

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Вінницький національний медичний університет

ім. М.І. Пирогова

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Вінницький національний медичний університет

ім. М.І. Пирогова

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

СІНГХ ШАЙЛЕНДРА

УДК 616.36-003.826:616.36-002.2:616.155.392-053-037-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**РАННЯ ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ,
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В
В РЕМІСІЇ ЛІМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗУ**

14.01.13 - інфекційні хвороби

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Ш. Сінгх

Науковий керівник: Мороз Лариса Василівна, доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2018

АНОТАЦІЯ

Сінгх Шайлендра. Рання діагностика та лікування фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит В, в ремісії лімфобластного лейкозу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби (22 – Охорона здоров'я). – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2018.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2018.

Мета дослідження: удосконалити ранню діагностику та лікування фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічний гепатит В в ремісії лімфобластного лейкозу шляхом з'ясування ролі остеопонтіну плазми крові в процесі фіброзоутворення у взаємозв'язку із біохімічними показниками функціонального стану печінки.

У ході проведеного дослідження вивчена диспансерна група дітей (187 хворих) з хронічними вірусними гепатитами, які знаходились на обліку в ВОКДІЛ станом на 30.04.2017 року. Вивчена етіологічна структура гепатитів та відсоток дітей, у яких гепатити виникли на тлі онкопатології. Встановлено, що серед обстежених 70 дітей (37,4%) мали ХГВ, значно більший відсоток 53% (99 пацієнтів) становили хворі з ХГС, крім моно інфекції серед обстежуваних зустрічалися діти з мікст-гепатитами (В+С), вони склали 9,6% (18 дітей).

Слід зазначити, що у 82 дітей (43,8%) хронічні гепатити перебігали на тлі онкопатології. Найчастіше хронічні гепатити діагностували у дітей з гострим лімфобластним лейкозом 61% (50 хворих). Серед хворих з хронічним гепатитом В, пацієнти з онкологічними захворюваннями склали 45,7% (32 дитини), серед хворих з хронічним гепатитом С – таких дітей виявилось менше – 35,4% (35 дітей). Разом з тим найбільше таких хворих виявлено у пацієнтів з мікст-гепатитами (В + С) – 83,3% (15 хворих).

Обстежена 71 дитина з хронічним вірусним гепатитом В, яка перебувала

на диспансерному спостереженні в Обласній дитячій інфекційній лікарні м. Вінниці (41 хворий), Обласній дитячій клінічній лікарні м. Житомира (13 дітей), в міській інфекційній лікарні м. Хмельницького (7 дітей), в Обласній клінічній інфекційній лікарні м. Івано-Франківська (10 дітей). Враховуючи мету дослідження та поставлені завдання проведено комплексне дослідження дітей з хронічним гепатитом В в ремісії лімфобластного лейкозу.

Результати власних досліджень. Основну групу дослідження склав 41 пацієнт з хронічним вірусним гепатитом В в ремісії лімфобластного лейкозу.

Із числа обстежених хлопчики склали 58,5% (24), дівчатка відповідно 41,5% (17). Всі хворі були поділені на три вікові групи: перша – від 3 до 6 років – 9 (22%), друга – від 6 до 9 років – 10 (24,4%) та третя – від 9 до 17 років – 22 (53,6%). Середній вік пацієнтів склав 9,0 [7,0-14,0] років.

Дикий НВе Ag(+) штаб вірусу мав місце у переважній більшості хворих (97,5%), тоді як НВе (Ag-)(мутантний) лише у 1 пацієнта (2,5%). З'ясувавши фази захворювання встановлено, що у 24 дітей (58,5%) гепатит перебував в імуноактивній фазі, у 9 хворих (22%) мала місце імунотолерантна фаза захворювання, у 3 дітей (7,3%) – фаза імунного контролю, у 5 (12,2%) – діагностувалась фаза уникнення імунної відповіді.

Найчастішим фактором передачі при реалізації парентерального шляху виявились гемотранфузії у 38 (92,7%) хворих, майже в кожній третій дитині 13 (31,7%) мали місце оперативні втручання, найменша кількість дітей 6 (14,6%) вказували на причину інфікування – відвідування стоматолога. З'ясувавши анамнез життя у дітей встановлено, що у 24,3% (10 хворих) обстежених близькі родичі мали онкопатологію, 14,6% (6 дітей) – в анамнезі мали перенесений гепатит. Серед дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ обтяжений преморбідний фон мали 32 обстежених, що склало 78,1%.

У всіх дітей ХГВ в ремісії ЛБЛ характеризувався первинно-хронічним перебігом без жовтяниці. Мозаїчність клінічної симптоматики асоціювалась з вираженим астено-вегетативним синдромом, зокрема підвищеною втомлюваністю (31,7%), диспептичним синдромом у вигляді відсутності

апетиту (58,5%), метеоризму (34,1%), нестійкого стільця (36,6%), больовим синдромом у правому підребер'ї (26,8%), гепатомегалією (43,9%) ($p < 0,05$).

Основні маркери холестазу у хворих основної групи такі, як загальний і прямий білірубін, лужна фосфатаза, були достовірно вищі, порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). З віком у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ усі показники холестазу, окрім непрямого білірубіну, мали тенденцію до зростання і були достовірно вищі, ніж в групі контролю ($p < 0,05$).

У пацієнтів з ХГВ в ремісії ЛБЛ виявлено достовірні зміни показників цитолітичних ферментів (АЛТ, АСТ), в порівнянні з ХГВ та контролем. Рівень АЛТ (80 [51,0-120,0] Од/л) перевищував в 3 рази аналогічний показник у хворих з ХГВ і в 5 разів у здорових дітей ($p < 0,05$), тоді як рівень АСТ (47 [32,0-67,0] Од/л) – в 1,5 та 1,8 разів відповідно ($p < 0,05$). На відміну від групи порівняння, у більшій кількості хворих основної групи було зареєстровано суттєве підвищення рівня АЛТ (78% проти 40% хворих, $p < 0,05$) за рахунок мінімальної (29,3%), низької (39%) та помірної (7,3%) активності запального процесу. При низькому вірусному навантаженні рівень АЛТ (76,5 [30,0-138,6] Од/л) в 3,6 разів перевищував аналогічний показник у дітей групи порівняння, при високому вірусному навантаженні (80,0 [57,0-120,0] Од/л) – у 2 рази відповідно.

При вивченні ліпідного спектру крові у досліджуваних хворих спостерігалась підвищення значень ХС, ТГ, ЛПНЩ та зниження рівнів ЛПВЩ, на відміну від групи контролю ($p < 0,05$). Значення ЛПНЩ були суттєво підвищені відносно референтних нормативів саме у 46,3% хворих основної групи, ніж в групі порівняння (26,7%) ($p < 0,05$). У всіх обстежених хворих високе вірусне навантаження, на відміну від низького, асоціювалось з достовірно нижчими значеннями ЛПВЩ та вищими ЛПНЩ щодо встановлених референтних нормативів ($p < 0,05$).

Дослідження вмісту остепонтину плазми крові у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ показало достовірне зростання даного показника (248,20 [185,18-408,72] нг/мл), на відміну від хворих з ХГВ (119,45 [76,50-193,45] нг/мл) та здорових

дітей (94,50 [74,55-115,0] нг/мл) ($p < 0,05$). У хворих основної групи найвище значення ОПН реєструвалось в групі 3-6 років – 472,52 [185,18-500,0] нг/мл, в порівнянні з дітьми 9-17 років (218,74 [196,8-258,3] нг/мл) ($p < 0,05$). Значимо вищі показники ОПН виявлено у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ з мінімальною активністю (258,28 [224,35-363,36] нг/мл), ніж у пацієнтів з ХГВ (131,12 [99,10-167,30] нг/мл) ($p < 0,05$). Незалежно від вірусного навантаження, у хворих основної групи реєструвались суттєво вищі показники ОПН, ніж у дітей групи порівняння та групи контролю ($p < 0,05$).

Дослідження хворих в залежності від ступеня вираженості фібротичних змін показало, що 68,3% дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ мали фіброз F1-F3, тоді як 43,3% хворих з ХГВ – F1-F2. Вираженість фіброзу асоціювалась з достовірно вищими значеннями ОПН. Найвищі рівні ОПН мали хворі основної групи з фіброзом 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) ($p < 0,05$). В той же час спостерігалась загальна тенденція до наростання значень ОПН у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ, порівняно з ХГВ і здоровими дітьми. Патологічний процес в печінці супроводжувався некрозапальною активністю (A1-A3) у 85,4% хворих основної групи і лише у 43,3% групи порівняння. З наростанням ступеня активності спостерігалось зростання рівня ОПН, при цьому суттєво вищі значення даного показника були у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ, ніж з ХГВ ($p < 0,05$).

На основі проведеного ROC – аналізу було визначено межовий рівень остеопонтину 248,20 нг/мл, який може використовуватись як неінвазивний біомаркер фіброзу печінки ($\geq F1$) у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ (чутливість – 92%, специфічність – 68%, точність – 76%).

У дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ у відповідності до поставленої мети була удосконалена патогенетична терапія шляхом застосування аргінін-бетаїнового засобу.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в Україні визначений рівень інфікування вірусом гепатиту В хворих з онкопатологією, який становив

45,7% у Вінницькій області. Вивлено, що ХГВ в ремісії ЛБЛ у дітей перебігає у вигляді первинно-хронічної форми без жовтяниці (100%), з домінуванням імунноактивної фази (58,5%) і переважанням дикого штаму вірусу (97,5%) на тлі показників основних біохімічних синдромів, які не виходять за межі референтних нормативів при суттєво підвищених рівнях цитолітичних ферментів (АЛТ – 78% проти 40% хворих групи порівняння, $p < 0,05$) за рахунок мінімальної, низької та помірної активності запального процесу. Всі без виключення пацієнти знаходились в стадії реплікації вірусу, у переважній більшості хворих (65,8%) виявлено високе вірусне навантаження. У 68,3% дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ в стадії ремісії діагностовано фіброз печінки F1-F3.

Вперше проведено визначення плазмового рівня остеопонтину у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ, встановлено його діагностичне значення щодо ступеня вираженості фібротичних змін в печінці. Запропонований межовий рівень ОПН 248,20 нг/мл є новим неінвазивним біомаркером фіброзу печінки ($\geq F1$) у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ (чутливість – 92%, специфічність – 68%, точність – 76%). Встановлено позитивні сильні кореляційні зв'язки між рівнем ОПН, ступенем фіброзу та некрозапальної активності ($R=0,721$, $p < 0,0001$ та $R=0,632$, $p < 0,0001$ відповідно).

Доповнено та розширено уявлення про патогенез розвитку фібротичних змін в печінці. Доведено, що ХГВ у дітей в ремісії ЛБЛ, незалежно від вірусного навантаження, характеризується наявністю фіброзу печінки F1-F3 у 68,3% хворих проти 43,3% групи порівняння, при цьому підвищення рівня ОПН має чіткий взаємозв'язок зі ступенем вираженості фібротичних змін в печінці та є найвищим у плазмі крові саме при фіброзі F2-F3. У дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ патологічний процес в печінці супроводжується некрозапальною активністю (A1-A3) у 85,4% хворих, ніж у 43,3 % групи порівняння, ступінь вираженості якої мала пряму кореляцію з рівнем плазмового ОПН ($R=0,632-0,551$, $p < 0,001$), що підтверджує роль ОПН в прогресуванні ХГВ.

Обґрунтовано доцільність та ефективність удосконаленої схеми патогенетичного лікування дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ з використанням аргінін-

бетаїнового засобу, що дозволяє пришвидшити зменшення проявів цитолітичного синдрому, внутрішньопечінкового холестазу, дизліпідемії та забезпечити регрес клінічних симптомів захворювання. На фоні застосування аргінін-бетаїнового засобу у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ досягнуто достовірне зниження плазмових рівнів ОПН, порівняно з хворими групи порівняння, що доводить антифібротичний ефект даного засобу

Практичне значення одержаних результатів. Проведені клініко-лабораторні дослідження дозволили отримати нові дані стосовно особливостей перебігу ХГВ у дітей в ремісії ЛБЛ, що допоможуть лікарям онкогематологічних відділень вчасно виявити таких хворих та провести більш детальну лабораторну діагностику.

У дітей з ХГВ на тлі ЛБЛ в стадії ремісії запропоновано новий неінвазивний біомаркер фіброзу печінки – остеопонтін. Встановлення межового рівня ОПН дає можливість практичному лікарю оптимізувати діагностику фібротичних змін в печінці, як альтернативу біопсії печінки. Його визначення дозволить вчасно виділити групу дітей, які потребують адекватного лікування, а отже, попередити розвиток серйозних ускладнень, таких як цироз і гепатоцелюлярна карцинома.

Науково обгрунтована та запропонована удосконалена схема лікування хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ шляхом застосування аргінін-бетаїнового засобу, що дозволяє покращити клінічні та параклінічні показники основних біохімічних синдромів хронічного гепатиту з досягненням антифібротичного ефекту.

Ключові слова: діти, хронічний гепатит В, лімфобластний лейкоз, фіброз, остеопонтін.

Список публікацій здобувача:

1. Застосування «Бетаргіну» в комплексному лікуванні дітей з хронічним гепатитом В на тлі гострого лімфобластного лейкозу / Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О. Вісник морфології. 2017. Т. 23. №2. С. 342–347.
2. New diagnostic markers for the degree of liver fibrosis in children with chronic

viral hepatitis / Nezgoda I.I., Moroz L.V., Singh S., Singh O.O. Journal of Education, Health and Sport. 2017. № 7 (6). P. 1040–1055.

