня тривоги методом використання шкали тривоги Гамільтона (НАМА) з метою визначення інтегрального показника індексу якості життя пацієнтів.



**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Berezenko, V. S., & Tsar'ova, O. V. (2016). Characteristics of liver fibrosis in children with chronic viral hepatitis with separate direct and indirect markers. *Вісник морфології*, 22(1), 113-117.
2. Kryuchko, T. O., & Negin, I. M. (2012). Modern aspects of diagnosis and therapy of chronic viral hepatitis in viral etiology in children. *Дитячий лікар*, (8), 29-33.
3. Lampertico, P., Agarwal, K., Berg, T., Buti, M., Janssen, H. L., Papatheodoridis, G., ... & Tacke, F. (2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*, 67(2), 370-398
4. Yapali, S., Talaat, N., & Lok, A. S. (2014). Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 12(1), 16-26
5. Indolfi, G., Easterbrook, P., Dusheiko, G., El-Sayed, M. H., Jonas, M. M., Thorne, C., ... & Penazzato, M. (2019). Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *The lancet Gastroenterology & hepatology*, 4(6), 477-487
6. Modin, L., Arshad, A., Wilkes, B., Benselin, J., Lloyd, C., Irving, W. L., & Kelly, D. A. (2019). Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. *Journal of hepatology*, 70(3), 371-378
7. Sun, Y., Wu, X., Zhou, J., Meng, T., Wang, B., Chen, S., ... & You, H. (2020). Persistent low level of hepatitis B virus promotes fibrosis progression during therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(11), 2582-2591.
8. Franco, S., Buccione, D., Tural, C., & Martinez, M. A. (2021). Circulating microRNA signatures that predict liver fibrosis progression in patients with HIV-1/hepatitis C virus coinfections. *Aids*, 35(9), 1355-1363
9. Morales-Arreaez, D., Nieto Bujalance, Y., Diaz-Flores, F., de Vera, A., Jiménez, A., Garcia Dopico, J. A., ... & Hernández-Guerra, M. (2020). Risk of liver fibrosis

- progression in patients with suboptimal diagnosis of hepatitis C virus infection. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 32(4), 528-534.
10. Chen, J., Yu, S., Lang, Z., Jin, Y., Zhou, G., Tao, Q., ... & Zheng, J. (2023). Development and validation of a potential biomarker to improve the assessment of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Medical Virology*, 95(1), e28239.
  11. Jiménez-Sousa, M. Á., Gómez-Moreno, A. Z., Pineda-Tenor, D., Sánchez-Ruano, J. J., Fernández-Rodríguez, A., Artaza-Varasa, T., ... & Resino, S. (2018). PNPLA3 rs738409 polymorphism is associated with liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C: A repeated measures study. *Journal of Clinical Virology*, 103, 71-74.
  12. Parola, M., & Pinzani, M. (2019). Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Molecular aspects of medicine*, 65, 37-55.
  13. Roehlen, N., Crouchet, E., & Baumert, T. F. (2020). Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives. *Cells*, 9(4), 875
  14. Syzova, L. M., Koval, L. T., Bodnar, V. A., Kaydashev, I. P., & Izyumska, O. M. (2019). Prediction of hepatic fibrosis progression rate in chronic hepatitis c on the basis of clinical and genetic signs. *Мир медицины и биологии*, 15(4 (70)), 151-155.
  15. Khelemendyk, A., Riabokon, E., & Riabokon, Y. (2021). Features of the relationship between immunological parameters, level of viral load and severity of morphological changes in the liver according to non-invasive tests in hbeag--negative patients with chronic hepatitis B. *Georgian Medical News*, (319), 76-81.
  16. Хелемендик, А. Б., Рябокoнь, О. В., Рябокoнь, Ю. Ю., & Калашник, К. В. (2021). Relationships between HBeAg status of patients with chronic hepatitis B and changes in serum TNF- $\alpha$ , viral load and severity of morphological changes in the liver according to non-invasive tests. *Патологія*, 18(1), 80-85

17. Царьова ОВ. Клініко-діагностичні критерії прогресування хронічних вірусних гепатитів В та С у дітей [дисертація]. Київ: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»; 2017. 183 с.
18. Nezgoda, I. I., & Demchyshyn, Y. M. (2023). Patterns of liver injury and anxiety degree in pediatric patients with chronic viral hepatitis B and C as predictors of liver fibrosis prognosis. *Вісник проблем біології і медицини*, (3 (170)), 439-444. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-3-170-439-443
19. Пура, L., Lysytsia, Y., Svistilnik, R., Rimsha, S., & Kernychnyi, V. (2020). Depression in the structure of somatoform disorders in children, its significance, the role of serotonin and tryptophane in the emergence of these disorders. *Georgian medical news*, (303), 142-148.
20. Клінічні маски соматоформних розладів шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи у дітей, асоційованих з афективними станами / Ю. М. Лисиця, Л. М. Булат, Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, А. В. Філик // *Вісник Вінницького національного університету*. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 439–447
21. Anxiety and its significance in the structure of somatoform disorders in children and the role of serotonin and tryptophan in their nascence / L. V. Пура, Yu. N. Lysytsia, R. V. Svistilnik, L. M. Bulat // *Світ медицини та біології*. – 2020. – № 1 (71). – С. 94–99. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-1-71-94-99
22. Younesi, S., & Parsian, H. (2019). Diagnostic accuracy of glycoproteins in the assessment of liver fibrosis: a comparison between laminin, fibronectin, and hyaluronic acid. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(6), 524.
23. Joshita, S., Ichikawa, Y., Umemura, T., Usami, Y., Sugiura, A., Shibata, S., ... & Tanaka, E. (2018). Serum autotaxin is a useful liver fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology Research*, 48(4), 275-285.
24. Yan, L., Deng, Y., Zhou, J., Zhao, H., Wang, G., & China HepB-Related Fibrosis Assessment Research Group Da-Zhi Zhang Shi-Bin Xie Xu-Qing Zhang Qing Xie Jun Cheng Weifeng Liang Fanping Meng Lang Bai Jun Li. (2018). Serum YKL-40 as a

biomarker for liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with normal and mildly elevated ALT. *Infection*, 46, 385-393

25. Mohamed, S. A. A., & Eldowik, Y. M. (2022). The role of glypican 3, arginase 1, and CD34 in differentiation between benign and malignant primary hepatic lesions. *Al-Azhar Assiut Medical Journal*, 20(3), 239-244.

26. Moudi, B., Mahmoudzadeh-Sagheb, H., & Heidari, Z. (2020). Hepatocyte paraffin 1 and arginase-1 are effective panel of markers in HBV-related HCC diagnosis in fine-needle aspiration specimens. *BMC Research Notes*, 13, 1-6

27. Staufer, K., Halilbasic, E., Spindelboeck, W., Eilenberg, M., Prager, G., Stadlbauer, V., ... & Stauber, R. E. (2019). Evaluation and comparison of six noninvasive tests for prediction of significant or advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *United European gastroenterology journal*, 7(8), 1113-1123

28. Dong, M., Wu, J., Yu, X., Li, J., Yang, S., Qi, X., ... & Zhang, J. (2018). Validation and comparison of seventeen noninvasive models for evaluating liver fibrosis in Chinese hepatitis B patients. *Liver International*, 38(9), 1562-1570.

29. Sterling, R. K., King, W. C., Wahed, A. S., Kleiner, D. E., Khalili, M., Sulkowski, M., ... & HIV-HBV Cohort Study of the Hepatitis B Research Network. (2020). Evaluating noninvasive markers to identify advanced fibrosis by liver biopsy in HBV/HIV co-infected adults. *Hepatology*, 71(2), 411-421.

30. Yang, L., Li, J., Ma, L., Xiang, H., He, D., Lu, C., ... & Chen, S. (2020). Noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B carriers with sound touch elastography: study of surgical pathology specimens. *Expert review of medical devices*, 17(8), 845-853

31. Bevz, T. I., Martynyuk, G. A., Livshits, L. A., & Demchyshyn, Y. M. (2020). Laboratory-biochemical features of the course of chronic hepatitis C with polymorphism rs11536889+ 3725G/C of TLR-4 gene. *Journal of Education, Health and Sport*, 10(4), 254-261.