3. Роль остеопонтину в розвитку фібротичних змін у печінці у дітей з хронічним вірусним гепатитом В / Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О. Biomedical and biosocial anthropology. 2017. № 29. С. 154–160.

4. Features of clinical course of chronic hepatitis in children with oncological diseases / Nezgoda I.I., Moroz L.V., Singh S., Singh O.O. Journal of Education, Health and Sport. 2017. № 7 (4). P.880–896.

5. Плазмовий остеопонтін як біомаркер фіброзу печінки у дітей з хронічним гепатитом В / Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О. Гепатологія. 2018. № 1 (39). С. 12–20.

6. Мороз Л.В., Сінгх Ш. Особливості перебігу хронічного гепатиту В у дітей на тлі онкогематологічної патології. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю створення кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (Львів, 13.12.2016 р.). Львів, 2016. С. 146–147.

7. Nezgoda I., Singh S., Singh O. Results of pegylated interferon alfa-2b treatment in children with chronic hepatitis C. 15th edition of the European Meeting on HIV & Hepatitis – Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance. Reviews in Antiviral therapy & Infectious Diseases 2017_4 (Rome, Italy, 7-9.06.2017). Rome, 2017. P. 85.

8. Nezgoda I., Singh S., Singh O. Clinical features of chronic hepatitis B and C in children. 3rd Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV. Reviews in Antiviral therapy & Infectious Diseases 2017_9 (Ljubljana, Slovenia, 27-28.09.2017). Ljubljana, 2017. P. 20

SUMMARY

Singh Shailendra. Early diagnosis and liver fibrosis treatment in children with chronic viral hepatitis B in lymphoblastic leukemia remission. - Manuscript.

The dissertation for a scientific degree of Candidate of Medical Sciences (Ph.D.) on

the specialty 14.01.13 Infectious Diseases. National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

The aim of the study: to improve early diagnosis and treatment of liver fibrosis in children with chronic hepatitis B in remission of lymphoblastic leukemia by determining the role of osteopontin plasma in the process of fibrosis formation in relation to biochemical indicators of the functional state of the liver.

The thesis focuses on the investigation of a children dispensary group (187 patients) with chronic viral hepatitis that was registered in Vinnytsia Regional Children's Infectious Diseases Hospital as of April 30th, 2017. The etiological structure of hepatitis and the children percentage with hepatitis on the oncopathology background was studied. It was estimated that among the examined 70 children (37.4%) had HBV, a significantly higher percentage of 53% (99 patients) were patients with HCV, except mono infection among examined children with mixt hepatitis B (B+C), they were 9.6% (18 children).

It should be noted that in 82 children (43.8%) chronic hepatitis ran against the oncopathology background. Most often, chronic hepatitis was diagnosed in children with acute lymphoblastic leukemia of 61% (50 patients). Among patients with chronic hepatitis B, patients with cancer were 45.7% (32 children), among those with chronic hepatitis C - these children were less - 35.4% (35 children). At the same time, the largest number of such patients was found in patients with mixed hepatitis (B+C) - 83.3% (15 patients).

71 patients with chronic viral hepatitis B were examined, who were at the dispensary treatment in the Regional Children's Infectious Diseases Hospital in Vinnytsia (41 patients), the Regional Children's Clinical Hospital in Zhytomyr (13 children), in the City Infectious Hospital of Khmelnytsky (7 children), in the Regional Clinical Infectious Diseases Hospital in Ivano-Frankivsk (10 children).

Taking into account the study purpose and the objectives, a comprehensive study was conducted on children with chronic hepatitis B (CHB) in lymphoblastic

leukemia (LBL) remission.

Results of own research. The main group of the study was 41 children with chronic viral hepatitis B in lymphoblastic leukemia remission.

Of the examined patients there are boys - 58.5% (24) and girls - 41.5% (17). All patients were divided into three age groups: the first - from 3 to 6 years - 9 (22%), the second - from 6 to 9 years - 10 (24,4%), and the third - from 9 to 17 years - 22 (53.6%). The average age of patients was 9.0 (7.0-14.0) years.

Wild-type HBe Ag (+) strain of the virus occurred in the vast majority of patients (97.5%), whereas HBe (Ag) (mutant) in only one patient (2.5%). Having detected the phases of the disease, it was found that in 24 children (58.5%) hepatitis was in the immune active phase, 9 patients (22%) had an immune tolerant phase, 3 children (7.3%) - the immune phase control, in 5 (12.2%) - the phase of avoiding the immune response was diagnosed.

Hemotransfusion was found to be the most frequent transmission factor in the implementation of the parenteral route in 38 (92.7%) patients, in almost every third child 13 (31.7%) had surgical intervention, the smallest number of children 6 (14.6%) indicated the cause of infection - visiting the dentist. According to the family anamnesis, it was found that in 24.3% (10 patients), close relatives had oncopathology, 14.6% (6 children) - in anamnesis of transmitted hepatitis. Among children with chronic hepatitis B in lymphoblastic leukemia remission 32 patients (78.1%) had burdened premorbid background.

All children with CHB in LBL remission were characterized by primary-chronic course without jaundice. The mosaic of clinical symptoms is associated with severe asthenic-vegetative syndrome, in particular increased fatigue (31.7%), dyspeptic syndrome in the form of appetite lack (58.5%), flatulence (34.1%), unstable chest (36.6%), pain syndrome in the right hypochondrium (26.8%), hepatomegaly (43.9%) ($p < 0.05$).

The main markers of cholestasis in patients with the main group such as general and direct bilirubin, alkaline phosphatase, were significantly higher compared to the control group ($p < 0.05$). With the age of patients with CHB in LBL remission,

all indicators of cholestasis, except for indirect bilirubin, tended to increase and were significantly higher than in the control group ($p < 0.05$).

Patients with CHB in LBL remission showed significant changes in cytolytic enzymes (ALT, AST), compared to HBV and control. The level of ALT (80 [51,0-120,0] U/l) was 3 times the same in patients with CHB and 5 times in healthy children ($p < 0,05$), while the level of AST (47 [32,0-67,0] U/l) in 1.5 and 1.8 times, respectively ($p < 0.05$). In contrast to the comparison group, a significant increase in the ALT level (78% vs. 40% of patients, $p < 0.05$) was recorded in the larger number of patients in the main group due to the minimal (29.3%), mild (39.0%) and moderate (7.3%) activity of the inflammatory process. At a low viral load, the ALT level (76.5 [30,0-138,6] U/l) was 3.6 fold higher than that of children in the comparison group, with a high viral load (80,0 [57,0-120, 0] U/l) - 2 times, respectively.

During investigating the lipid spectrum of blood in the patients, it was found increased Cholesterol level, Triglyceride, LDL and low HDL levels were observed, in contrast to the control group ($p < 0.05$). The LDL index was significantly increased relative to the reference norms in 46.3% of the patients in the main group than in the comparison group (26.7%) ($p < 0.05$). In all examined patients, high viral load, unlike low, was associated with significantly lower values of HDL and higher LDL for prescribed reference standards ($p < 0.05$).

Investigation of the plasma osteopontin content of patients with CHB in LBL remission showed a significant increase in this indicator (248.20 [185.18-408.72] ng/ml), unlike patients with CHB (119.45 [76.50- 193.45] ng/ml) and healthy children (94.50 [74.55-115.0] ng/ml) ($p < 0.05$). In patients with the main group, the highest value of OPN was recorded in the group of 3-6 years - 472.52 [185.18-500.0] ng/ml, compared with children 9-17 years (218.74 [196.8-258, 3] ng/ml) ($p < 0.05$). Significantly higher rates of OPN were found in patients with CHB in LBL remission with a minimum activity (258.28 [224.35-363.36] ng/ml) than in patients with CHB (131,12 [99,10-167,30] ng/ml) ($p < 0.05$). Regardless of the viral load, the patients with the main group recorded significantly higher rates of OPN than the children in the comparison and control groups ($p < 0.05$).

The study of patients, depending on the severity of fibrotic changes, showed that 68.3% of children with CHB in LBL remission had F1-F3 fibrosis, while 43.3% of patients with CHB – F1-F2. Expression of fibrosis was associated with OPN. The highest levels of OPN had the patients in the main group with fibrosis F2 (490.23 [408.72-500] ng/ml) and F3 (472.52 ng/ml) than F1 (216.23 [196.80-258.25] ng/ml) and F0 (185.18 [79.72-215.62] ng/ml) ($p < 0.05$). At the same time, there was a general tendency to increase the values of OPN in patients with CHB in LBL remission, as compared to CHB and healthy children. The pathological process in the liver was accompanied by non-inflammatory activity (A1-A3) in 85.4% of patients in the main group and only in 43,3% of the comparison group. With an increase in the degree of activity, there was an increase in the level of OPN, while significantly higher values of this indicator were in patients with CHB in LBL remission, than with CHB ($p < 0.05$). On the basis of the ROC analysis, the boundary level of osteopontin 248.20 ng/ml was determined which can be used as a non-invasive liver fibrosis biomarker (\geq F1) in children with CHB in LBL remission (sensitivity 92%, specificity 68%, accuracy - 76%).

In children with CHB in LBL remission in accordance with the goal, pathogenic therapy was improved by the use of arginine-betaine agent.

Scientific novelty of the obtained research results. For the first time in Ukraine, the level of infection with hepatitis B virus in patients with oncopathology, which was 45.7% in the Vinnytsya region, was determined. It was stated that CHB in LBL remission in children occurs in the form of primary-chronic form without jaundice (100%), domination of the immune active phase (58.5%) and prevalence of wild-type strain of the virus (97.5%) against the background of indicators of the main biochemical syndromes, which do not exceed the reference norms at significantly elevated levels of cytolytic enzymes (ALT 78% vs. 40% of patients in the comparison group, $p < 0,05$) due to the minimal, weakly expressed and moderate activity of the inflammatory process. All without exception, patients were in the stage of replication of the virus, in the vast majority of patients (65.8%) a high viral load was detected. In fibroblastic liver F1-F3, in fibroblasts of F1-F3, in 68.3% of children

with CHB in LBL remission.

For the first time, the determination of the plasma level of osteopontin in children with CHB in LBL remission was performed, its diagnostic value regarding the degree of fibrotic changes in the liver was established. The proposed 248.20 ng/ml OPN level is a new non-invasive liver fibrosis (\geq F1) biomarker in children with CHB in LBL remission (sensitivity 92%, specificity - 68%, accuracy - 76%). Positive correlation relationships were established between the level of OPN, the degree of fibrosis and non-inflammatory activity ($R = 0.721$, $p < 0.0001$ and $R = 0.632$, $p < 0.0001$, respectively).

The concept of the pathogenesis of fibrotic changes in the liver has been supplemented and expanded. It has been shown that CHB in children with LBL remission, irrespective of viral load, is characterized by the presence of F1-F3 liver fibrosis in 68.3% of patients compared with 43.3% of the comparison group, while the increase in OPN level has a clear correlation with the degree of fibrotic changes in the liver and is the highest in the blood plasma precisely in the F2-F3 fibrosis. In children with CHB in LBL remission, the pathological process in the liver is accompanied by non-inflammatory activity (A1-A3) in 85.4% of the patients than in 43.3% of the comparison group, the degree of severity of which had a direct correlation with the level of plasma OPN ($R = 0.632- 0.551$, $p < 0.001$), which confirms the role of OPN in the progression of CHB.

The expediency and effectiveness of the improved scheme of pathogenetic treatment of children with CHB in LBL remission with the use of arginine-betaine agent, which allows to accelerate the reduction of manifestations of cytolytic syndrome, intrahepatic cholestasis, and dyslipidemia and to ensure the regression of clinical symptoms of the disease, is substantiated. Against the background of the use of arginine-betaine in children with CHB in LBL remission achieved a significant reduction in plasma levels of OPN, compared with patients in the comparison group, proving the anti-fibrothic effect of this agent.

The practical value of the results. The conducted clinical and laboratory researches allowed to receive new data concerning the peculiarities of the course of

CHB in children in LBL remission, which will help doctors oncohematological departments to identify such patients in a timely manner and conduct more detailed laboratory diagnostics.

A new non-invasive biomarker of liver fibrosis - osteopontin was proposed in children with CHB in LBL remission. Establishment of the boundary level of OPN allows the practitioner to optimize the diagnosis of fibrotic changes in the liver, as an alternative to liver biopsy. Its definition will allow the timely allocation of a group of children who need adequate treatment, and, therefore, to prevent the development of serious complications such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Scientifically substantiated and proposed advanced treatment of patients with CHB in LBL remission by the use of arginine-betaine, which allows to improve the clinical and paraclinical parameters of the main biochemical syndromes of chronic hepatitis with the achievement of antifibrotic effect.