32. Koval, T. I., Syzova, L. M., Dubynska, H. M., Pryimenko, N. O., Rudenko, S. S., Marchenko, O. H., & Shlykova, O. A. (2018). TLR4 and TLR7 genetic polymorphism in patients with HIV/HCV-coinfection: prevalence and gender-related features.
33. Berezenko, V. S., Tsaryova, O. V., & Dyba, M. B. (2016). Особливості прогресування хронічного вірусного гепатиту С у дітей із різними варіантами поліморфізму гена ІЛ-28В. *Современная педиатрия*, (1 (73)), 120-126
34. Сінгх Ш. Рання діагностика та лікування фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит В в ремісії лімфобласного лейкозу [дисертація]. Вінниця; 2018. 171 с.
35. Sande, J. A., Verjee, S., Vinayak, S., Amersi, F., & Ghesani, M. (2017). Ultrasound shear wave elastography and liver fibrosis: A Prospective Multicenter Study. *World journal of hepatology*, 9(1), 38.
36. Davoudi, Y., Layegh, P., Sima, H., Tatari, S., & Faghani, R. (2015). Diagnostic value of conventional and doppler ultrasound findings in liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *Journal of Medical Ultrasound*, 23(3), 123-128.
37. Brouard C, Saboni L, Gautier A, Chevaliez S, Rahib D, Richard JB, Barin F, Larsen C, Sommen C, Pillonel J, Delarocque-Astagneau E, Lydié N, Lot F; 2016 Health Barometer Group. HCV and HBV prevalence based on home blood self-sampling and screening history in the general population in 2016: contribution to the new French screening strategy. *BMC Infect Dis*. 2019 Oct 28;19(1):896. doi: 10.1186/s12879-019-4493-2. PMID: 31660879; PMCID: PMC6819439.
38. Kisseleva, T., & Brenner, D. (2021). Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(3), 151-166.
39. Seki E, Brenner DA. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015 Jul;22(7):512-8. doi: 10.1002/jhbp.245. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25869468; PMCID: PMC4668270.

40. Попович, О. О., Мороз, Л. В., Авдосьєв, Ю. В., Чабанов, Ф. А., & Войналович, О. О. (2021). Вроджений фіброз печінки (клінічний випадок). *Запорізький медичний журнал*, 23(6), 882-888.
41. Я.М. Демчишин. Фіброз печінки у дітей різної етіології: можливості ранньої діагностики. *Тематична школа: «Сучасні аспекти менеджменту важливих інфекційних хвороб дитячого віку»* (26 січня 2021 року, м.Вінниця) (усна доповідь).
42. Acharya, P., Chouhan, K., Weiskirchen, S., & Weiskirchen, R. (2021). Cellular mechanisms of liver fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 671640.
43. Демчишин, Я. (2021). Роль ядерних транскрипційних факторів, гомоцистеїну, про-та антиоксидантних систем у формуванні фіброзу печінки інфекційного генезу у дітей: огляд літератури. *Збірник наукових праць SCIENTIA*. URL: <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/scientia/article/view/10530>
44. Dewidar B, Meyer C, Dooley S, Meindl-Beinker AN. TGF- $\beta$  in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019. *Cells*. 2019 Nov 11;8(11):1419. doi: 10.3390/cells8111419. PMID: 31718044; PMCID: PMC6912224.
45. Fabregat I, Caballero-Díaz D. Transforming Growth Factor- $\beta$ -Induced Cell Plasticity in Liver Fibrosis and Hepatocarcinogenesis. *Front Oncol*. 2018 Sep 10;8:357. doi: 10.3389/fonc.2018.00357. PMID: 30250825; PMCID: PMC6139328.
46. Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017 Nov 1;121:27-42. doi: 10.1016/j.addr.2017.05.007. Epub 2017 May 12. PMID: 28506744; PMCID: PMC5682243.
47. Suflețel RT, Melincovici CS, Gheban BA, Toader Z, Mișu CM. Hepatic stellate cells - from past till present: morphology, human markers, human cell lines, behavior in normal and liver pathology. *Rom J Morphol Embryol*. 2020 Jul-Sep;61(3):615-642. doi: 10.47162/RJME.61.3.01. PMID: 33817704; PMCID: PMC8112759.

48. Koval, T. I., Syzova, L. M., Pryimenko, N. O., Sydorenko, A. H., Kulish, M. V., Ilchenko, V. I., & Lymarenko, N. P. (2022). The role of TLR-4 gene in the functioning of the natural human immune system and the immunopathogenesis of chronic hepatitis C (literature review). *Medicni Perspektivi*, 27(4), 43.
49. Syzova, L. M., Koval, T. I., Ilchenko, V. I., Zviaholska, I. M., & Iziumska, O. M. (2020). The impact of Toll-like receptors on the immune system functioning and on the immunopathogenesis of chronic hepatitis C: a modern view (literature review). URL: [http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/12780/1/17\\_077-20\\_Syzova\\_KovalL\\_et\\_all.pdf](http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/12780/1/17_077-20_Syzova_KovalL_et_all.pdf)
50. Syzova, L. M., Koval, T. I., Kotsiubailo, L. P., & Marchenko, O. H. (2019). Tlr7 gene effect on hepatic fibrosis progression rate in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Запорожский медицинский журнал*, 21(3), 328-333.
51. Wree, A., & Marra, F. (2016). The inflammasome in liver disease. *Journal of hepatology*, 65(5), 1055-1056.
52. Soysa, R., Wu, X., & Crispe, I. N. (2017). Dendritic cells in hepatitis and liver transplantation. *Liver Transplantation*, 23(11), 1433-1439.
53. Mooli RGR, Mukhi D, Ramakrishnan SK. Oxidative Stress and Redox Signaling in the Pathophysiology of Liver Diseases. *Compr Physiol*. 2022 Mar 29;12(2):3167-3192. doi: 10.1002/cphy.c200021. PMID: 35578969; PMCID: PMC10074426.
54. Moroz, L., Dudnyk, V., Zaichko, N., & Soni, S. (2019). Predictive value of serum IL-17a and IP-10 for evaluation of liver fibrosis progression in patients with HBV/HIV co-infection. *Georgian Medical News*, (290), 73-77
55. Ballestri, S., Mantovani, A., Di Girolamo, M., Baldelli, E., Capitelli, M., & Lonardo, A. (2023). Liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease patients: Noninvasive evaluation and correlation with cardiovascular disease and mortality. *Metab. Target Organ Damage*, 3(1), 1.

56. Я.М. Демчишин. Фіброз печінки у дітей: від причин до діагностики. *Фахова школа: «High Pharmacotherapy Pediatric School»* (16-17 липня 2021 року, м. Вінниця) (усна доповідь).
57. Я.М. Демчишин. Аутозапальні синдроми у дітей: погляд дитячого інфекціоніста. *Фахова школа: «Інфекційні хвороби дитячого віку у період пандемії COVID-19: мультидисциплінарний підхід»* (11 грудня 2021 року, м. Вінниця) (усна доповідь).
58. Я.М. Демчишин. Сучасний погляд на медикаментозне ураження печінки: від етіології до діагностики. *Фахова школа: «Особливості перебігу та менеджменту інфекційної патології у дітей: міждисциплінарний підхід»* (8 квітня 2023 року, м. Вінниця) (усна доповідь).
59. Zou LL, Li JR, Li H, Tan JL, Wang MX, Liu NN, Gao RM, Yan HY, Wang XK, Dong B, Li YH, Peng ZG. TGF- $\beta$  isoforms inhibit hepatitis C virus propagation in transforming growth factor beta/SMAD protein signalling pathway dependent and independent manners. *J Cell Mol Med.* 2021 Apr;25(7):3498-3510. doi: 10.1111/jcmm.16432. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33682288; PMCID: PMC8034461.
60. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, Coffman TM, Kawai T, Rizzo V, Scalia R, Eguchi S. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 2018 Jul 1;98(3):1627-1738. doi: 10.1152/physrev.00038.2017. PMID: 29873596; PMCID: PMC6335102.
61. Buechler C, Haberl EM, Rein-Fischboeck L, Aslanidis C. Adipokines in Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun 29;18(7):1392. doi: 10.3390/ijms18071392. PMID: 28661458; PMCID: PMC5535885.
62. Elpek GO. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J Gastroenterol* 2014; 20(23): 7260-7276 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i23/7260.htm>; DOI:<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7260>