Key words: children, chronic hepatitis B, lymphoblastic leukemia, fibrosis, osteopontin.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА КЛІНІКУ ТА ДІАГНОСТИКУ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ У ДІТЕЙ	28
1.1 Клініко-лабораторні особливості хронічних гепатитів у дітей.....	28
1.2 Сучасна діагностика фіброзу печінки у дітей.....	35
1.3 Особливості лікування дітей з хронічним гепатитом В на тлі онкопатології.....	43
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	49
2.1 Матеріали досліджень.....	49
2.2 Клінічна характеристика хворих.....	51
2.3 Методи досліджень та їх обґрунтування.....	58
2.3.1 Епідеміологічні методи дослідження.....	58
2.3.2 Клінічні та загальноприйняті параклінічні методи досліджень.....	58
2.3.3 Серологічні та молекулярно-біологічні методи.....	61
А. Метод полімеразної ланцюгової реакції.....	61
Б. Метод імуноферментного аналізу.....	61
В. Визначення рівня остеопонтину плазми крові.....	61
Г. Метод ФіброТест (FibroTest) та АктіТест (ActiTest).....	63
2.3.4 Інструментальні методи дослідження.....	63
2.3.5 Статистичні методи дослідження.....	63
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ДІТЕЙ В РЕМІСІЇ ЛІМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗУ.....	65

3.1 Особливості клінічної симптоматики ХГВ у дітей в ремісії ЛБЛ.....	65
3.2 Показники синдрому холестазу у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ в залежності від віку та величини вірусного навантаження.....	71
3.3 Показники синдрому цитолізу у обстежуваного контингенту дітей в залежності від величини вірусного навантаження.....	78
3.4 Показники синдрому печінково-клітинної недостатності у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ.....	81
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ В В РЕМІСІЇ ЛІМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗУ.....	84
4.1 Показники ліпідного обміну у пацієнтів з ХГВ в ремісії ЛБЛ.....	84
4.2 Кореляційні зв'язки між показниками ліпідного обміну та показниками синдромів холестазу, цитолізу, печінково-клітинної недостатності у хворих досліджуваних груп.....	93
РОЗДІЛ 5 РОЛЬ ОСТЕОПОНТИНУ ПЛАЗМИ КРОВІ В ДІАГНОСТИЦІ ФІБРОТИЧНИХ ЗМІН В ПЕЧІНЦІ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ В В РЕМІСІЇ ЛІМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗУ	100
5.1 Визначення вмісту остеопонтину в плазмі крові дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ в залежності від віку, статі, вірусного навантаження, ступеня фіброзу та некрозапальної активності в тканині печінки.....	100
5.2 Вивчення взаємозв'язку ОПН з показниками основних біохімічних синдромів хронічних гепатитів. Діагностичне значення ОПН для оцінки ступеня фіброзу печінки.....	108
РОЗДІЛ 6 ВИЗНАЧЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ АРГІНІН-БЕТАЇНОВОГО ЗАСОБУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ В В РЕМІСІЇ ЛІМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗУ.....	115

6.1 Оцінка ефективності застосування аргінін-бетаїнового засобу у комплексному лікуванні хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ за клінічними симптомами.....	117
6.2 Обґрунтування застосування аргінін-бетаїнового засобу в комплексному лікуванні дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ за даними лабораторних методів дослідження.....	119
А. Динаміка показників цитолізу і холестазу у хворих на ХГВ в ремісії ЛБЛ в залежності від різних схем лікування.....	119
Б. Ефективність запропонованої схеми лікування за даними ліпідного спектру.....	121
В. Ефективність застосування аргінін-бетаїнового засобу в лікуванні хворих на ХГВ в ремісії ЛБЛ за рівнем плазмового остеопонтину.....	123
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	129
ВИСНОВКИ.....	143
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	146
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	147
ДОДАТОК А.....	160
ДОДАТОК Б.....	163
ДОДАТОК В.....	165
ДОДАТОК Г.....	166

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВОКДІЛ	– Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня
ВОДКЛ	– Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВГВ (HBV)	– вірус гепатиту В
ВГС (HCV)	– вірус гепатиту С
ХГВ	– хронічний гепатит В
ХГС	– хронічний гепатит С
ІФА	– імуноферментний аналіз
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
CMV	– цитомегаловірус
EBV	– Епштейна – Барр вірус
HHV 6	– герпес 6 типу
ANA	– антинуклеарні антитіла
Toxg	– токсоплазмоз
HBsAg	– поверхневий антиген ВГВ
HBeAg	– антиген інфекційності ВГВ
HBcAg	– серцевинний антиген ВГВ
anti HBe	– антитіла до HBe
anti HBc	– антитіла до серцевинного антигену HBc
Ig G	– імуноглобулін G
Ig M	– імуноглобулін M
ОПН	– остеопонтін
ЛБЛ	– лімфобластний лейкоз
ПХТ	– поліхіміотерапія
ГЦК	– гепатоцелюлярна карцинома
ЦП	– цироз печінки
FibroTest	– ФіброТест

ActiTest	– АктіТест
АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
ЛФ	– лужна фосфатаза
ГГТ	– гамаглутаматтрансфераза
ХС	– холестерин
ТГ	– тригліцериди
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
ЕЦМ	– екстрацелюлярний матрикс

ВСТУП

Актуальність теми. Серед хронічних дифузних захворювань печінки надзвичайно важливе місце займає вірусний гепатит В, який являє собою глобальну медико-соціальну проблему, що пов'язана з широким розповсюдженням серед дорослого, так і серед дитячого населення, схильністю до хронізації та розвитком важких закономірно прогресуючих наслідків (цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми) [14].

За даними експертів ВООЗ у світі інфікованих вірусом гепатиту В від 400 млн до 2 млрд людей [106]. Серед них 257 млн чоловік живуть з хронічним гепатитом В, 1,4 млн людей щорічно помирає від даної патології, що прирівнюється до загальної кількості померлих від туберкульозу та ВІЛ [54].

Проблема хронічних гепатитів В є надзвичайно актуальною і в Україні. За даними Голубовської О.А. [90], в останнє десятиліття захворюваність на дану патологію зросла серед дорослого населення. Україна належить до регіону з середнім рівнем поширеності хронічного гепатиту В (ХГВ) серед населення, частота виявлення носіїв HBsAg становить в середньому 2 % [66]. Ця проблема є актуальною і серед дитячого населення [7, 14, 67, 68]. В Україні щороку реєструється 3,5 тис. дітей хворих на вірусний гепатит В [31]. Слід відмітити, що серед дорослого населення гострий гепатит В трансформується у хронічний у 10-15 % випадків, тоді як серед дитячого населення цей відсоток значно вищий та складає 90 %, особливо в ранньому віці [14, 54].

Останнім часом в практиці дитячих інфекціоністів з'явився особливий контингент хворих з хронічними гепатитами, які виникли на тлі онкогематологічної патології [39, 50, 52, 130, 140]. Висока інфікованість вірусними гепатитами пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями (ОГЗ) обумовлена інтенсивністю парантеральних втручань, масивним гематрансфузійним навантаженням, високою частотою інвазивних методів дослідження [7].

Враження печінки при вірусних гепатитах у дітей з ОГЗ носять багатофакторний характер. Це обумовлено власне вірусною інфекцією, а також станом глибокої імуносупресії, що є результатом самої онкопатології, тривалої гепатотоксичної дії поліхіміотерапії (ПХТ) та інших лікарських засобів, які використовуються в якості супровідної терапії [33, 77]. На даний час рівень інфікування HBV та HCV-інфекцією онкогематологічний хворих і особливо дитячого населення в стаціонарах України залишається не вивченим, офіційна статистика з цього питання відсутня.

Будь-який хронічний процес в печінці супроводжується активацією фіброгенезу [43]. В останні роки все більше уваги приділяється вивченню молекулярних механізмів фіброзоутворення, вчасній діагностиці структурних змін в печінці [6, 41].

«Золотим стандартом» оцінки морфологічних змін у печінці вважається пункційна біопсія печінки. Однак, у щоденній практиці лікаря застосування даного методу має свої обмеження [56, 114]. На даний момент ведеться активний пошук нових ефективних неінвазивних, економічно доступних способів діаностики початкових стадій фіброзу [42, 95].

Одним із таких маркерів є остеопонтін (ОПН). Його експресія найбільша в печінці в купферовських клітинах, макрофагах та печінкових зірчастих клітинах [86, 127]. ОПН експресується в макрофагах та пов'язаних з ними клітинах на місці ураження печінки, сприяючи відповідній відповіді організму на інфекцію чи пошкодження [99, 123].

Остеопонтін є важливим компонентом екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), який сприяє фіброзу печінки та виступає біомаркером його важкості [92, 120, 128]. ОПН індукує акумуляцію ЕЦМ через приєднання до кологену I типу, фібронектину, та остеокластину, сприяючи процесу фіброзоутворення [96].

Слід відмітити, що більшість наукових праць щодо прямих (плазмових рівнів остеопонтину, гіалуронової кислоти, колагену) та непрямих методів оцінки фіброзу печінки (ФіброТест) проводились серед дорослого населення [4,

126, 131]. Виникла необхідність у визначенні ОПН як одного із неінвазивних маркерів діагностики фібротичних змін в печінці, саме у дітей. В Україні дослідження такого плану не проводились взагалі.

Сучасні протоколи лікування хворих з гепатитом В в Україні є недостатньо ефективними і потребують удосконалення, на тлі онкопатології – не існує взагалі. Лікувальна тактика по відношенню до таких хворих в сучасних керівництвах представлена не однозначно. Тому виникла нагальна потреба в пошуку та оптимізації схем лікування хворих з ХГВ на тлі онкопатології, яка забезпечила б регрес основних клінічних проявів захворювання та уповільнила процес фіброзоутворення.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом наукової праці кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова «Метаболічні та генетичні аспекти розвитку вірусних інфекцій у дітей та сучасні методи корекції» (державний реєстраційний номер – 0115v004044).

Мета дослідження: удосконалити ранню діагностику та лікування фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічний гепатит В в ремісії лімфобластного лейкозу шляхом з'ясування ролі остеопонтину плазми крові в процесі фіброзоутворення у взаємозв'язку із біохімічними показниками функціонального стану печінки.

Завдання дослідження:

- 1.** Вивчити особливості клінічного перебігу хронічного вірусного гепатиту В у дітей в ремісії лімфобластного лейкозу.
- 2.** З'ясувати ступінь ушкодження печінки шляхом вивчення показників холестазу, цитолізу, печінково-клітинної недостатності, ліпідного обміну у хворих на хронічний вірусний гепатит В в ремісії лімфобластного лейкозу та залежність цих змін від вірусного навантаження.
- 3.** Встановити вміст остеопонтину в плазмі крові хворих на хронічний

гепатит В в ремісії лімфобластного лейкозу в залежності від віку, статі, активності запального процесу та вірусного навантаження.

4. Вивчити діагностичне значення остеопонтину плазми крові для оцінки ступеня фіброзу печінки та некрозапальної активності в тканині печінки у дітей з хронічним гепатитом В в ремісії лімфобластного лейкозу.

5. Оцінити наявність можливого антифібротичного ефекту та динаміку відновлення біохімічних показників функціонального стану печінки при застосуванні удосконаленої схеми лікування із використанням аргінін-бетаїнового засобу в хворих на хронічний гепатит В в ремісії лімфобластного лейкозу.

Об'єкт дослідження – хронічний вірусний гепатит В в ремісії лімфобластного лейкозу.

Предмет дослідження – клінічні прояви ХГВ у дітей в ремісії ЛБЛ, показники холестазу, цитолізу, печінково-клітинної недостатності, ліпідного обміну, рівні остеопонтину плазми крові, розробка удосконаленої схеми лікування із застосуванням аргінін-бетаїнового засобу.

Методи дослідження: анкетування, загальноклінічні (збір скарг та анамнезу, об'єктивне обстеження), лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові з визначення білірубіну, АЛТ, АСТ, загального білка, коагулограми, показників ліпідів крові (холестерину, лужної фосфатази, ЛПВЩ, ЛПНЩ), молекулярно-генетичні (ПЛР з виявленням в сироватці крові HBV-ДНК якісним та кількісним методом), серологічні (імуноферментний аналіз з виявленням антигенів та антитіл гепатиту В (HBsAg, HBeAg, antiHBc IgG, antiHBe); імуноферментний аналіз з визначенням рівня остеопонтину плазми крові), інструментальні (УЗД органів черевної порожнини), FibroTest, ActiTest, аналітико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження. Вперше в Україні визначений рівень інфікування вірусом гепатиту В хворих дітей з онкопатологією, який становив 45,7% у Вінницькій області, та проаналізовані особливості перебігу хронічного гепатиту В в ремісії лімфобластного лейкозу.

Вивлено, що ХГВ у таких дітей перебігає у вигляді первинно-хронічної форми без жовтяниці (100%), з домінуванням імуноактивної фази (58,5%) і переважанням дикого штаму вірусу (97,5%) на тлі показників основних біохімічних синдромів, які не виходять за межі референтних нормативів, при суттєво підвищених рівнях цитолітичних ферментів (АЛТ – 78% проти 40% хворих групи порівняння, $p < 0,05$) за рахунок мінімальної, низької та помірної активності запального процесу. Всі без виключення пацієнти знаходились в стадії реплікації вірусу, у переважної більшості хворих (65,8%) виявлено високе вірусне навантаження. У 68,3% дітей з ХГВ на тлі ЛБЛ в стадії ремісії діагностовано фіброз печінки F1-F3.

Вперше було з'ясовано діагностичне значення плазмового рівня остеопонтину у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ щодо оцінки ступеня вираженості фібротичних змін в печінці. Запропонований межовий рівень ОПН 248,20 нг/мл є новим неінвазивним біомаркером фіброзу печінки (\geq F1) у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ (чутливість – 92%, специфічність – 68%, точність – 76%). Встановлено позитивні сильні кореляційні зв'язки між рівнем ОПН, ступенем фіброзу та некрозапальної активності ($R=0,721$, $p < 0,0001$ та $R=0,632$, $p < 0,0001$ відповідно).

На основі отриманих результатів доповнено та розширено уявлення про патогенез розвитку фібротичних змін в печінці. Доведено, що ХГВ у дітей в ремісії ЛБЛ, незалежно від вірусного навантаження, характеризується наявністю фіброзу печінки F1-F3 у 68,3% хворих проти 43,3% групи порівняння, при цьому підвищення рівня ОПН має чіткий взаємозв'язок зі ступенем вираженості фібротичних змін в печінці та є найвищим у плазмі крові саме при фіброзі F2-F3. У дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ патологічний процес в печінці супроводжується некрозапальною активністю (A1-A3) у 85,4% хворих, ніж у 43,3% групи порівняння, ступінь вираженості якої мала пряму кореляцію з рівнем плазмового ОПН ($R=0,632-0,551$, $p < 0,001$), що підтверджує роль ОПН в прогресуванні ХГВ.

Обґрунтовано доцільність та ефективність удосконаленої схеми

патогенетичного лікування дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ з використанням аргінін-бетаїнового засобу, що дозволяє пришвидшити зменшення проявів цитолітичного синдрому, внутрішньопечінкового холестазу, дизліпідемії та забезпечити регрес клінічних симптомів захворювання. На фоні застосування аргінін-бетаїнового засобу у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ досягнуто достовірне зниження плазмових рівнів ОПН, порівняно з хворими групи порівняння, що доводить антифібротичний ефект даного засобу.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені клініко-лабораторні дослідження дозволили отримати нові дані стосовно особливостей перебігу ХГВ у дітей в ремісії ЛБЛ, що допоможуть лікарям онкогематологічних відділень вчасно виявити таких хворих та провести більш детальну лабораторну діагностику.

У дітей з ХГВ на тлі ЛБЛ в стадії ремісії запропоновано новий неінвазивний біомаркер фіброзу печінки – остеопонтін. Встановлення межового рівня ОПН дає можливість практичному лікарю оптимізувати діагностику фібротичних змін в печінці, як альтернативу біопсії печінки. Його визначення дозволить вчасно виділити групу дітей, які потребують адекватного лікування, а отже, попередити розвиток серйозних ускладнень, таких як цироз і гепатоцелюлярна карцинома.

Науково обгрунтована та запропонована удосконалена схема лікування хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ шляхом застосування аргінін-бетаїнового засобу, що дозволяє покращити клінічні та параклінічні показники основних біохімічних синдромів хронічного гепатиту з досягненням антифібротичного ефекту.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджено в практику Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні, Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, Хмельницької міської інфекційної лікарні, Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні про що свідчать відповідні акти впровадження. Отримані дані

використовуються в навчальному процесі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на кафедрі дитячих інфекційних хвороб.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Автором особисто здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою дисертації, визначено напрям наукового дослідження, проведено підбір тематичних хворих, здійснено повне клінічне обстеження пацієнтів та дітей контрольної групи, забезпечено проведення додаткових лабораторних та інструментальних обстежень. Здобувачем сформовано комп'ютерну базу даних, виконано статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз і теоретичне узагальнення. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження, підготовлені та направлені до друку наукові праці, підготовлені виступи на конференціях.

Визначення біохімічних показників проводилось в лабораторії Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні та лабораторіях медичних закладів інших областей; остеопонтину –ДУ «Вінницький обласний лабораторний центр Держсанепідемслужби України» (завідувач вірусологічної лабораторії – Князєва В.І.); молекулярно-генетичні дослідження – на базі лабораторії «Synovo» м. Вінниця.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи висвітлені на: ІХ з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці», м. Тернопіль, 7-9 жовтня 2015 року; науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 60-річчю створення кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів, 12-13 травня 2016 року; Всеукраїнській науково-практичній конференції «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги», м. Вінниця, 29-30 вересня 2016 року; науково-практичній

конференції «Актуальні питання дитячої гепатології», м. Київ, 17 травня 2017 року; на 15-му щорічному Європейському зібранні з проблеми ВІЛ та гепатитів – Стратегії лікування та резистентність до противірусної терапії (15th edition of the European Meeting on HIV & Hepatitis – Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance), 7 - 9 червня 2017, м. Рим, Італія; на 3-му щорічному зібранні з проблеми вірусних гепатитів та ВІЛ ко-інфекції у країнах Центральної та Східної Європи (3rd Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV), 27-28 вересня 2017 року, м. Любляна, Словенія; на Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Епідеміологічні і клінічні ускладнення інфекційних та паразитарних хвороб у сучасних умовах», м. Житомир, 5-6 жовтня 2017 року; на науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячих інфекційних хвороб», м. Вінниця, 25 жовтня 2017 року.

Публікації. Матеріали дисертації та отримані результати опубліковані в 8 наукових роботах: 3 статті у фахових журналах рекомендованих МОН України, 2 статті – у зарубіжних фахових виданнях, 3 наукових праці надруковано в збірниках матеріалів науково-практичних конференцій.

Об'єм та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 171 сторінці машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, загальної методики і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, обговорення та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку джерел (із них кирилицею – 69, латиницею – 71). Роботу ілюстровано 31 таблицею, 19 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА КЛІНІКУ ТА ДІАГНОСТИКУ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ У ДІТЕЙ

1.1 Клініко-лабораторні особливості хронічних гепатитів у дітей

В сучасних умовах проблема дифузних захворювань печінки у дітей все ще є надзвичайно актуальною, як через різноманітність етіологічних факторів, так і високий ризик формування хронічного процесу, особливо у дітей раннього віку.

Клінічні та експериментальні дослідження останніх років свідчать про неухильну тенденцію до хронізації хвороб печінки у дітей та появи важких інвалідизуючих, а часом фатальних ускладнень (цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми) [134]. Провідне місце в структурі хронічних захворювань печінки належить вірусним гепатитам В і С (майже 90%) [91, 94].

На даний час хронічні вірусні гепатити набули глобального поширення [89]. Зараз у світі понад 257 млн осіб з хронічним гепатитом В та 71 млн з хронічним гепатитом С. Україна належить до регіону з середнім рівнем поширеності ХГВ серед населення, частота виявлення носіїв HbsAg становить в середньому 2% [66].

Слід відмітити, що у всьому світі досягнутий величезний прогрес щодо глобальної боротьби з вірусним гепатитом В. У 2015 році глобальне охоплення 3-ма дозами вакцини проти гепатиту В серед немовлят досягло 84%, в той час як в Україні цей показник становив лише 22% [93].

При відсутності планового введення дози вакцини та імуноглобуліну при народженні передача вірусу гепатита В від матері до дитини залишається основною причиною хронічного захворювання печінки у дітей старшого віку. Не дивно, що в Україні щорічно реєструється понад 3,5 тис. дітей з ХГВ [31, 38, 54].

Згідно даних літератури, перинатальне інфікування вірусом гепатиту В у світі в середньому становить 1%, однак дуже коливається в різних регіонах світу [122]. Це в основному пояснюється різною частотою виявлення HBeAg серед вагітних жінок, що суттєво впливає на зростання частоти інфікування HBV дитини [28].

Насьогодні перинатальний шлях передачі HBV-інфекції залишається головним в ендемічних районах щодо вірусного гепатиту В [89]. Так у немовлят, матері яких є носіями HBsAg і дикого штаму вірусу (HBeAg+), ризик інфікування становить 70-100% в Азії і 40% в Африці, на відміну від дітей, народжених від HBsAg-позитивних матерів з мутантним штамом вірусу (HBeAg-) (5-30% в Азії і 5% в Африці).

Крім перинатального інфікування дитини, величезне значення мають парантеральні втручання, а саме гемотрансфузії, внутрішньовенні введення препаратів, оперативні втручання, тощо [6].

Слід відмітити, що рівень розвитку хронічного гепатиту В перебуває в зворотній залежності від віку на момент інфування і спостерігається приблизно у 80-90% немовлят, інфікованих в перинатальний період, у 30-60% дітей, інфікованих в віці до 6 років, та менш ніж у 5% дітей старшого віку [76, 93].

Вірусні гепатити у дітей раннього віку в загальній структурі уражень печінки мають постійну тенденцію до зростання і трапляються майже в 50% випадків [67].

Згідно літературних джерел частіше на хронічні гепатити В і С хворіють хлопчики. Це може пояснюватись генетичною детермінованістю та асоціацією з системою HLA-антигенів [24, 28, 68, 105].

Реалізація захворювання в дитячому організмі в основному здійснюється через високий рівень обмінних процесів в «незрілій» печінці, швидкий зрив компенсаторних імунних реакцій, що є передумовами до реплікації та розмноження вірусів [5, 54].

За даними літератури, клінічна картина вірусних гепатитів у дітей раннього віку характеризується значним поліморфізмом [21, 35, 65]. У

переважній більшості випадків захворювання має малосимптомний характер з формуванням первинно-хронічного процесу, в рідких випадках можливий розвиток фульмінантного гепатиту.

Основним в клінічній картині ХВГ є астеновегетативний синдром, як прояв хронічної ендогенної інтоксикації. Діти в основному скаржаться на швидку втомлюваність, слабкість, емоційну лабільність, цефалгії, міалгії, поганий апетит, порушення смоктання, часті зригування, відставання у вазі, нерідко з розвитком гіпотрофії [20, 21].

Вираженість симптомів захворювання має чітку залежність від активності запального процесу в печінці, і є значною саме у дітей з помірною і високою активністю гепатиту [61]. Існує думка, що відносно добре самопочуття дітей раннього віку залежить не лише від ступеня активності патологічного процесу, а і обумовлене адаптаційними та резервними можливостями дитячого організму [68].

Провідним симптомом хронічного гепатиту В, на основі фізикального обстеження, є гепатомегалія. Більшість авторів вказують на стабільну гепатомегалію протягом всього періоду спостереження хворого, відсутність чіткої залежності вираженості симптому від ступеня важкості захворювання [20, 66].

Слід відмітити, що суттєве збільшення печінки найчастіше відбувається за рахунок правої її частки. Мінімальна активність ХВГ характеризується збільшенням правої частки печінки на 1,5-2 см при відсутності пальпаторних змін її консистенції. При високій активності процесу, навпаки, печінка щільної консистенції, виступає з-під краю реберної дуги на 3-5 см, безболісна при пальпації [28, 67].

Дуже часто у дітей з ХВГ об'єктивно визначається суттєво збільшений об'єм живота не за рахунок тривалого збільшення розмірів печінки, а через значний метеоризм [68].

В ряді випадків при хронічному вірусному гепатиті виникає гепатолієнальний синдром. Пальпаторно селезінка виступає на 1-4 см з-під краю

реберної дуги [28].

Явища холестазу у дітей з даною патологією слабо виражені. Виникнення жовтяниці зазвичай пов'язане з нашаруванням гепатиту D.

Досить часто у дітей з ХГВ виявляється абдомінальний та диспептичний синдроми. Абдомінальний больовий синдром в основному буває періодичним, переважно нелокалізованим, тривалим та з різною інтенсивністю [18].

Диспептичний синдром у дітей раннього віку найчастіше проявляється зниженням апетиту, блюванням і зригуванням, кишковими кольками, метеоризмом, вурчанням в животі, порушенням частоти, характеру та кольору випорожнень, патологічним складом калових мас [35, 66].

Часом у дітей з ХГВ виникають періодичні носові кровотечі, пальмарна еритема, судинні «зірочки», розширюється венозна сітка на животі і на грудній клітині [1, 3].

Позапечінкові прояви хронічного вірусного гепатиту В у дітей зустрічаються значно рідше, ніж у дорослих (приблизно у 1-2 % випадків) [3, 40, 133]. Найчастіше у дітей виявляються позапечінкові ураження, пов'язані з імунотоксичними і вазотоксичними реакціями на тлі обтяженого алергологічного анамнезу або у дітей з супутньою іммунопатологією у вигляді хвороб нирок (гломерулонефриту), імунodefіцитних станів, зокрема вузликового поліартеріїту, кріоглобулінемії, аутоімунного тиреоїдиту, порфірії, рідше – плоского лишая, серонегативних артритів, апластичної анемії, В-клітинної лімфоми. [10, 40, 63, 64].

Слід відмітити, що у дітей препубертатного та пубертатного віку на вираженість позапечінкових проявів ХГВ суттєво впливає гормональний дисбаланс [3, 5].

При лабораторному дослідженні крові дітей з ХГВ на перше місце виступає синдром цитолізу [35]. Найчастіше гіперферментемія у таких осіб виникає за рахунок підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), стійкого підвищення рівнів лактатдегідрогенази (ЛДГ), глутамілтрансферази (ГГТ) [66].

Крім того в біохімічному аналізі крові виявляється гіпербілірубінемія за рахунок кон'югованого білірубіну, диспротеїнемія у вигляді незначного зниження вмісту альбумінів та підвищення фракції гамаглобулінів, зміни у системі згортання крові (зниження вмісту фібриногену та протромбіну) [68].

Найбільша клініко-біохімічна активність ХВГ припадає на перші 3-5 років життя, в подальшому відбувається поступовий регрес хронічного гепатита. Вважається, що висока активність, затяжний перебіг та наслідки даного захворювання обумовлені унікальною взаємодією вірусу з незрілою імунною системою дитячого організму [24, 28, 51, 53].