63. Mao Y, Zhang S, Yu F, Li H, Guo C, Fan X. Ghrelin Attenuates Liver Fibrosis through Regulation of TGF- $\beta$ 1 Expression and Autophagy. *Int J Mol Sci*. 2015 Sep 10;16(9):21911-30. doi: 10.3390/ijms160921911. PMID: 26378522; PMCID: PMC4613288.
64. Huang E, Peng N, Xiao F, Hu D, Wang X, Lu L. The Roles of Immune Cells in the Pathogenesis of Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 22;21(15):5203. doi: 10.3390/ijms21155203. PMID: 32708044; PMCID: PMC7432671.
65. Latanova A, Starodubova E, Karpov V. *Flaviviridae* Nonstructural Proteins: The Role in Molecular Mechanisms of Triggering Inflammation. *Viruses*. 2022 Aug 18;14(8):1808. doi: 10.3390/v14081808. PMID: 36016430; PMCID: PMC9414172.
66. Mehta KJ, Farnaud SJ, Sharp PA. Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects. *World J Gastroenterol*. 2019 Feb 7;25(5):521-538. doi: 10.3748/wjg.v25.i5.521. PMID: 30774269; PMCID: PMC6371002.
67. Zhang Y, Li Y, Mu T, Tong N, Cheng P. Hepatic stellate cells specific liposomes with the Toll-like receptor 4 shRNA attenuates liver fibrosis. *J Cell Mol Med*. 2021 Jan;25(2):1299-1313. doi: 10.1111/jcmm.16209. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33336563; PMCID: PMC7812270.
68. Bevz, T. I., Kyrychenko, D. F., & Martynyuk, G. A. (2019). The value of polymorphism+ 3725G/C TLR4 gene as a marker of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Education, Health and Sport*, 9(10), 328-336.
69. Kucherenko, A. M., Moroz, L. V., Bevz, T. I., Bulavenko, V. I., Antypkin, Y. G., Berezenko, V. S., ... & Livshits, L. A. (2019). Investigation of rs11536889+ 3725G/C polymorphism of the TLR4 gene in patients with autoimmune and chronic viral hepatitis C. *Cytology and Genetics*, 53, 300-306.
70. Kalashnyk, K. V., Riabokon, Y. Y., & Riabokon, O. V. (2019). Взаємозв'язки імунологічних порушень із поліморфізмом гена інтерлейкіну-6 та їхня роль у формуванні HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії. *Патологія*, (1).

71. D'souza S, Lau KC, Coffin CS, Patel TR. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2020 Oct 14;26(38):5759-5783. doi: 10.3748/wjg.v26.i38.5759. PMID: 33132633; PMCID: PMC7579760.
72. Веницька, Г. В., Рябокони, О. В., Рябокони, Ю. Ю., & Щербина, Р. О. (2023). Diagnostic values of MMP-9 and TGF-1 $\beta$  in assessing the severity of liver fibrosis and the rate of its progression in patients with chronic hepatitis C GT 1 infection. *Запорізький медичний журнал*, 25(4), 326-332
73. Zhang, M., Wu, Z., Salas, S. S., Aguilar, M. M., Trillos-Almanza, M. C., Buist-Homan, M., & Moshage, H. (2023). Arginase 1 expression is increased during hepatic stellate cell activation and facilitates collagen synthesis. *Journal of Cellular Biochemistry*.
74. Sokolova, L. K., Pushkarev, V. M., & Tronko, M. D. (2019). L-аргінін у нормі та патології. *Ендокринологія | Endocrinology*, 24(4), 373-385.
75. Zhang, Y., Hua, L., Lin, C., Yuan, M., Xu, W., Raj D, A., ... & Zheng, H. (2022). Pien-Tze-Huang alleviates CCl4-induced liver fibrosis through the inhibition of HSC autophagy and the TGF- $\beta$ 1/Smad2 pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 937484.
76. Gao, H., Jin, Z., Bandyopadhyay, G., Wang, G., Zhang, D., e Rocha, K. C., ... & Ying, W. (2022). Aberrant iron distribution via hepatocyte-stellate cell axis drives liver lipogenesis and fibrosis. *Cell metabolism*, 34(8), 1201-1213.
77. Zhang X, Zeng Y, Zhao L, Xu Q, Miao D, Yu F. Targeting Hepatic Stellate Cell Death to Reverse Hepatic Fibrosis. *Curr Drug Targets*. 2023 Mar 30. doi: 10.2174/1389450124666230330135834. Epub ahead of print. PMID: 36999702.
78. Caldwell RW, Rodriguez PC, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RB. Arginase: A Multifaceted Enzyme Important in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2018 Apr 1;98(2):641-665. doi: 10.1152/physrev.00037.2016. PMID: 29412048; PMCID: PMC5966718.

79. Zhang, M., & Zhang, S. (2020). T cells in fibrosis and fibrotic diseases. *Frontiers in immunology*, *11*, 1142.
80. Van Herck, M. A., Weyler, J., Kwanten, W. J., Dirinck, E. L., De Winter, B. Y., Francque, S. M., & Vonghia, L. (2019). The differential roles of T cells in non-alcoholic fatty liver disease and obesity. *Frontiers in immunology*, *10*, 82.
81. Iannacone, M., & Guidotti, L. G. (2022). Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Nature Reviews Immunology*, *22*(1), 19-32.
82. Nezgoda, I. I., Havryliuk, A. O., Onofriichuk, O. S., Demchyshyn, Y. M., Haborets, Y. V., Rosha, L. G., & Poprotska, S. M. (2021). Clinical-morphological features of liver changes in children with mono-and mixed-associated types of infectious mononucleosis. *World of Medicine and Biology*, *17*(77), 137-142.
83. Goldner, D., & Lavine, J. E. (2020). Nonalcoholic fatty liver disease in children: unique considerations and challenges. *Gastroenterology*, *158*(7), 1967-1983.
84. Karlsen, T. H., Sheron, N., Zelber-Sagi, S., Carrieri, P., Dusheiko, G., Bugianesi, E., ... & Manns, M. P. (2022). The EASL–Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *The Lancet*, *399*(10319), 61-116.
85. Wilkins, T., Sams, R., & Carpenter, M. (2019). Hepatitis B: screening, prevention, diagnosis, and treatment. *American family physician*, *99*(5), 314-323.
86. Berezenko, V. S., Mykhailiuk, H. Z., Dyba, M. B., Tkalik, O. M., Krat, V. V., & Krechko, Y. V. (2021). Забезпеченість вітаміном D дітей з хронічним вірусним гепатитом B. *Modern Pediatrics. Ukraine*, (5 (117)), 23-28.
87. Ibrahim, I. M., Haikal, A., Ali, K. M., AlSayed, M. A. L., & Barakat, T. E. (2021). Cognitive impairment in children with chronic Hepatitis C Virus: Case control study. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, *26*(2), 381-392.
88. World Health Organization. (2021). Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341652/9789240028395-eng.pdf>

89. Lim, J. K., Nguyen, M. H., Kim, W. R., Gish, R., Perumalswami, P., & Jacobson, I. M. (2020). Prevalence of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 115(9), 1429-1438.
90. Криничко Л.Р. Оцінка сучасного стану здоров'я населення України. Економіка, управління та адміністрування. 2020. №4 (94). С.142–149.
91. Березенко, В. С., & Царьова, О. В. (2015). Особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту в дітей. *Здоров'є ребенка*, (6), 63-67.
92. Coppola, N., Alessio, L., Onorato, L., Sagnelli, C., Macera, M., Sagnelli, E., & Pisaturo, M. (2019). Epidemiology and management of hepatitis C virus infections in immigrant populations. *Infectious Diseases of Poverty*, 8(02), 13-22.
93. Шадрін, О. Г., Чернега, Н. Ф., Дюкарева, С. В., Басараба, Н. М., & Могильний, О. І. (2014). Клініко-параклінічні особливості перебігу гепатитів ВІС у дітей раннього віку з перинатальним інфікуванням. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, (4, № 2), 96-100.
94. Яковенко, Н. О., Зак, М. Ю., Жук, С. В., & Нужна, О. К. (2019). Особливості перебігу вірусного гепатиту С у дітей. *Український журнал медицини, біології та спорту*, (4, № 2), 51-58.
95. Berezenko, V. S., & Tsaryova, O. V. (2015). Клініко-параклінічні аспекти перебігу хронічного вірусного гепатиту С у дитячому віці. *Перинатологія и педиатрия*, (2 (62)).
96. Pattyn, J., Hendrickx, G., Vorsters, A., & Van Damme, P. (2021). Hepatitis B vaccines. *The Journal of infectious diseases*, 224(Supplement\_4), S343-S351.
97. Незгода, І., & Демчишин, Я. (2023). Клініко-лабораторні особливості перебігу хронічних вірусних гепатитів В та С у дітей Подільського регіону: можливості сучасного моніторингу. *Клінічна та профілактична медицина*, 3(25), 81-86. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(25\).2023.11](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(25).2023.11)

98. Block, T. M., Alter, H. J., London, W. T., & Bray, M. (2016). A historical perspective on the discovery and elucidation of the hepatitis B virus. *Antiviral research, 131*, 109-123.
99. Lingala, S., & Ghany, M. G. (2015). Natural history of hepatitis C. *Gastroenterology Clinics, 44*(4), 717-734.
100. Mazur, O. H., et al. "Alpha-fetoprotein as a biochemical diagnostic and prognostic marker for prolonged jaundice in newborns." *The Ukrainian Biochemical Journal* 91.5 (2019): 63-69.
101. Anwar, F., Khan, M., Salman, M., Ahmad, S., Ullah, F., Khan, J., ... & Abbas, M. (2021). Seroprevalence of hepatitis B virus in human population of district Buner Khyber Pakhtunkhwa Pakistan. *Clinical Epidemiology and Global Health, 10*, 100688.
102. Squires JE, Balistreri WF. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Hepatology*. 2017 Mar 23;1(2):87-98. doi: 10.1002/hep4.1028. PMID: 29404447; PMCID: PMC5721428.
103. Ilyasovna, I. F., & Gafurovna, A. F. (2019). Therapy of chronic hepatitis in children with different HBsAg status. *European science review, 2*(1-2), 108-112.
104. Nezgoda, I. I., Moroz, L. V., Singh, S., & Singh, O. O. (2017). Features of clinical course of chronic hepatitis in children with oncological diseases. *Journal of Education, Health and Sport, 7*(4), 880-896.
105. Mason, W. S., Jilbert, A. R., & Litwin, S. (2021). Hepatitis B virus DNA integration and clonal expansion of hepatocytes in the chronically infected liver. *Viruses, 13*(2), 210.
106. Rokicki, M., Sikorska, K., Sulima, M., & Gesing, M. (2022). Reactivation of hepatitis B virus infection in a seafarer: an omitted problem of maritime medicine. *International Maritime Health, 73*(2), 77-82.
107. Nurmatova, N. F. (2023). New correction methods of the intestinal dysbacteriosis in children with chronic hepatitis B with regard to body sensitivity (Doctoral

- dissertation, O'zbekiston, Toshkent). URL: <http://repository.tma.uz/xmlui/handle/1/8774>
108. Patel, A. D., Katz, K., & Gordon, K. B. (2020). Cutaneous manifestations of chronic liver disease. *Clinics in liver disease*, 24(3), 351-360.
109. Mazzaro, C., Quartuccio, L., Adinolfi, L. E., Roccatello, D., Pozzato, G., Nevola, R., ... & Gattei, V. (2021). A review on extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection and the impact of direct-acting antiviral therapy. *Viruses*, 13(11), 2249.
110. Kuna, L., Jakab, J., Smolic, R., Wu, G. Y., & Smolic, M. (2019). HCV extrahepatic manifestations. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 7(2), 172.
111. Protsiuk, T. L., Yablon, O. S., Protsiuk, L. O., Bykovska, O. A., Herasymova, O. V., & Kapitan, T. V. (2019). Features of clinical manifestations of disease and psychological status of adolescents with bronchial asthma of various levels of control and the influence of risk factors. *Wiadomosci Lekarskie*, 72(5 cz 1), 795-801
112. Bedrii, N. M., & Yablon, O. S. (2022). Імплементация адаптованої шкали Гріффітс у вітчизняний педіатричний простір. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, (1 (89)), 17-21
113. Незгода, І. І., & Демчишин, Я. М. (2023). Оцінка ступеня тривожності у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С: діагностичні можливості шкали тривоги Гамільтона та особливості кроскультурної адаптації опитувальника Preschool Anxiety Scale. *Український медичний часопис*, (5 (157)), 1-4. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.157.246498. URL: <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-246498-otsinka-stupenya-trivozhnosti-u-ditej-iz-hronichnimi-virusnimi-gepatitami-v-i-s-diagnostichni-mozhливosti-shkali-trivogi-gamiltona-ta-osoblivosti-kroskulturnoyi-adaptatsiyi-opituvalnika-preschool-anxi>
114. Я.М. Демчишин. Діагностична і прогностична роль тривоги у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С як прояву соматоформного синдрому.

Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки», 25-26 лютого 2022 р., м. Львів, с. 17-19

115. Ekmen, N., Can, G., & Can, H. (2021). Preliminary examination of the relations between disease stage, illness perceptions, coping strategies, and psychological morbidity in chronic hepatitis B and C guided by the Common-Sense Model of Illness. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 33(6), 932-939.

116. Chang, Y., Li, H., Ren, H., Xu, H., & Hu, P. (2019). Misclassification of chronic hepatitis B natural history phase: Insight from new ALT, AST, AKP, and GGT reference intervals in Chinese children. *Clinica Chimica Acta*, 489, 61-67.

117. Youssef, D. M., Abdo, H., Alakhras, A., Adham, T., & Mohamoud, A. H. (2017). Hepatitis C in children with chronic kidney disease: A single-center, Egypt. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 28(1), 102-106.

118. Fujita, K., Oura, K., Yoneyama, H., Shi, T., Takuma, K., Nakahara, M., ... & Masaki, T. (2019). Albumin–bilirubin score indicates liver fibrosis staging and prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Research*, 49(7), 731-742.

119. Chappell, C. A., Hillier, S. L., Crowe, D., Meyn, L. A., Bogen, D. L., & Krans, E. E. (2018). Hepatitis C virus screening among children exposed during pregnancy. *Pediatrics*, 141(6).

120. МОЗ України. (2021). Стандарти медичної допомоги Вірусний гепатит В у дітей. Наказ МОЗ України від 15.01.2021 № 48

121. МОЗ України. (2021). Стандарти медичної допомоги Вірусний гепатит С у дітей. Наказ МОЗ України від 15.01.2021 № 50.

122. Сторожук, І. В., Дудник, В. М., Шаламай, М. О., & Андрікевич, І. І. (2014). Особливості перебігу хронічних гепатитів у дітей з онкогематологічними захворюваннями. *Biomedical and biosocial anthropology*, (23), 210.

123. Фадєєнко, Г. Д., & Нікіфорова, Я. В. (2023). Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасні можливості діагностики на різних стадіях захворювання та наукові розробки у лікуванні. Огляд. *Сучасна гастроентерологія*, (1), 39-54.
124. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Татарчук, О. М., & Петішко, О. П. (2022). Покращення верифікації фіброзу печінки за допомогою нових малоінвазивних маркерів у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *Медичні перспективи (Medical perspectives)*, (4), 100-114.
125. Cardoso, A. C., Figueiredo-Mendes, C., Villela-Nogueira, C. A., & Marcellin, P. (2022). Staging Fibrosis in Chronic Viral Hepatitis. *Viruses*, 14(4), 660.
126. Lim, T. S., & Kim, J. K. (2020). Is liver biopsy still useful in the era of non-invasive tests?. *Clinical and Molecular Hepatology*, 26(3), 302.
127. Arjmand, A., Tsipouras, M. G., Tzallas, A. T., Forlano, R., Manousou, P., & Giannakeas, N. (2020). Quantification of liver fibrosis—A comparative study. *Applied Sciences*, 10(2), 447.
128. Huang, D., Lin, T., Wang, S., Cheng, L., Xie, L., Lu, Y., ... & Shi, J. (2019). The liver fibrosis index is superior to the APRI and FIB-4 for predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients in China. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 1-9.
129. Fayed, H. M., Mahmoud, H. S., & Elaiw Mohamed Ali, A. (2020). The utility of retinol-binding protein 4 in predicting liver fibrosis in chronic hepatitis C patients in response to direct-acting antivirals. *Clinical and experimental gastroenterology*, 53-63.
130. Gheorghe, G., Bungău, S., Ceobanu, G., Ilie, M., Bacalbaşa, N., Bratu, O. G., ... & Diaconu, C. C. (2021). The non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Journal of the Formosan Medical Association*, 120(2), 794-803.
131. Metwally, K., Elsabaawy, M., Abdel-Samiee, M., Morad, W., Ehsan, N., & Abdelsameea, E. (2020). FIB-5 versus FIB-4 index for assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B affected patients. *Clinical and experimental hepatology*, 6(4), 335-338.