В процесі природного перебігу хронічного гепатиту В виділяють декілька фаз, що не завжди послідовно змінюють одна одну: фаза імунної толерантності (фаза реплікації), фаза імунного кліренса (імуноактивна фаза), фаза імунного контролю (не-реплікативна фаза) [24, 82, 83, 97]. На практиці встановлюють фази ХВГ на основі даних лабораторних досліджень (плазмових концентрацій АЛТ, АСТ, наявності HBeAg, anti-HBe, рівня ДНК ВГВ) та пункційної біопсії печінки (морфологічного дослідження біоптата).

В фазу імунної толерантності хоч і відбувається активна реплікація вірусу гепатита В (наявний HBeAg та високий рівень ДНК ВГВ (>20000 МО/мл)), однак активність запального процесу в печінці майже не виражена (нормальні чи мінімально підвищені рівні АЛТ) [16]. Гістологічне дослідження біоптатів печінки демонструє відсутність чи мінімальні зміни в органі. Тривалість цієї фази може бути різною, навіть десятиліття, і залежати від віку хворого, коли відбулось зараження ВГВ. Так у осіб, інфікованих у старшому віці, імунотолерантна фаза може бути нетривала чи взагалі відсутня, а хронічний процес вочевидь починається з фази імунного кліренса.

Фаза імунного кліренса буває різною за тривалістю, що пояснюється індивідуальною реакцією розпізнавання імунної системи хазяїна вірусу гепатита В [65]. Імунна відповідь зазвичай обумовлює гепатоцелюлярне пошкодження, яке клінічно може бути представлене персистуючим чи тривалим підвищенням рівня АЛТ, ДНК ВГВ (>2000 МО/мл), наявністю

HBeAg. Дослідження біоптатів печінки в цю фазу вказують на значні запально-некротичні зміни, розвиток фіброзу та цирозу печінки [70].

Надалі більш ніж 50% хворих з ХГВ вступають у фазу імунного контролю («неактивного носійства»). При цьому виникає спонтанна сероконверсія HBeAg до anti-HBe, рівень ДНК ВГВ є дуже низьким (<2000 МО/мл) або навіть не вияляється у крові хворого, рівні трансаміназ крові є стабільно нормальними, дослідження біоптатів печінки демонструють слабо виражену картину гепатита з мінімальним фіброзом, іноді з ознаками неактивного цирозу печінки. У незначній кількості хворих (~8%) можлива самоелімінація ВГВ [16, 61].

У 33% хворих хоч і настає сероконверсія до anti-HBe, визначається персистуюче підвищення рівнів АЛТ та ДНК ВГВ. Такі пацієнти ще залишаються в імуноактивній фазі [1].

У незначній кількості хворих з ХГВ (4,2%) з асимптомним перебігом можлива реактивація гепатиту (реверсія anti-HBe до HBeAg), перехід зі стадії імунного контролю в імуноактивну фазу [24].

Слід відмітити, що HBeAg (-) ХГВ притаманний особам старшого віку, характеризується підвищеним рівнем ДНК ВГВ (>2000 МО/мл), постійно підвищеним рівнем трансаміназ (АЛТ), низькою частотою спонтанної ремісії та неблагоприємним віддаленим прогнозом, на відміну від HBeAg (+) ХГВ. Крім того, у дітей встановлено зворотній кореляційний зв'язок між тривалістю ХГВ та вірусним навантаженням, тобто із збільшенням тривалості захворювання зменшується активність вірусної реплікації [61, 65].

Особливістю ХГВ у дітей, інфікованих під час пологів чи в ранньому віці, є характерна зміна фаз патологічного процесу, наявність тривалої імунотолерантної фази, прогресування інфекції навіть після зникнення HBeAg, низька спонтанна сероконверсія (у дітей до 3 років <2% в рік, старше 3 років – 4-5%), часто асимптомний перебіг з розвитком ускладнень, прогресуванням фіброзу. Відомо, що у 50% дітей від 1 до 18 років при HBeAg (+) ХГВ та підвищених рівнях АЛТ визначається помірний і важкий фіброз [24].

Найсерйознішими наслідками прогресування ХГВ у дорослих, так і дітей, може бути цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома [6].

Насьогодні виділяють кілька факторів, що асоціюються з підвищеним ризиком розвитку та прогресування захворювання печінки серед дітей з ХГВ. До них належить високе вірусне навантаження, генотип С, мутантні штами ВГВ, більш старший вік сероконверсії HBeAg, високий рівень АЛТ, часті реактивації, одночасне інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), вірусами гепатитів С і D, наявність важкої супутньої патології [47, 68].

Останнім часом з'явився особливий контингент хворих з хронічними гепатитами, які виникли на тлі онкогематологічної патології. Висока інфікованість вірусними гепатитами пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями (ОГЗ) обумовлена інтенсивністю парантеральних втручань, масивним гематрансфузійним навантаженням, високою частотою інвазивних методів дослідження [7, 8]. Встановлено, що до групи високого ризику інфікування гепатитами відносяться діти з гемофілією, злоякісними пухлинами кровотворної та лімфоїдної тканин [46].

Враження печінки при вірусних гепатитах у дітей з ОГЗ носять двоякий характер [12]. По-перше, воно обумовлене власне вірусною інфекцією, по-друге, станом глибокої імуносупресії, що є результатом онкопатології, тривалого гепатотоксичної дії поліхіміотерапії (ПХТ) та інших лікарських засобів, які використовуються в якості супровідної терапії [12, 77]. Встановлено, що у хворих з ОГЗ ризик інфікування вірусами гепатитів зростає прямо пропорційно до числа одиниць отриманої крові та її препаратів [14].

За даними літературних джерел інфікованість вірусами гепатитів дітей з ОГЗ досягає 79%. HBV-інфекція розвивається у 25-79% хворих, HCV-інфекція в 30-62% випадків, мікс-інфекція HBV+HCV спостерігається у 15-33% пацієнтів [52, 57]. Згідно різних авторів переважна більшість дітей з ОГЗ інфікуються вірусами гепатитів В і С протягом першого року від початку лікування основного захворювання, тобто в період максимальної інтенсивності хіміотерапії [46].

У хворих з ОГЗ порушення гуморального та клітинного імунітету впливають на подальший перебіг гепатиту, зокрема розвиток хронічного носійства з хронічним гепатитом чи без нього [39, 51, 53]. Більшість вчених дотримуються думки, що поліхіміотерапія при ОГЗ сприяє прискоренню реплікації вірусу та збільшує ризик швидшого прогресування гепатита [46]. Так зазначається, що після завершення циклу хіміотерапевтичного лікування або в перервах цитостатичної терапії, а отже, в період «компенсаторного» покращення активності імунної відповіді гепатит В може набувати важкого і навіть блискавичного перебігу з раптовим зростанням рівнів трансаміназ та прогресуванням захворювання [9, 49]. Це співпадає з даними білоруських науковців [52], де зазначається, що хронічні гепатити у дітей на тлі онкогематологічних захворювань мають більш виражену клінічну симптоматику.

Однак згідно більшості літературних джерел найчастіше у онкологічних хворих спостерігається латентний субклінічний перебіг HBV-інфекції з розвитком безжовтяничних форм та високим ступенем вірусемії [9, 14, 65, 68]. Дані щодо клініко-лабораторних особливостей перебігу вірусних гепатитів на тлі онкопатології представлені в роботах ряду вітчизняних та іноземних авторів [9, 14, 23, 46, 50, 52, 60, 88].

У дітей розвиток ХГВ на тлі онкопатології, зокрема гострого лімфобластного лейкозу, супроводжується значними змінами в імунному статусі (збільшенням кількості CD8+, зниженням CD4+ та їх співвідношення CD4+/CD8+) [8, 9, 50]. На думку окремих авторів розвиток важкого гепатиту на тлі поліхіміотерапії пов'язаний з циркуляцією у анти-HBe(+) пацієнтів мутантного вірусного штама [49]. Дане твердження співпадає з результатами мультицентрового дослідження в 250 клініках Японії в кінці 90-х років [108]. В окремих публікаціях вказують на затримку розвитку сероконверсії HBe в анти-HBe, що суттєво затруднює етіологічну діагностику [9].

На сьогодні в багатьох розвинутих країнах світу проблема вірусних гепатитів В і С у онкологічних хворих давно ліквідована, оскільки усі

препарати крові, що переливаються, ретельно перевіряються кількісними методами ПЛР, які дозволяють виявляти дуже малі концентрації вірусу (до 5-10 МО/мл) [54, 89]. В Україні гемотрансфузійний шлях передачі ВГВ є основним, так як в більшості станцій переливання крові перевірка донорської крові здійснюється методом ІФА з визначенням антитіл до вірусу гепатита В і лише в поодиноких випадках застосовуються сучасні ПЛР-методики з діапазоном вимірювань від 100 до 200 МО/мл [14, 38].

До цього часу рівень інфікування HBV та HCV – інфекцією онкогематологічних хворих, особливо дитячого населення, в стаціонарах України залишається не вивченим. На сьогодні офіційна статистика з цього питання відсутня, більшість опублікованих робіт останніх років присвячено вивченню імунного статусу, особливостям противірусного лікування та оцінці його ефективності у імунокомпрометованих осіб [45, 54, 57].

Все вище представлене спонукало нас до проведення наукового дослідження.

1.2 Сучасна діагностика фіброзу печінки у дітей

В останні роки спостерігається неухильна тенденція до хронізації хвороб печінки з розвитком ускладнень не тільки у дорослих, а і у дітей. Згідно даних ВООЗ [89] особи з хронічними гепатитами належать до групи ризику щодо цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). В 2015 році у світі через вірусний гепатит В померло понад 887 тис. осіб, а саме понад 87 тис. від гострого гепатиту, 337 тис. від ГЦК та 462 тис. осіб від цирозу печінки [91]. Така невтішна статистика демонструє необхідність вивчення і подолання проблеми прогресування хронічного вірусного гепатиту В, незалежно від контингенту обстежених.

У дітей швидкість прогресування ХВГ визначається особливостями фіброгенезу в печінці. Темпи прогресування фіброзу печінки є індивідуальними і визначаються як факторами хазяїна (перевантаження залізом, стеатоз,

тривалість інфікування та ін.), так і факторами вірусу (генотип вірусу, вірусне навантаження) [6, 62, 65, 133].

Будь-який хронічний процес в печінці супроводжується активацією фіброгенезу, що призводить до порушення структури сполучно-тканинного каркасу печінки, ступінь якого визначає функціональну неспроможність подальших процесів регенерації [27, 41].

Згідно даних літератури патогенез фіброзу печінки при хронічних вірусних гепатитах досить складний і пов'язаний з індукцією інфікованими гепатоцитами медіаторів запалення, що веде до стимуляції синусоїдальних клітин та запуску процесів фіброутворення [73].

Синусоїдальні клітини (ендотеліальні, клітини Купфера, зірчасті клітини (клітина Іто, стеллатна клітина, ретиноїдзапасаюча клітина, ліпоцит)), разом з ділянкою гепатоцитів беруть участь в утворенні позаклітинного матрикса (ПКМ) [41, 73]. В нормі існує рівновага між факторами фіброгенезу і антифібротичними факторами [47]. При пошкодженні печінки виділяються біологічно активні речовини, що активують макрофаги і ендотеліальні фактори синусоїдів, які виділяють IL-1, TNF α , оксид азоту, ендотелін, які діють на клітини Іто. Зірчасті клітини при активації виробляють тромбоцитаактивуючий фактор PDGF і трансформуючий фактор росту TGF β 1. Під дією TGF β 1 клітини Іто починають аутоактивуватись, мігруючи в зони запалення. Відбувається зміна фенотипу клітин Іто – вони трансформуються в міофібробласти та продовжують продукувати TGF β 1 та ПКМ. Порушення рівноваги між фібротичними і антифібротичними факторами приводить до збільшення ПКМ в 3-10 разів та зміни його складу (переважають колагени I та III типу) [73]. Перерозподіл матриксу в простір Діссе, його розширення, капіляризація синусоїдів супроводжується порушенням обміну між гепатоцитами і плазмою крові, шунтуванням крові через розвиток псевдокапсул і розвитком цирозу печінки. У випадку припинення дії медіаторів запалення клітини Іто починають продукцію вже антифібротичних речовин і відбувається зменшення компонентів ПКМ в просторі Діссе. Таким чином, фіброз на ранніх стадіях

розвитку – процес зворотній [2, 122].

Отже, фіброгенез в печінці – це універсальний патофізіологічний процес у відповідь на її пошкодження, що характеризується надмірним відкладенням позаклітинного матриксу в результаті збільшення синтезу його компонентів і зменшення швидкості їх руйнування [2, 73].

В останні роки все більше увага приділяється вивченню молекулярних механізмів фіброзоутворення, ранній діагностиці структурних змін в печінці та дослідженню ефективності різних варіантів антифібротичної терапії [6].