132. Chrostek, L., Przekop, D., Gruszewska, E., Gudowska-Sawczuk, M., & Cylwik, B. (2019). Noninvasive indirect markers of liver fibrosis in alcoholics. *BioMed Research International*, 2019.
133. Sapmaz, F. P., Büyükturan, G., Sakin, Y. S., Kalkan, İ. H., & Atasoy, P. (2022). How effective are APRI, FIB-4, FIB-5 scores in predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients?. *Medicine*, 101(36), e30488.
134. Schleiger, A., Salzmann, M., Kramer, P., Danne, F., Schubert, S., Bassir, C., ... & Ovroutski, S. (2020). Severity of Fontan-associated liver disease correlates with Fontan hemodynamics. *Pediatric Cardiology*, 41, 736-746.
135. Wiecek, S., Fabrowicz, P., Wos, H., Kordys-Darmolinska, B., Cebula, M., Gruszczynska, K., & Grzybowska-Chlebowczyk, U. (2022). Assessment of Liver Fibrosis with the Use of Elastography in Paediatric Patients with Diagnosed Cystic Fibrosis. *Disease Markers*, 2022.
136. Abdallah, H. R., Youness, E. R., Bedeir, M. M., Abouelnaga, M. W., Ezzat, W. M., Elhosary, Y., ... & Eladawy, R. (2023). Clinical and diagnostic characteristics of non-alcoholic fatty liver disease among Egyptian children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 15(1), 1-13.
137. Raba, T., Muscinschi, C., & Liubarscaia, S. (2021). Quantification of fibrosis degree and staging of chronic viral hepatitis B, C in children. In *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță* (pp. 384-384).
138. Gressner, O. A., Weiskirchen, R., & Gressner, A. M. (2007). Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests. *Clinica Chimica Acta*, 381(2), 107-113.
139. Chen, Z., Ma, Y., Cai, J., Sun, M., Zeng, L., Wu, F., ... & Hu, M. (2022). Serum biomarkers for liver fibrosis. *Clinica Chimica Acta*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.09.022>

140. Zhang, C., & Zhang, C. (2022). Analysis of current status of quantitative detection of biomarkers for liver fibrosis in Clinical labs in China. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(7), e24490. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.24490>
141. Berezenko, V. S., Dyba, M. B., Mykhailiuk, H. Z., Tkalyk, O. M., Krat, V. V., Korobko, V. F., & Tarasyuk, B. A. (2018). Можливості поєднання неінвазивних методів для оцінки стадії фіброзу печінки у дітей з хронічним гепатитом С. *Сучасна педіатрія*, (6 (94)), 14-21.
142. Бондарук І.Ю. Ефективність противірусної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С з урахуванням маркерів фіброзоутворення [дисертація]. Вінниця; 2019. — 130 с.
143. Nezgoda, I. & Demchyshyn, Y. (2023). Modern diagnostic markers of liver fibrosis in children with chronic viral hepatitis B and C. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*, (2 (11)), 12–17. DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-2-2>.
144. Я.М. Демчишин. Фіброз печінки у дітей: причини та діагностика. *Науково-практична конференція і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Природно-осередкові, емерджентні та ремерджентні інфекції»* (13-14 травня 2021 року, м. Тернопіль) (усна доповідь).
145. Я.М. Демчишин. Роль неінвазивних діагностичних методів у динамічному спостереженні дітей з хронічними вірусними гепатитами В і С. *Науково-практична конференція: «Гострі, хронічні та мікст інфекції: клінічні прояви, сучасна діагностика та лікування дітей та дорослих»* (21-22 травня 2021 року, м. Київ) (усна доповідь).
146. Я.М. Демчишин. Хронічні гепатити В та С у дітей: динамічні спостереження в умовах пандемії COVID-19. *X Всеукраїнський з'їзд інфекціоністів України: «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці»* (6-7 жовтня 2021 року, м. Суми) (усна доповідь).

147. Я.М. Демчишин. Прогностичні діагностичні індекси та сучасні маркери фіброзу печінки у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави», 21-22 січня 2022 р., м. Одеса, с. 42-45.
148. Deng, Y., Li, G., Chang, D., & Su, X. (2020). YKL-40 as a novel biomarker in cardio-metabolic disorders and inflammatory diseases. *Clinica Chimica Acta*, 511, 40-46.
149. Tizaoui, K., Yang, J. W., Lee, K. H., Kim, J. H., Kim, M., Yoon, S., ... & Smith, L. (2022). The role of YKL-40 in the pathogenesis of autoimmune diseases: A comprehensive review. URL: <https://ir.ymlib.yonsei.ac.kr/handle/22282913/188616>
150. Guan, R., Lin, R., Jin, R., Lu, L., Liu, X., Hu, S., & Sun, L. (2020). Chitinase-like protein YKL-40 regulates human bronchial epithelial cells proliferation, apoptosis, and migration through TGF- $\beta$ 1/Smads pathway. *Human & Experimental Toxicology*, 39(4), 451-463.
151. Johansen, J. S., Christoffersen, P., Møller, S., Price, P. A., Henriksen, J. H., Garbarsch, C., & Bendtsen, F. (2000). Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis. *Journal of hepatology*, 32(6), 911-920.
152. Zhang, Z., Wang, H., Yan, Z., & Zhu, K. (2022). Up-regulated YKL-40 is associated with poor prognosis of hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B-related cirrhosis. *Archives of Medical Science*. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms/141821>
153. Bielawski, K., Rhone, P., Balsa, M., & Ruszkowska-Ciastek, B. (2020). Pre-operative combination of normal BMI with elevated YKL-40 and leptin but lower adiponectin level is linked to a higher risk of breast cancer relapse: A report of four-year follow-up study. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1742.

154. Wang, J., Qi, S., Zhu, Y. B., & Ding, L. (2022). Prognostic value of YKL-40 in colorectal carcinoma patients: A meta-analysis. *World Journal of Clinical Cases*, *10*(7), 2184.
155. Yamamoto N, Sugimoto K, Murata K, Nakano T. Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease. *World J Gastroenterol* 2005; *11*(4): 476-481 <http://www.wjgnet.com/1007-9327/11/476.asp>
156. Del Turco, S., De Simone, P., Ghinolfi, D., Gaggini, M., & Basta, G. (2021). Comparison between galectin-3 and YKL-40 levels for the assessment of liver fibrosis in cirrhotic patients. *Arab Journal of Gastroenterology*, *22*(3), 187-192.
157. Kwon Y, Kim JH, Ha EK, Jee HM, Baek HS, Han MY, Jeong SJ. Serum YKL-40 Levels Are Associated with the Atherogenic Index of Plasma in Children. *Mediators Inflamm*. 2020 Sep 26;2020:8713908. doi: 10.1155/2020/8713908. PMID: 33061832; PMCID: PMC7533750.
158. Milner, K.-L., van der Poorten, D., Xu, A., Bugianesi, E., Kench, J.G., Lam, K.S.L., Chisholm, D.J. and George, J. (2009), Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, *49*: 1926-1934. <https://doi.org/10.1002/hep.22896>
159. Li, H.-L., Wu, X., Xu, A., & Hoo, R. L.-C. (2021). A-FABP in Metabolic Diseases and the Therapeutic Implications: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(17), 9386. <https://doi.org/10.3390/ijms22179386>
160. Pillai, S. S., Lakhani, H. V., Zehra, M., Wang, J., Dilip, A., Puri, N., ... & Sodhi, K. (2020). Predicting nonalcoholic fatty liver disease through a panel of plasma biomarkers and microRNAs in female West Virginia population. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(18), 6698.
161. Rakela, J. L., Karvellas, C. J., Koch, D. G., Vegunta, S., & Lee, W. M. (2023). Acute Liver Failure: Biomarkers Evaluated by the Acute Liver Failure Study Group. *Clinical and Translational Gastroenterology*, *14*(4).

162. Watt, J., Kurth, M. J., Reid, C. N., Lamont, J. V., Fitzgerald, P., & Ruddock, M. W. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease—A pilot study investigating early inflammatory and fibrotic biomarkers of NAFLD with alcoholic liver disease. *Frontiers in Physiology, 13*, 963513.
163. Eguchi, A., & Iwasa, M. (2021). The role of elevated liver-type fatty acid-binding proteins in liver diseases. *Pharmaceutical Research, 38*, 89-95.
164. Pesce JT, Ramalingam TR, Mentink-Kane MM, Wilson MS, El Kasmi KC, et al. (2009) Arginase-1–Expressing Macrophages Suppress Th2 Cytokine–Driven Inflammation and Fibrosis. *PLoS Pathog* 5(4): e1000371. doi:10.1371/journal.ppat.1000371
165. Kitowska, K., Zakrzewicz, D., Konigshoff, M., Chrobak, I., Grimminger, F., Seeger, W., ... & Eickelberg, O. (2008). Functional role and species-specific contribution of arginases in pulmonary fibrosis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 294*(1), L34-L45.
166. Chrzanowska, A., Gajewska, B., & Barańczyk-Kuźma, A. (2009). Arginase isoenzymes in human cirrhotic liver. *Acta Biochimica Polonica, 56*(3), 465-469.
167. Demchyshyn, Y., Nezgod, I., Poprotska, S. and Asaulenko, A. Ultrasonographic characteristics of morphometric and hemodynamic parameters of the liver and spleen in pediatric patients with chronic viral hepatitis B and C. *Journal of Education, Health and Sport*. Online. 30 November 2021. Vol. 11, no. 11, pp. 201-206. [Accessed 2 July 2023]. DOI 10.12775/JEHS.2021.11.11.019.
168. Демчишин Я.М. Оцінка морфометричних і гемодинамічних показників печінки у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С. Матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021», 15-17 квітня, 2021, м. Вінниця, с. 518-519.
169. Demchyshyn, Y., & Nezgod, I. (2023). Chronic viral hepatitis B and C in pediatric patients: possibilities of ultrasound techniques for patients'