На даний час існує якісна та напівкількісна (побальна) оцінка морфологічних змін в тканині печінки. Напівкількісна оцінка індекса гістологічної активності та стадії фіброза у хворих з ХГВ може здійснюватись за допомогою шкали R.G. Knodell (1981), P.J. Scheuer (1991), K.G. Ishak (1994), K.P. Batts (1995) або METAVIR (1994) [1]. Звичайно для інтерпретації фіброзно-циротичних змін в печінці використовують шкалу METAVIR, яка виділяє такі стадії захворювання: F0 — відсутність фіброзу (здорова тканина печінки), F1 — портальний і перипортальний фіброз, F2 — порто-портальні септи, F3 — порто-центральної септи, F4 — ЦП (хибні часточки) [16].

На сьогодні запропоновано багато методик, спрямованих саме на діагностику ступеня фібротичних змін у печінці, однак більшість з них не використовуються або обмежено використовуються в педіатрії. До них належать інвазивні, малоінвазивні та неінвазивні методи діагностики [4, 37].

Біопсія печінки (БП), як основний інвазивний метод, все ще залишається «золотим стандартом» для формулювання клінічного діагнозу, визначення етіології хронічного гепатиту, оцінки важкості фіброзу печінки та його активності [56]. Так в дослідженні Березенко В.С. [6] пункційна біопсія була проведена 50 дітям з хронічними гепатитами В і С для оцінки морфологічних змін в печінці. При цьому ХГС характеризувався більш вираженим фіброзом (40% хворих з F2 – F3 по METAVIR) , порівняно з хворими на ХГВ (6,7 % хворих).

Проте, як метод оцінки фіброзу, БП у дітей має суттєві обмеження,

обумовлені об'єктивними та суб'єктивними причинами [56]:

1) відсутність нормативних документів, регламентуючих проведення даної маніпуляції;

2) значні розбіжності результатів у різних біоптатах, отриманих з одного і того ж органу при визначенні стадії фіброзу, які можуть досягати 40%;

3) висока внутрішньо- та міжпатологічна варіабельність результатів;

4) нестача кваліфікованих спеціалістів, здатних об'єктивно описати і дати кількісну оцінку гістологічних ознак;

5) інвазивний характер процедури з потенційним ризиком розвитку ускладнень, особливо в педіатрії, що пов'язані з досвідом лікаря, який проводить біопсію;

6) часті відмови батьків пацієнтів від біопсії у зв'язку із страхом перед її проведенням (біль у місці проколу або в місці розрізу і побічні ефекти анестезії заставляють до 1/3 хворих уникнути біопсії, що призводить до сповільнення прийняття рішення про початок етіотропного лікування та продовження термінів госпіталізації пацієнтів);

7) можливі ускладнення – від незначних (біля 30% пацієнтів відчують біль), до важких (включаючи смертність приблизно у 0,03% випадків) [4, 6].

Крім того, дана методика не підходить для масового обстеження пацієнтів з вперше виявленими маркерами ХГВ, а також моніторингу хворих під час та після проведеної противірусної терапії.

Саме тому обґрунтованим є використання неінвазивних методів оцінки фіброзу [101, 114, 115]. На даний час широкого застосовуються на практиці методи візуалізації фіброзних змін печінки, такі як еластометрія, транз'єнтна еластографія (Fibroscan).

В науково-практичних цілях все частіше використовують прямі (колаген I, III, IV типів, гіалуронова кислота, ламінін та його фрагменти, YKL-40, металопротеїнази та їх інгібітори, цитокіни та ін.) і непрямі (АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ, загальний білірубін, альфа-2-макроглобулін, гаптоглобін, феритин та ін.) біохімічні маркери [4, 37]. Більшість сироваткових маркерів мають низьку

специфічність щодо процесів фіброгенезу в печінці, адже можуть відображати аналогічний процес будь-якої іншої локалізації, одні опосередковано вказують на стадію фіброза, інші інформативні в пізніх стадіях фіброзу, а також є малодоступними широкому колу пацієнтів на етапі скринінгу [4, 116].

Останнім часом для визначення стадії фіброзу все більше стали використовуватися тести по спеціально розроблених формулах (Forns, FibroTest, FibroIndex, APRI, FIB-4, HALT-C, MDA, GUCI, PGA, PGAA, FPI) [4, 47]. Зокрема в роботах Царьової О.В. [65] доведено діагностичну цінність індекса APRI для діагностики вираженого фіброзу ($\geq F2$) у дітей з ХГВ. Вченими Сірчак Є.С. та співавторами [37] показано, що дихальний тест з C13-метацитином та спеціальні тести на основі біохімічних показників крові є безпечними методами діагностики фіброзу і цирозу печінки у хворих з хронічними дифузними захворюваннями печінки. В дослідженні Анастасій І.А. [4] вказується, що FibroTest та ActiTest доцільно використовувати для визначення стадії фіброзу та ступеня активності ХВГ, так як є чудовою альтернативою біопсії печінки.

На сьогодні актуальним є пошук все нових біомаркерів фібротичних змін у печінці, які б могли використовуватись у педіатрії та володіти високою інформативністю, специфічністю та чутливістю [65].

Одним з таких біомаркерів є остеопонтін. Остеопонтін (ОПН) – це фосфорильований, збагачений сіаловою кислотою, глікопротеїн кісткового матриксу, що є своєрідним мостом між клітинами та мінералами, звідки і походить його назва (лат. «pontin», «pons» - міст). З моменту відкриття ОПН в остеобластах (у 1986 р.) до сьогодні відомості щодо даного протеїна постійно оновлюються [119, 124]. Вивченням ролі даного біомаркера займається велика кількість вчених у всьому світі, однак в Україні дослідження такого плану є поодинокими [74, 119, 120, 124, 136]. Відомо, що ОПН – багатофункціональний білок, що експресується в різноманітних клітинах організму, але найбільше в кістках, імунних клітинах, включаючи макрофаги, нейтрофіли, дендритні клітини [86, 96]. Функціями остеопонтину є кісткова мінералізація, пригнічення

кальцифікації, регуляція клітинного імунітету, контроль фенотипу пухлинних клітин та їх активація. Остеопонтін міститься в різних біологічних рідинах, включаючи сироватку крові, грудне молоко і сечу [127]. Він бере участь як в нормальних фізіологічних процесах, так і в патогенезі різноманітних захворювань в організмі, зокрема атеросклерозі, клапанному стенозі, інфаркті міокарда, ревматоїдному артриті, аутоімунному гепатиті, алергічних захворюваннях, бронхіальній астмі, ожирінні, онкологічних процесах різноманітної локалізації, апоптозі клітин [118, 119, 123, 129, 135]. В той же час ОПН є ключовим цитокином, що регулює відновлення тканин [86, 99].

Щодо печінки експресія ОПН є найвищою саме в купферовських клітинах, макрофагах, зірчастих клітинах печінки [78, 124], що в свою чергу забезпечує участь даного пептида у відповіді організму на інфекцію та пошкодження в печінці [121, 129]. За різними джерелами ОПН є маркером запалення в печінці та володіє профібротичною активністю [118]. Встановлено, що в пошкодженій печінці відбувається дисбаланс між виробленням та кліренсом ОПН, через що зростає кількість циркулюючого остеопонтину у плазмі крові [74]. Подібно до гострого пошкодження, значна елевація рівнів ОПН доведена при гепатитах (гострому, хронічному, фульмінантному та аутоімунному) [71]. Будучи важливим компонентом позаклітинного матриксу, ОПН індукує накопичення і зв'язування колагену I типу, фібронектина і остеокальцина в субендотеліальному просторі між гепатоцитами та ендотеліальними клітинами, а отже, бере участь у ремоделюванні тканин та фіброгенезі в печінці [120, 131]. Також доведено, що ОПН впливає на розвиток фібротичних змін в печінці шляхом активації імунних клітин, зірчастих клітин печінки, як при неалкогольному гепатиті [118]. В дослідженні *in vitro* збільшення інкубованого ОПН призводило до клітинної проліферації та міграції, що ще раз доводить участь даного пептида у фіброутворенні [78, 86].

Крім того, ОПН виступає біомаркером важкості фіброзу [118, 122]: рівні плазматичного ОПН суттєво вищі у хворих зі значним фіброзом ($F \geq 2$), ніж у осіб з мінімальним фіброзом або його відсутністю ($F < 2$). Французькими вченими

[131] доведено, що рівні ОПН в печінці, жировій тканині і плазмі крові корелюють з фіброзом у пацієнтів з алкогольною хворобою печінки. Подібні результати отримані у хворих з хронічними гепатитами В і С. Рядом науковців встановлена клінічна доцільність визначення плазмової концентрації ОПН у хворих з хронічною хворобою печінки, обумовленою HBV і HCV-інфекцією [71, 84, 85]. Високі рівні ОПН корелювали з стадіями фіброзу за шкалою METAVIR та рівнем запальних змін за шкалою НАІ. За іншими даними у пацієнтів з 4 генотипом ХГС плазмовий рівень ОПН є чутливим неінвазивним біомаркером виникнення і прогресування фіброзу [24].

Чимало досліджень вказують на кореляцію підвищених рівнів ОПН з розвитком гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), асоційованої з HBV- і HCV-інфекціями [98, 131, 135, 136, 137]. Виявлено асоціацію поліморфізму гена ОПН з виникненням HBV-інфекції і розвитком ГЦК. За даними деяких вчених [85, 92, 98, 117] підвищення рівнів ОПН є високо специфічним і чутливим діагностичним маркером HBV і HCV – обумовленої гепатоцелюлярної карциноми.

Найновіші дані літератури вказують на важливу роль ОПН у розвитку та прогресуванні у дітей та людей молодого віку окремих онкологічних захворювань, таких як гострий лімфобластний лейкоз, злоякісна гліома, тератоїдна/рабдоїдна пухлина, мультисистемний гістіоцитоз клітин Лангерханса [119]. В даному дослідженні показано високу ступінь експресії гена ОПН мРНК саме в місцях злоякісних пухлин, а також кореляцію рівнів ОПН з неблагоприятним прогнозом та низьким виживанням в результаті даного захворювання.

Більшість наукових досліджень у світі проведені серед дорослого населення [135, 136, 137], тоді як у дітей вони є поодинокими. Саме тому виникла нагальна потреба у визначенні ОПН як одного із неінвазивних маркерів діагностики фібротичних змін в печінці. В Україні дослідження такого плану не проводилось взагалі.

1.3 Особливості лікування дітей з хронічним гепатитом В на тлі онкопатології

На даний час вірусні гепатити все ще займають одне із перших місць серед супутньої патології онкогематологічних захворювань [14]. Дана проблема є надзвичайно актуальною як серед дорослого, так і дитячого населення. Вірусні гепатити В і С представляють загрозу здоров'ю дитини і можуть в подальшому призвести до формування хронічного гепатиту та цирозу печінки [21].

В залежності від наявності маркерів вірусного гепатита виділяють кілька груп хворих з ОГЗ: ті, що раніше не контактували з ВГВ; ті, що перенесли інфекцію; хворі з персистуючою вірусною інфекцією; хворі з активною реплікацією віруса. Такий розподіл пацієнтів визначає перебіг та подальшу тактику ведення основного захворювання [12].

В процесі лікування онкогематологічних хворих, що раніше не контактували з ВГВ, показана вакцинація проти даного віруса аби уникнути зараження з розвитком гострого вірусного гепатиту [93].

У пацієнтів з персистуючою HBV-інфекцією у 75% випадків на фоні імуносупресивної терапії виникає реактивація перенесеного вірусного гепатиту В [14, 57, 60]. Згідно даних літератури у таких пацієнтів при хіміотерапії виникає значне зростання рівня віремії, відбувається активація імункомпетентних клітин, що в свою чергу веде до лізису вражених вірусом гепатоцитів. Саме це призводить до необхідності припинення чи переривання курсу лікування основного захворювання, що знижує ефективність терапії і підвищує ймовірність розвитку рецидивів [49, 50, 77].

Щодо категорії хворих з активною реплікацією ВГВ лікування основного захворювання може викликати фюльмінантний гепатит з високим рівнем летальності хворих (до 12 %) [52].

На сьогодні існує три групи противірусних засобів для лікування ХГВ на тлі онкопатології: синтетичні нуклеозиди (та їх аналоги), цитокіни (IL-2, TNF),

інтерферони α [91, 103, 107]. Починаючи з 1980-х років найбільш широко застосовуються інтерферони (IFN- α), що володіють антипроліферативною та імуномодулюючою дією. Однак в останні десятиліття у дітей все більшого поширення набули нуклеозидні/нуклеотидні аналоги (NAs) [82, 83, 132]. З 2014 року в рекомендаціях багатьох міжнародних організацій з вивчення хвороб печінки (ESPGHAN, AASLD, APASL) дозволені до застосування у дітей 5 лікарських засобів, зокрема IFN- α та чотири NAs (ламівудин, адефовір діпівоксил, ентекавір, тенофовір дізопроксил фумарат) [91, 94, 100, 102].

Ін'єкційні IFN- α є препаратами першої лінії для лікування дітей з ХГВ, починаючи з 1 року життя, окрім хворих з декомпенсованим цирозом [14, 50]. У дітей 2-річного віку дозволеними є ламівудин та ентекавір, однак на даний час ламівудин обмежено застосовується через швидкий розвиток резистентності та появу мутацій в гені HBV ДНК. Адефовір та тенофовір дозволені до застосування у дітей лише з 12-річного віку через розвиток нефротоксичності та мінеральної редукції кісток. Дані препарати, так само як і ентекавір, є високо ефективними у лікуванні ламівудин-рефрактерного ХГВ та дикого штаму HBV [79, 91].