- management. *ScienceRise: Medical Science*, (3(54), 25–29.  
<https://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.284974>
170. Я.М. Демчишин. Особливості ультрасонографічних показників печінки та селезінки у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С. *Науково-практична конференція: «Актуальні питання дитячої гепатології»* (20 травня 2021 року, м. Київ) (стендова доповідь).
171. Я.М. Демчишин. Роль неінвазивних лабораторних методів у діагностиці фіброзу печінки у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С. *XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023»* (21 квітня 2023 року, м. Вінниця) (усна доповідь).
172. Berezenko, V. S., Tkalik, O. M., Dyba, M. B., Krat, V. V., & Mykhailiuk, H. Z. (2021). Оцінювання фіброзу печінки в дітей з хронічною HBV-інфекцією неінвазивними методами. *Modern Pediatrics. Ukraine*, (6 (118)), 19-24.
173. Thaiss, W. M., Sannwald, L., Kloth, C., Ekert, K., Hepp, T., Boesmueller, H., ... & Kaufmann, S. (2019). Quantification of hemodynamic changes in chronic liver disease: Correlation of perfusion-CT data with histopathologic staging of fibrosis. *Academic radiology*, 26(9), 1174-1180.
174. Pickhardt, P. J., Graffy, P. M., Said, A., Jones, D., Welsh, B., Zea, R., & Lubner, M. G. (2019). Multiparametric CT for noninvasive staging of hepatitis C virus–related liver fibrosis: correlation with the histopathologic fibrosis score. *American Journal of Roentgenology*, 212(3), 547-553.
175. Kokubo, R., Saito, K., Yamada, T., Tanaka, T., Tajima, Y., & Suzuki, K. (2022). Comparison of Liver Fibrosis and Function Indices with Extracellular Volume Using Dual-energy CT: A Retrospective Study. *Current Medical Imaging*, 18(11), 1180-1185.
176. Dillman, J. R., Tkach, J. A., Gandhi, D., Singh, R., Miethke, A. G., Jayaswal, A., & Trout, A. T. (2020). Relationship between magnetic resonance imaging spleen T1 relaxation and other radiologic and clinical biomarkers of liver fibrosis in children

and young adults with autoimmune liver disease. *Abdominal Radiology*, 45, 3709-3715.

177. Hunter, A. K., & Lin, H. C. (2021). Review of clinical guidelines in the diagnosis of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Liver Disease*, 18(1), 40.

178. Shear, M.K., Vander Bilt, J., Rucci, P., Endicott, J., Lydiard, B., Otto, M.W., Pollack, M.H., Chandler, L., Williams, J., Ali, A. and Frank, D.M. (2001), Reliability and validity of a structured interview guide for the Hamilton Anxiety Rating Scale (SIGH-A). *Depress. Anxiety*, 13: 166-178. <https://doi.org/10.1002/da.1033>).

179. Edwards, S. L., Rapee, R. M., Kennedy, S. J., & Spence, S. H. (2010). The assessment of anxiety symptoms in preschool-aged children: the revised Preschool Anxiety Scale. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 39(3), 400-409.

180. Tian, L., Tang, S., Wang, N., Deng, H., Zhang, Q., & Shi, T. (2023). Hepatic and portal vein Doppler ultrasounds in assessing liver inflammation and fibrosis in chronic HBV infection with a normal ALT level. *Frontiers in Medicine*, 10, 1178944.

181. Cheng, W., HouBin, C., Long, M., ZeBin, T., Zhi, Z., & MingXiong, Z. (2018). Value of hepatic artery resistance index in evaluating progressive liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Hepatol*, 34(12), 2578-2581.

DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.12.014

**ДОДАТОК А****Список публікацій здобувача ступеня доктора філософії****Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Незгода, І., & Демчишин, Я. (2023). Клініко-лабораторні особливості перебігу хронічних вірусних гепатитів В та С у дітей Подільського регіону: можливості сучасного моніторингу. *Клінічна та профілактична медицина*, 3(25), 81-86. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(25\).2023.11](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(25).2023.11).
2. Demchyshyn, Y., & Nezgoda, I. (2023). Chronic viral hepatitis B and C in pediatric patients: possibilities of ultrasound techniques for patients' management. *ScienceRise: Medical Science*, (3(54), 25–29. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.284974>.
3. Незгода, І. І., & Демчишин, Я. М. (2023). Оцінка ступеня тривожності у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С: діагностичні можливості шкали тривоги Гамільтона та особливості кроскультурної адаптації опитувальника Preschool Anxiety Scale. *Український медичний часопис*, (5 (157)), 1-4. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.157.246498. URL: <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-246498-otsinka-stupenya-trivozhnosti-u-ditej-iz-hronichnimi-virusnimi-gepatitami-v-i-s-diagnostichni-mozhливosti-shkali-trivogi-gamiltona-ta-osoblivosti-kroskulturnoyi-adaptatsiyi-opituvalnika-preschool-anxi>.
4. Nezgoda, I. I., & Demchyshyn, Y. M. (2023). Patterns of liver injury and anxiety degree in pediatric patients with chronic viral hepatitis B and C as predictors of liver fibrosis prognosis. *Вісник проблем біології і медицини*, (3 (170)), 439-444. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-3-170-439-443.
5. Nezgoda, I. & Demchyshyn, Y. (2023). Modern diagnostic markers of liver fibrosis in children with chronic viral hepatitis B and C. *Сучасна медицина, фармація*



та психологічне здоров'я, (2 (11)), 12–17. DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-2-2>.

**Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

6. Я.М. Демчишин. Роль ядерних транскрипційних факторів, гомоцистеїну, про- та антиоксидантних систем у формуванні фіброзу печінки інфекційного генезу у дітей: огляд літератури. *Збірник наукових праць SCIENTIA*. 2021, URL: <https://ojs.ukrlgos.in.ua/index.php/scientia/article/view/10530>. Матеріали конференції.
7. Demchyshyn Y. M., Nezgoda I. I., Poprotska S. M., Asaulenko A. A. Ultrasonographic characteristics of morphometric and hemodynamic parameters of the liver and spleen in pediatric patients with chronic viral hepatitis B and C. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(11:201-206. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.11.019>, <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2021.11.11.019>, <https://zenodo.org/record/5755151>.
8. Nezgoda, I. I., Havryliuk, A. O., Onofriichuk, O. S., Demchyshyn, Y. M., Haborets, Y. V., Rosha, L. G., & Poprotska, S. M. (2021). Clinical-morphological features of liver changes in children with mono-and mixed-associated types of infectious mononucleosis. *World of Medicine and Biology*, 17(77), 137-142.

**Список наукових праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

9. Я.М. Демчишин. Оцінка морфометричних і гемодинамічних показників печінки у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С. Матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021», 15-17 квітня, 2021, м. Вінниця, с. 518-519.

10. Я.М. Демчишин. Прогностичні діагностичні індекси та сучасні маркери фіброзу печінки у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави», 21-22 січня 2022 р., м. Одеса, с. 42-45.

11. Я.М. Демчишин. Діагностична і прогностична роль тривоги у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С як прояву соматоформного синдрому. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки», 25-26 лютого 2022 р., м. Львів, с. 17-19.

#### **Апробація результатів дисертації:**

- тематична школа: «Сучасні аспекти менеджменту важливих інфекційних хвороб дитячого віку» (26 січня 2021 року, м. Вінниця) — усна доповідь;
- науково-практична конференція і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Природно-осередкові, емерджентні та реемерджентні інфекції» (13-14 травня 2021 року, м. Тернопіль) — усна доповідь;
- науково-практична конференція: «Актуальні питання дитячої гепатології» (20 травня 2021 року, м. Київ) — стендова доповідь;
- науково-практична конференція: «Гострі, хронічні та мікст інфекції: клінічні прояви, сучасна діагностика та лікування дітей та дорослих» (21-22 травня 2021 року, м. Київ) — усна доповідь;
- X Всеукраїнський з'їзд інфекціоністів України: «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (6-7 жовтня 2021 року, м. Суми) — усна доповідь;
- фахова школа: «High Pharmacotherapy Pediatric School» (16-17 липня 2021 року, м. Вінниця) — усна доповідь;

- фахова школа: «Інфекційні хвороби дитячого віку у період пандемії COVID-19: мультидисциплінарний підхід» (11 грудня 2021 року, м. Вінниця) — усна доповідь;
- міжнародна науково-практична конференція: «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави» (21-22 січня 2022 р., м. Одеса) — публікація;
- міжнародна науково-практична конференція: «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки» (25-26 лютого 2022 р., м. Львів) — публікація;
- фахова школа: «Особливості перебігу та менеджменту інфекційної патології у дітей: міждисциплінарний підхід» (8 квітня 2023 року, м. Вінниця) — усна доповідь;
- XX наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023» (21 квітня 2023 року, м. Вінниця) — усна доповідь.

ДОДАТОК Б  
ДОДАТОК Б-1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. генерального директора  
КНП «Чернівецький обласний перинатальний  
центр»  
Владислав ГОШОВСЬКИЙ  
«13» \_\_\_\_\_ 2023 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

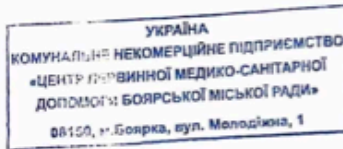
- Пропозиція для впровадження:** Використання ультразвукової діагностичної адаптованої шкали Yasmin Davoudi (2015) та параметрів гемодинаміки v.portae, v.lienalis, a.hepatica communis з урахуванням особливостей дитячого організму з метою об'єктивної стратифікації змін морфометричних, ехоакустичних та гемодинамічних параметрів органів черевної порожнини у дітей хворих на хронічні вірусні гепатити В та С.
- Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, кафедра дитячих інфекційних хвороб
- Розроблювач:** Демчишин Ярослав Михайлович, асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб
- Джерело інформації:** стаття  
Demchyshyn, Y., & Nezgoda, I. (2023). Chronic viral hepatitis B and C in pediatric patients: possibilities of ultrasound techniques for patients' management. ScienceRise: Medical Science, (3(54), 25–29. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.284974>
- Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр Чернівецької обласної Ради»
- Результати застосування:** матеріали використовуються у лікувально-діагностичному процесі КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр Чернівецької обласної Ради» з метою оптимізації алгоритмів спостереження за пацієнтами дитячого віку із змінами органів черевної порожнини на тлі хронічних вірусних гепатитів В та С.
- Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 4):** Використання результатів наукових досліджень у лікувальному процесі КНП «ЧОПН ЧОР» дозволяє покращити стратифікацію змін органів черевної порожнини у дітей з використанням шкали Yasmin Davoudi et. al. (2015), що в подальшому оптимізує діагностичний та лікувальний маршрут пацієнта.
- Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Медичний директор  
з неонатологічної допомоги



Ілля КОШУРБА

## ДОДАТОК Б-2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «ЦПМСД Боярської міської  
Ради»

Олександр АЗАРОВ



\_\_\_\_\_ 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження:** Використання адаптованої шкали Yasmin Davoudi (2015) з урахуванням особливостей дитячого організму з метою об'єктивної стратифікації девіацій морфометричних параметрів органів черевної порожнини у дітей хворих на хронічні вірусні гепатити В та С.
- Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, кафедра дитячих інфекційних хвороб
- Розроблювач:** Демчишин Ярослав Михайлович, асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб
- Джерело інформації:** стаття  
Demchyshyn, Y., & Nezgoda, I. (2023). Chronic viral hepatitis B and C in pediatric patients: possibilities of ultrasound techniques for patients' management. ScienceRise: Medical Science, (3(54), 25–29. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.284974>
- Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «ЦПМСД Боярської міської Ради»
- Результати застосування:** матеріали використовуються у лікувально-діагностичному процесі КНП «ЦПМСД Боярської міської Ради» з метою оптимізації алгоритмів спостереження за пацієнтами дитячого віку із змінами гепатобіліарної зони на тлі хронічних вірусних гепатитів В та С.
- Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 4):** Використання результатів наукових досліджень у лікувальному процесі дозволяє покращити стратифікацію змін органів черевної порожнини у дітей з використанням шкали Yasmin Davoudi et. al. (2015), що в подальшому оптимізує діагностичний маршрут пацієнта.
- Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Директор КНП «ЦПМСД Боярської міської Ради»



Олександр АЗАРОВ

## ДОДАТОК Б-3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор  
КНП «Житомирська обласна дитяча  
клінічна лікарня Житомирської обласної  
Ради»

*Ю. Фовгелович*  
« 11 » \_\_\_\_\_ 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Використання адаптованої ультразвукової шкали Yasmin Davoudi et al. (2015) з урахуванням особливостей дитячого організму з метою об'єктивної стратифікації девіацій морфометричних, ехоакустичних параметрів органів черевної порожнини у дітей хворих на хронічні вірусні гепатити В та С.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, кафедра дитячих інфекційних хвороб
3. **Розроблювач:** Демчишин Ярослав Михайлович, асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб
4. **Джерело інформації:** стаття  
Demchyshyn, Y., & Nezgoda, I. (2023). Chronic viral hepatitis B and C in pediatric patients: possibilities of ultrasound techniques for patients' management. ScienceRise: Medical Science, (3(54), 25–29. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.284974>
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня Житомирської обласної Ради»
6. **Результати застосування:** матеріали використовуються у лікувально-діагностичному процесі КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня Житомирської обласної Ради» з метою оптимізації алгоритмів спостереження за пацієнтами дитячого віку із змінами органів черевної порожнини на тлі хронічних вірусних гепатитів В та С.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 4):** Використання результатів наукових досліджень у лікувальному процесі КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня Житомирської обласної Ради» дозволяє покращити стратифікацію змін органів черевної порожнини у дітей з використанням шкали Yasmin Davoudi et al. (2015), що в подальшому оптимізує діагностичний та лікувальний маршрут пацієнта.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Директор КНП «ЖОДКЛ ЖОР»

## ДОДАТОК Б-4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор  
КНП Київської обласної Ради «Київська  
обласна дитяча лікарня»  
заслужений лікар України,  
кандидат медичних наук  
Катерина САВІНОВА  
« 15 » \_\_\_\_\_ 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Використання адаптованої ультразвукової шкали Yasmin Davoudi (2015) з урахуванням особливостей дитячого організму з метою цифрової стратифікації девіацій морфометричних, ехоакустичних параметрів органів черевної порожнини у дітей хворих на хронічні вірусні гепатити В та С.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, кафедра дитячих інфекційних хвороб
3. **Розроблювач:** Демчишин Ярослав Михайлович, асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб
4. **Джерело інформації:** стаття  
Demchyshyn, Y., & Nezgoda, I. (2023). Chronic viral hepatitis B and C in pediatric patients: possibilities of ultrasound techniques for patients' management. ScienceRise: Medical Science, (3(54), 25–29. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.284974>
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Комунальне некомерційне підприємство Київської обласної Ради «Київська обласна дитяча лікарня»
6. **Результати застосування:** матеріали використовуються у лікувально-діагностичному процесі КНП КОР «Київська обласна дитяча лікарня» з метою оптимізації алгоритмів спостереження за пацієнтами дитячого віку із змінами органів черевної порожнини на тлі хронічних вірусних гепатитів В та С.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 4):** Використання результатів наукових досліджень у лікувальному процесі дозволяє покращити стратифікацію змін органів черевної порожнини у дітей з використанням шкали Yasmin Davoudi et. al. (2015), що в подальшому оптимізує діагностичний маршрут пацієнта.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Генеральний директор КНП КОР «КОДЛ»,  
заслужений лікар України, кандидат  
медичних наук



Катерина САВІНОВА



## ДОДАТОК Б-5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор  
КНП «Вінницька обласна клінічна дитяча  
інфекційна лікарня Вінницької обласної  
Ради»