Лікувальна тактика по відношенню до дітей з онкогематологічними захворюваннями і вірусними гепатитами в сучасних керівництвах представлена досить не однозначно. При виявленні маркерів гепатита В у дітей з онкопатологією рекомендовано в період хіміотерапії і не менше 12 місяців після її закінчення застосовувати нуклеозидні/нуклеотидні аналоги [52, 82, 107]. Однак за даними Крамарьова С.О. та співав. [14] найбільш оптимальніший час початку противірусної терапії у онкохворих – це не менше 36 місяців після закінчення поліхіміотерапії та рентгенотерапії.

На сьогодні в педіатричній практиці при коротких курсах противірусної терапії все ще використовують ламівудин, однак при більш тривалій терапії та фульмінантній формі ВГВ показаними є ентекавір та тенофовір [16].

В багатьох клінічних дослідженнях останніх років перевірялась ефективність застосування монотерапії та комбінованої терапії вірусних

гепатитів В і С [12, 14, 50, 52, 77, 80, 109, 132] . Так в роботах Usta M. [77], Dikici B [80], Сигаревої І.А. [57], Крамарьова С.О. [14] показано, що комбінована терапія (ламівудин+ IFN- α) тривалістю близько 12 міс у дітей з онкогематологічними захворюваннями та хронічним гепатитом В є більш ефективною в порівнянні з монотерапією ламівудином.

В той же час за даними Воронова О.О. [38] дослідниками кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця розроблено три різні схеми лікування HBV-інфекції у дітей з ОГЗ, серед яких найефективнішою виявилася комбінація ламівудину в дозі 3 мг/кг/добу та інтерферону-альфа (IFN- α) в дозі 5 млн ОД/м² коротким курсом (до 1 міс) з відміною IFN- α та продовженням прийому ламівудину. Однак, для хворих з ОГЗ згідно з міжнародними рекомендаціями доцільно в цій схемі разом з інтерферонами застосовувати ентекавір в дозі 0,15 мг/кг/добу [38]. За даними автора запропонована схема лікування може ефективно попередити реактивацію HBV та уникнути незручностей повторного моніторинга ДНК HBV. На сьогодні ентекавір або тенофовір є кращими та ефективними препаратами, ніж ламівудин, в плані профілактичної терапії ХГВ [100]. За рекомендаціями Law et al. [103] профілактичну противірусну терапію слід продовжувати щонайменше 12 міс. після хіміотерапії і навіть надалі.

В той же час запропоновані схеми противірусного лікування у онкогематологічних хворих можливо застосовувати саме в період клініко-лабораторної ремісії основного захворювання. Термін настання даної ремісії є індивідуальним і може становити від 1 до 3 років. У таких хворих для зменшення проявів ендогенної інтоксикації, вираженості клінічних синдромів, попередження прогресування вірусного гепатиту В та покращення якості життя доцільно застосовувати підтримуючу терапію [67].

У хворих на вірусний гепатит В підтримуюче лікування включає використання гепатопротекторів, пробіотиків та ферментних препаратів [16].

Серед великої кількості гепатопротекторів, що зареєстровані в Україні, одні впливають на цитоліз (біофлаваноїдні препарати), інші – впливають на

фібротичні процеси в печінці та баланс цитокінів (амінокислотні гепатопротектори, урсодезоксихолієва кислота) [17]. На сьогодні проведено чимало робіт, в яких досліджувалась роль різних гепатопротекторів при захворюваннях печінки як у дорослих, так і у дітей [19, 29, 30].

Так за даними Рейзис А.Р, Нурмухаметової Е.А. [49] доведено, у хворих з гепатитами В і С в період інтенсивної поліхіміотерапії призначення гепатопротектора адеметіоніна знижує активність АЛТ, зменшує кількість вимушених змін протоколів поліхіміотерапії через погіршення функції печінки (з 88,6 до 29,7 %) та впливає на тривалість перерв між курсами лікування.

В той же час вченим Степановим Ю.М. та співав. [25] досліджувалась ефективність гепатопротектора адеметіоніна в комплексі з аргініном і тіоктовою кислотою у лікуванні пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки. Встановлено, що хворих, незалежно від характеру та ступеня ураження печінки, після завершення терапії вірогідно зменшувались рівні АЛТ у 1,7 рази, порівняно з початком лікування, що свідчить про суттєве покращення функціонального стану печінки долідованих хворих.

За даними Чернеги Н.Ф., Денисової М.Ф. [19, 66] у дітей раннього віку з вірусним гепатитом В комплексне застосування IFN- α , урсодезоксихолієвої кислоти та тівортіна аспартата позитивно вплинуло на динаміку захворювання, активність запального процесу в печінці, формування стабільної біохімічної ремісії, а також значно покращило якість життя хворої дитини.

Згідно даних Господарського І.Я. та співавт. [17] застосування аргінін-бетаїнового засобу у хворих на гепатит С з фіброзом F₂–F₃, які завершили курс протівірусного лікування, сприяє нормалізації показників печінкових ферментів, зникнення проявів цитолітичного синдрому, а також обумовлює зменшення запалення та вираженість фібротичних змін в печінці (за даними FibroTest).

За даними Березенко В.С. та співавт. [48] до комплексного лікування дітей з стеатозом печінки та неалкогольним стеатогепатитом слід включати аргінін-бетаїновий засіб, аби зменшити ступінь жирової інфільтрації печінки,

гепатомегалію, біль та відчуття важкості в правому підребер'ї, а отже попередити ризик трансформації захворювання у важчу і незворотню стадію.

Подібні результати отримані іншими вітчизняними авторами Абатуровим А.Е. та співав. [69]. У 50% дітей віком 7-15 років з неалкогольною жирковою хворобою печінки після трьох місяців лікування аргінін-бетаїновим засобом (в дозі 1 саше 2р на добу) зафіксоване суттєве зниження проявів астеновегетативного та диспептичного синдромів, виявлено стійку тенденцію до нормалізації артеріального тиску та стабілізації ваги, зниженню активності цитолітичних ферментів (АЛТ, АСТ) та проявів дизліпідемії, зменшення частоти виявлення гепатомегалії у 2,5 рази, в порівнянні з початком лікування.

Все вище представлене спонукало нас до застосування у дітей з хронічним гепатитом В на тлі онкопатології аргінін-бетаїнового засобу. Для онкогематологічних хворих даний гепатопротектор може бути чудовою альтернативою в період ремісії.

Аргінін-бетаїновий засіб є комплексом амінокислот, що безпосередньо впливає на функціонування роботи печінки при вірусних гепатитах, гепатозах, стеатозах, цирозах, а також усуває наслідки гепатотоксичної дії лікарських засобів, токсичних агентів, станів, пов'язаних з порушенням білкового обміну.

Компоненти даного засобу, а саме: аргінін та бетаїн здатні посилювати детоксикаційну функцію печінки, сприяти підтриманню азотистого балансу, чинити антиоксидантну дію, а відповідно зменшувати гіпоксію та запалення, нормалізувати мікроциркуляцію в печінці та відновлювати показники портальної гемодинаміки, покращувати внутрішньоклітинний обмін у гепатоцитах, стимулювати їх активність і регенерацію, брати участь в обміні ліпідів, запобігати ризику тромбоутворення та прогресування атеросклерозу. Важливо, що бетаргін суттєво впливає на вираженість симптомів при хронічних гепатитах, зокрема сприяє процесу травлення у разі підвищеної кислотності, зменшує ацидоз, усуває диспептичні явища (нудоту, відчуття важкості в шлунку, метеоризм) тощо.

Відповідно до мети і завдань дослідження планується оцінити

ефективність аргінін-бетаїнового засобу в комплексному лікуванні дітей з ХГВ в ремісії лімфобластного лейкозу. Подібних досліджень в Україні не проводилось.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1 Матеріали досліджень

Робота виконана на кафедрі дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, впродовж 2013 – 2017 рр. на базі Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні (головний лікар Бровінська Л.М.), Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні (головний лікар Довгополий Ю.Д.), Хмельницької міської інфекційної лікарні (головний лікар Піддубна О.В.), Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні (головний лікар Остяк Р.С.), ДУ «Вінницький обласний лабораторний центр Держсанепідемслужби України» (завідувач вірусологічної лабораторії – Князева В.І.), база лабораторії «Synovo» м. Вінниця.

Для верифікації діагнозу, відповідно до сучасних протоколів, керувалися певними критеріями і скаргами хворих, даними анамнезу, а також даними проведеного клінічного обстеження. Лабораторно діагноз ХГВ був підтверджений виявленням в сироватці крові хворих HBV-ДНК якісним та кількісним методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для підтвердження хронічної стадії гепатиту В було проведено визначення маркерів HBV (HBsAg, HBeAg, antiHBc IgG, antiHBe) методом імуноферментного аналізу (ІФА). Верифікація діагнозу лімфобластного лейкоза в стадії ремісії проводилась згідно офіційної документації (виписки) з онкогематологічного відділення Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (ВОДКЛ), де вони знаходились на диспансерному спостереженні. Слід відмітити, що при поступленні на стаціонарне лікування в дане відділення діти обстежувались методом ПЛР діагностики на наявність вірусів гепатитів В і С. При цьому в усіх хворих з ЛБЛ, що увійшли у дослідження, на початку лікування маркери гепатитів були негативні.

Критерії включення в дослідження:

- 1) Наявність в крові HBsAg, HBeAg, anti HBe, anti HBc IgG, ПЛР HBV
- 2) Хворі з хронічним гепатитом В не ліковані противірусними препаратами.
- 3) Хворі з лімфобластним лейкозом в стадії ремісії (2 – 3 роки).

Критерії виключення:

Хронічні гепатити обумовлені вірусами герпеса - (EBV, CMV, HHV₆), вірусами гепатитів (С, А, TTV, D, E), аутоімунні гепатити (ANA, AMA), гепатити обумовлені (Tox.g), спадкові та метаболічні хвороби печінки. Хронічні гепатити на тлі інших онкогематологічних захворювань.

Для вирішення поставлених у роботі завдань було обстежена 41 дитина з хронічним гепатитом В на тлі лімфобластного лейкозу в стадії ремісії, які склали основну групу дослідження. В якості групи порівняння обстежено 30 дітей з хронічним гепатитом В без онкогематологічних захворювань. Контрольну групу склали 30 здорових дітей.

Матеріалом для дослідження були карти диспансерного спостереження та історії хвороб пацієнтів з ХГВ на тлі лімфобластного лейкозу в стадії ремісії та ХГВ без онкопатології. Оцінка особливостей перебігу гепатиту проводилась у пацієнтів, які попередньо не отримували противірусної терапії.

Усі обстежені діти були мешканцями Вінницької, Житомирської, Хмельницької та Івано-Франківської областей. 41 дитина перебувала на диспансерному спостереженні в Вінницькій обласній клінічній дитячій інфекційній лікарні, що є клінічною базою кафедри дитячих інфекційних хвороб, 13 хворих амбулаторно лікувались у Житомирській обласній дитячій клінічній лікарні, 7 хворих – у Хмельницькій міській інфекційній лікарні, 10 хворих – в Івано-Франківській обласній клінічній інфекційній лікарні. Діти контрольної групи перебували на плановому лікуванні в хірургічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Підбір і обробка медичної документації обстежуваних дітей проводились протягом 2013-2017 рр.

Всім хворим (71 дитина) проводився комплекс досліджень, що включав визначення загального аналізу крові та проведення біохімічного дослідження крові з визначенням (загального білірубіну та фракцій, АЛТ, АСТ, активності ЛФ, ГГТ, загального білку, фракцій, коагулограми, ліпопротеїдів високої низької та дуже низької щільності, холестерину, тригліцеридів.)

Всім хворим (71 дитина) здійснювали оцінку активності некрозапального процесу та визначали ступінь фіброзу печінки за допомогою неінвазивного методу (Fibro Test).

Також, всім хворим на початку лікування визначали рівень остеоопонтину в сироватці крові за допомогою ІФА. У обстежених пацієнтів цей біомаркер визначився в динаміці через 2 місяця при застосуванні різних схем лікування.

Для порівняння шляхом ІФА було обстежено 30 здорових дітей, віком від 3 до 17 років (середній вік – 7,0 [4,5-9,5] років), що склали контрольну групу. Обстеження проводилось на базі обласної дитячої клінічної лікарні, хірургічного відділення, де діти знаходилися на плановому лікуванні. В контрольну групу включали дітей за умов відсутності скарг та об'єктивних ознак спадкових та хронічних захворювань печінки. У дітей відмічались нормальні показники клініко-лабораторних досліджень при відсутності маркерів гепатитів (HBsAg, anti HCV, IgM HAV, IgM CMV, IgM EBV, IgM Toxg, ПЛР (HBV, HCV, HAV, CMV, EBV, Toxg)).

2.2 Клінічна характеристика хворих

На диспансерному спостереженні в обласній дитячій інфекційній лікарні м. Вінниці, що є клінічною базою кафедри дитячих інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова станом на 30.04.17 р. знаходилось 187 дітей з хронічними вірусними гепатитами у віці від 3 до 18 р.

Із них 70 дітей (37,4%) мали ХГВ, значно більший відсоток 53% (99 пацієнтів) становили хворі з ХГС, крім моно інфекції серед обстежуваних зустрічалися діти з мікст-гепатитами (В+С), вони склали 9,6% (18 дітей) (рис.2.1).