Людмила БРОВІНСЬКА

2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Використання адаптованої шкали Yasmin Davoudi (2015) та додаткових результатів ультразвукового дослідження з урахуванням особливостей дитячого організму з метою об'єктивної стратифікації девіацій морфометричних, ехоакустичних та гемодинамічних параметрів органів черевної порожнини у дітей хворих на хронічні вірусні гепатити В та С.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, кафедра дитячих інфекційних хвороб
3. **Розроблювач:** Демчишин Ярослав Михайлович, асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб
4. **Джерело інформації:** стаття  
Demchyshyn, Y., & Nezgoda, I. (2023). Chronic viral hepatitis B and C in pediatric patients: possibilities of ultrasound techniques for patients' management. ScienceRise: Medical Science, (3(54), 25–29. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.284974>
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня Вінницької обласної Ради»
6. **Результати застосування:** матеріали використовуються у лікувально-діагностичному процесі КНП «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня Вінницької обласної Ради» з метою оптимізації алгоритмів спостереження за пацієнтами дитячого віку із змінами органів черевної порожнини на тлі хронічних вірусних гепатитів В та С.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 4):** Використання результатів наукових досліджень у лікувальному процесі КНП «ВОКДІЛ ВОР» дозволяє покращити стратифікацію змін органів черевної порожнини у дітей з використанням шкали Yasmin Davoudi et. al. (2015), що в подальшому оптимізує діагностичний та лікувальний маршрут пацієнта.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Директор КНП «ВОКДІЛ ВОР»



Людмила БРОВІНСЬКА



## ДОДАТОК Б-6



2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Використання адаптованої ультразвукової шкали Yasmin Davoudi (2015) з урахуванням особливостей дитячого організму на первинній ланці надання медичної допомоги для об'єктивної стратифікації змін морфометричних та ехоакустичних параметрів органів черевної порожнини у дітей хворих на хронічні вірусні гепатити В та С.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, кафедра дитячих інфекційних хвороб
3. **Розроблювач:** Демчишин Ярослав Михайлович, асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб
4. **Джерело інформації:** стаття  
Demchyshyn, Y., & Nezgoda, I. (2023). Chronic viral hepatitis B and C in pediatric patients: possibilities of ultrasound techniques for patients' management. ScienceRise: Medical Science, (3(54), 25-29). <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.284974>
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** НЦ «Медичний центр «Радовель»»
6. **Результати застосування:** матеріали використовуються у лікувально-діагностичному процесі НЦ «Медичний центр «Радовель»» з метою оптимізації алгоритмів спостереження за пацієнтами дитячого віку із змінами органів черевної порожнини зони на тлі хронічних вірусних гепатитів В та С.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 4):** Використання результатів наукових досліджень у лікувальному процесі дозволяє покращити стратифікацію змін органів черевної порожнини у дітей з використанням шкали Yasmin Davoudi et. al. (2015), що в подальшому оптимізує діагностичний маршрут пацієнта між різними рівнями надання медичної допомоги.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Медичний директор  
НЦ «Медичний центр «Радовель»»

Наталія ТЕРЕЩЕНКО

## ДОДАТОК В



**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ЦЕНТР ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

вул. Ярославська, 41, м. Київ, 04071, тел. (044) 334-56-89  
E-mail: info@phc.org.ua, код ЄДРПОУ 40524109

№ \_\_\_\_\_

на № 26-04/Д-8177//6642-зв від 07.07.2023 р.

**Демчишин Ярослав**  
**yardemchyshyn@gmail.com**

**Міністерство охорони здоров'я  
України**  
**Департамент громадського здоров'я**

Щодо рівнів захворюваності на хронічний вірусний гепатит В та С серед дитячого населення України та Вінницької області.

Державна установа «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» за результатом розгляду звернення Демчишина Ярослава від 06.07.2023, надісланого листом Міністерства охорони здоров'я України від 07.07.2023 № 26-04/Д-8177//6642-зв надає дані щодо рівнів захворюваності на хронічний вірусний гепатит В та С серед дитячого населення України та Вінницької області.

- Додатки 1. Захворюваність дітей на хронічний вірусний гепатит В та С в Україні у форматі Excel;  
2. Захворюваність дітей на хронічний вірусний гепатит В та С у Вінницькій області у форматі Excel;

Заступник Генерального директора

Олександр МАЦЬКОВ

Полянська Людмила  
066-96-17-103



№ 04-10/16.1/66-к/Д-64-к/23 від  
10.08.2023  
КЕП МАЦЬКОВ ОЛЕКСАНДР  
ГРИГОРОВИЧ  
248197DDFAB977E50400000001430801714B2C04

ДУ "Центр громадського здоров'я МОЗ України"  
№ 04-10/16.1/66-к/Д-64-к/23 від 10.08.2023



# ДОДАТОК Г

ВНМУ ім. М.І. Пирогова  
 Кафедра дитячих інфекційних хвороб  
 КНП «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня ВОР»

Карта спостереження пацієнта № \_\_\_\_\_

ПІБ			Маркери	
Дата народження	Стать		HBsAg	
Дата включення в дослідження	Дата взяття на облік		HBеAg	
ДІАГНОЗ			ЦПР HBV (клірк.)	
			Анти-HBeAg	
			Анти-HBe IgG	
			Анти-HCV Ig	
			PCR HCV (клірк.)	
			PCR HCV (кв.)	
			Інші	
Тривалість HBV/HCV-інфекції			Оцінка фіброзу печінки	
Періодізації захворювання			Індекс CDS	
Епідеміологічний анамнез			Індекс Lok	
Додаткові дані			Індекс GUCI	
			Індекс APRI	
			Індекс FIB-4	
			Ступінь фіброзу за даними Fibrotect/фіброеластометрії	

АЛТ	АСТ	ГГТ	ЛФ	ЗБ	ПБ	НБ	МНВ	РІ%	Фібриноген		
HGB	RBC	КП	PLT	WBC	Б	П/я	С/я	Л	Е	М	АГ.МОН. ШОЕ

FABP-1	УКЛ-40 (gp-39)	Arg-1
--------	----------------	-------

Примітка: дата проведення клінічного, лабораторного, інструментального обстеження пацієнтів співпадає із датою включення у дослідження та датою підписання ІСФ. Результати, що верифікують діагноз ХГВ чи ХГС (для пацієнтів основної групи), отримані із амбулаторних карт хворих (включаючи метод ретроспективного аналізу).

КЛІНІКА		Результати УЗД обстеження	
<b>Астеневегетативний синдром</b>		Загальний бал за шкалою Y.Davoudi	
•	Загальне нездужання		
•	Підвищена стомлюваність	Індекс розподілу ехосигналу (печінка)	
•	Порушення засинання та сну		
•	Дратівливість	Індекс розподілу ехосигналу (нирка)	
•	Порушення апетиту		
<b>Диспептичний синдром</b>		Індекс розподілу ехосигналу (нирка-печінка)	
•	Блювота	D v. porta (мм)	
•	Нудота після прийому їжі, важкість після прийому їжі	VqS v.portae	
•	Гіркота у роті	RI v.portae	
•	Метеоризм	D a.hepatica (мм)	
•	Діарея	VqS a.hepatica	
•	Нестійкий стілець	RI a.hepatica	
•	Біль у животі	D v. lienalis (мм)	
•	Біль у правому підребер'ї після прийому їжі	VqS v. lienalis	
•	Збільшена печінка, селезінка	RI v. lienalis	
<b>Імуноаналітичний синдром</b>			
•	Висипка		
•	Артралгії		
•	Сухість губ та зміни облямівки губ		
•	Носові кровотечі		
<b>ОЦІНКА СТУПЕНЮ ТРИВОГИ</b>		<b>Додаткові дані</b>	
Шкала Гамільтона		_____	
Шкала FAS		_____	
Загальна тривожність		_____	
Обсесивно-компульсивний розлад		_____	
Соціальна тривожність		_____	
Страх фізичних травм		_____	
Сепараційна тривога		_____	

Примітка: дата проведення клінічного, лабораторного, інструментального обстеження пацієнтів співпадає із датою включення у дослідження та датою підписання ІСФ. Результати, що верифікують діагноз ХІВ чи ХІС (для пацієнтів основної груп), отримані із амбулаторних карт хворих (включаючи метод ретроспективного аналізу).

## ДОДАТОК Д

Адаптована ультразвукова шкала для оцінки ультрасонографічних параметрів гепатобіліарної зони у пацієнтів (Y.Davoudi et. al, 2015) [36]

Бали	Розмір печінки	Ехо-паттерн	Ехогенність	Поверхня печінки	Розмір селезінки	Товщина стінки жовчного міхура	Діаметр ворітної вени	Діаметр печінкових вен	Діаметр селезінки вої вени
0	$\geq 150$ мм	Гомогенний	Нормальна	Гладка	$\leq 130$ мм	$\leq 3$ мм	$\leq 13$ мм	4-10 мм	$\leq 10$ мм
1	$< 150$ мм	Гетерогенний	Незначно підвищена	Не рівна	$> 130$ мм	$> 3$ мм	$> 13$ мм	$< 4$ мм або $> 10$ мм або не визначають ся	$> 10$ мм
2			Помірно підвищена						
3			Дуже підвищена						