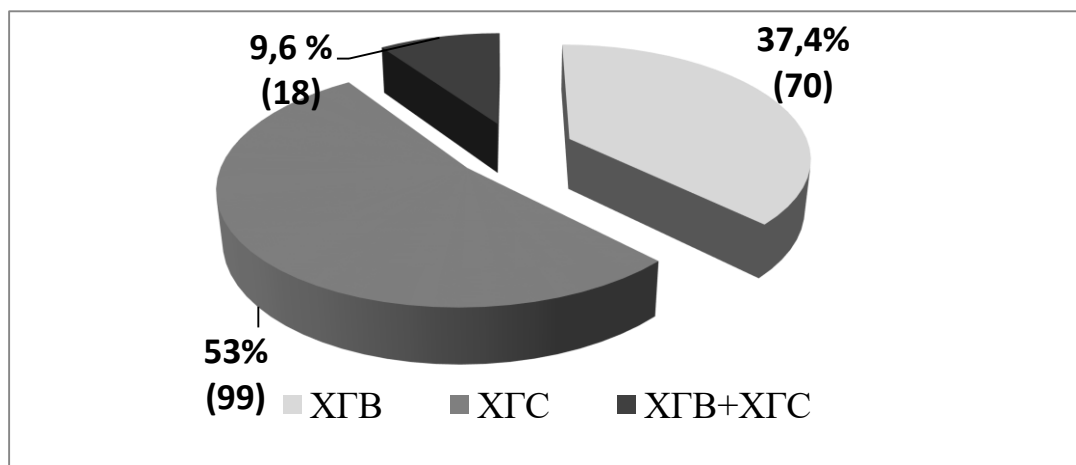


Рисунок 2.1 – Розподіл хворих с хронічними гепатитами за етіологічними чинниками.

Слід зазначити, що у 82 дітей (43,8%) хронічні гепатити перебігали на тлі онкопатології. Проаналізувавши основні нозологічні форми онкозахворювань встановлено, що найчастіше хронічні гепатити діагностували у дітей з гострим лімфобластним лейкозом 61% (50 хворих), на тлі лімфогрануломатоза 13,4% (11 хворих), β -клітинної лімфоми – 11% (9 хворих). У решти хворих розвиток хронічних гепатитів спостерігався на тлі інших нозологічних форм (нейробластоми, медулобластоми, остеосаркоми) – 14,6% (12 дітей).

Серед хворих з хронічним гепатитом В, пацієнти з онкологічними захворюваннями склали 45,7% (32 дитини), серед хворих з хронічним гепатитом С – таких дітей виявилось менше – 35,4% (35 дітей). Разом з тим найбільше таких хворих виявлено у пацієнтів з мікст-гепатитами (В + С) – 83,3% (15 хворих) (рис. 2.2).

Враховуючи мету дослідження та поставлені завдання обстежений 71 пацієнт з хронічним вірусним гепатитом В, які перебували на диспансерному спостереженні в Обласній дитячій інфекційній лікарні м. Вінниці (41 хворий), Обласній дитячій клінічній лікарні м. Житомира (13 дітей), в міській інфекційній лікарні м. Хмельницького (7 дітей), в Обласній клінічній інфекційній лікарні м. Івано-Франківська (10 дітей).

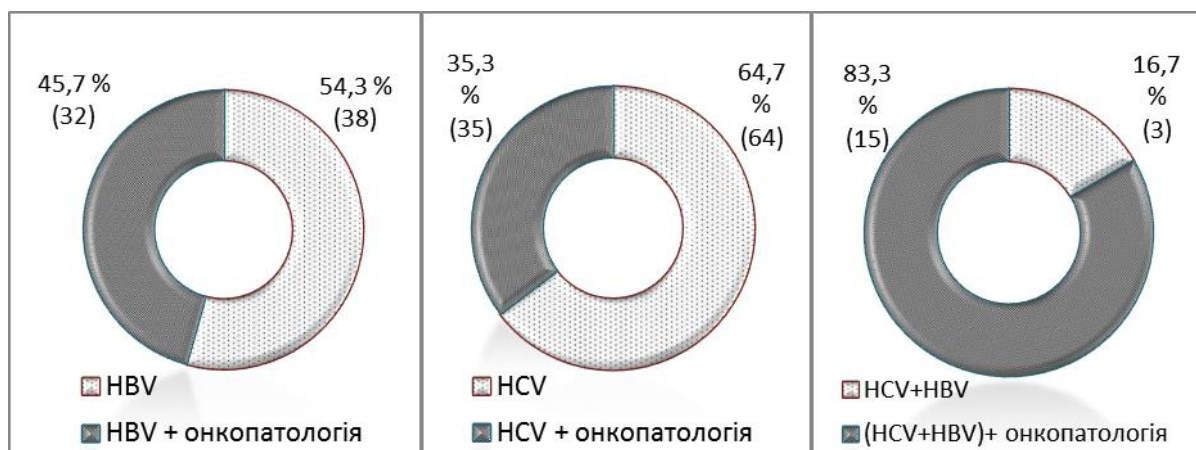


Рисунок 2.2 – Розподіл хворих з хронічними гепатитами та гепатитами з онкопатологією.

Основну групу дослідження склали 41 дитина з хронічним вірусним гепатитом В в ремісії лімфобласного лейкозу. В якості групи порівняння обстежено 30 дітей з хронічним вірусним гепатитом В без онкопатології. Слід зазначити, що всі діти як основної групи так і групи порівняння отримували базисну симптоматичну терапію без застосування протівірусних препаратів.

Характеристика основної групи спостереження.

Із числа обстежених хлопчики склали 58,5% (24), дівчатка відповідно 41,5% (17). Всі хворі були поділені на три вікові групи: перша – від 3 до 6 років – 9 (22%), друга – від 6 до 9 років – 10 (24,4%) та третя – від 9 до 17 років – 22 (53,6%). Середній вік пацієнтів склав 9,0 [7,0-14,0] років. Статева та вікова структура хворих з ХГВ в ремісії лімфобласного лейкозу представлена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Розподіл дітей хворих на ХГВ на тлі ЛБЛ за віком та статтю

Групи хворих (n=41)	від 3 до 6 років		від 6 до 9 років		від 9 до 17 років	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хлопчики (n=24)	6	25	5	20,8	13	54,2
Дівчатка (n=17)	3	17,7	5	29,4	9	52,9
Всього	9	22	10	24,4	22	53,6

Як видно з таблиці 2.1 у дітей вікової групи від 3 до 6 років (25%) та від 9 до 17 років (54,2%) переважали хлопчики. У хворих віком від 6 до 9 років значну кількість становили дівчатка (29,4%).

Більшість хворих основної групи 31 дитина (75,6%) склали мешканці села, значно менший відсоток 24,4% (10) діти, що проживали у місті.

При зборі анамнестичних даних велика увага приділялась вивченню преморбідного фону хворих, виявленню факторів ризику, що впливають на реактивність дитячого організму (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Розподіл хворих основної групи та групи порівняння в залежності від патології вагітності та пологів

Патологія вагітності та пологів	ХГВ на тлі ЛБЛ (n=41)		ХГВ (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Анемія у вагітних	2	4,9	1	3,3
Загроза викиднів, токсикоз I-II пол. вагітності	8	19,5	4	13,3
Кесарів розтин	7	17,1	2	6,7
Стрімкі пологи	1	2,4	2	6,7
Передчасні пологи	2	4,9	1	3,3
Стимуляція пологової діяльності	10	24,4	5	16,7
Асфіксія при пологах	2	4,9	1	3,3
Відшарування плаценти, кровотеча	1	2,4	0	0
АВО-конфлікт, гемолітична хвороба новонароджених	1	2,4	0	0
Пневмонія новонародженого	1	2,44	0	0

Більшість дітей були народжені від матерів з несприятливим ускладненим перебігом вагітності та пологів в результаті чого плід розвивався в умовах хронічної гіпоксії, що негативно впливає на обмін речовин та становлення його основних ферментних систем. Так 8 дітей (19,5%) народжені від матерів з

загрозою викидня та з гестозами першої та другої половини вагітності, 7 дітей (17,1 %) народилась шляхом кесарського розтину, 10 дітей (24,4%) народились під час активної стимуляції полової діяльності, 1 (2,4%) – на тлі відшарування плаценти та кровотечі, 2 (4,9%) – асфіксії в пологах, 2 (4,9%) – передчасних пологів (табл. 2.2).

Аналіз отриманих даних показав, що ранній онтогенез у досліджувальних дітей часто супроводжувався впливом негативних преморбідних чинників так, 6 дітей (14,6%) народились недоношеними, майже у кожній третій дитині 12 хворих (29,3%) при народженні мала місце жовтяниця новонароджених (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Розподіл хворих з ХГВ на тлі ЛБЛ та ХГВ в залежності від обтяженого преморбідного фону та перенесеної супутньої патології

Перенесені захворювання	ХГВ (n=30)		ХГВ на тлі ЛБЛ (n=41)	
	Абс.	%	Абс.	%
Жовтяниця новонароджених	8	26,7	12	29,3
Гемолітична анемія	1	3,3	1	2,4
Бронхіти, пневмонії	1	3,3	4	9,8
ГРВІ	7	23,3	9	22
Ангіни	2	6,7	5	12,2
Дизбактеріоз	2	6,7	3	7,3
Вітряна віспа	11	36,7	13	31,7
Кір	1	3,3	0	0
Недоношеність	0	0	6	14,6

Найчастіше в якості супутньої патології спостерігались гострі респіраторні вірусні інфекції – 9 хворих (22%) та ангіни – 5 дітей (12,2%). Патологія респіраторного тракту (бронхіти, пневмонії) мала місце у 4 хворих (9,8%). Слід зазначити, що кожна третя дитина 31,7% (13 хворих) перехворіла на вітряну віспу.

Для визначення ймовірних шляхів та факторів ризику формування ХГВ проводили ретельний збір та аналіз епідеміологічного анамнезу. Найчастішим фактором передачі при реалізації парентерального шляху виявились гемотранфузії у 38 (92,7%) хворих, майже в кожній третій дитині 13 (31,7%) мали місце оперативні втручання, найменша кількість дітей 6 (14,6%) вказували на причину інфікування – відвідування стоматолога (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Розподіл хворих основної групи (ХГВ в ремісії ЛБЛ) в залежності від шляхів інфікування

Шляхи інфікування	ХГВ+ЛБЛ		Хлопчики		Дівчатка	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гемотрансфузії	38	92,7	23	60,5	15	39,5
Операції	13	31,7	8	61,5	5	38,5
Стоматологія	6	14,6	3	50,0	3	50,0

Слід зазначити, що у переважній кількості хлопчиків найчастішим фактором передачі вірусу гепатита В виявились гемотранфузії 60,5 % та оперативні втручання (61,5%). Такий шлях інфікування у дівчаток мав місце у кожній третій із них. Половина обстежених (50%), як чоловічої так і жіночої статі інфікувалися у стоматологів.

З'ясувавши анамнез життя у дітей встановлено, що у 24,3% (10 хворих) обстежених близькі родичі мали онкопатологію, 14,6% (6 дітей) – в анамнезі мали перенесений гепатит.

Тривалість хвороби визначалась відповідно терміну ймовірного інфікування. Середня тривалість інфікування ХГВ у дітей становила 2,4 [1,5 – 3,0] роки. Тривалість ремісії ЛБЛ в роках у даного контингенту хворих становила 2,87 [2,0 – 3,0] роки. Проміжок часу між початком онкопроцесу і появою маркерів гепатиту становив 10,56 [9,0 – 12,0] місяців.

Характеристика групи порівняння

За результатами проведеного дослідження при розподілі хворих за статтю

встановлено, що в однаковій кількості (50%) зустрічались, як хлопчики, так і дівчатка. Середній вік обстежених склав 11,0 [7,0 – 16,0] років.

Серед хворих з ХГВ переважали діти старшої вікової групи 18 (60%). Діти у віці від 6 до 9 років склали 26,6% (8 хворих), найменша кількість пацієнтів реєструвалась у віці від 3 до 6 років 13,4% (4 дітей). Подібна тенденція спостерігалась і в основній групі.

Статева та вікова структура хворих з ХГВ представлена в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5 – Розподіл дітей хворих на ХГВ за віком та статтю

Групи хворих (n=30)	від 3 до 6 років		від 6 до 9 років		від 9 до 17 років	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хлопчики (n=15)	3	20	3	20	9	60
Дівчатка (n=15)	1	6,7	5	33,3	9	60

У дітей старшої вікової групи від 9 до 17 років переважну кількість становили хлопчики (60%) та дівчатка (60%).

Більшість хворих групи порівняння (70% (21 дитина)) склали мешканці села, значно менший відсоток (30% (9)) діти, що проживали у місті.

При з'ясуванні анамнезу життя встановлено, що 4 дітей (13,3%) народжені від матерів з несприятливим ускладненим перебігом вагітності, а саме: гестозом I та II половини вагітності, та ускладненим перебігом пологів: 2 дітей (6,7%) народились шляхом кесарського розтину, 5 дітей (16,7%) – під час активної стимуляції пологової діяльності, 1 (3,3%) – передчасних пологів, 2 (6,7%) – стрімких пологів. Разом з тим, у кожного третього новонародженого 26,7% (8 дітей) мала місце жовтяниця. Найчастіше в якості супутньої патології у хворих спостерігались ГРВ-інфекція 7 дітей (23,3%). Слід зазначити, що як в основній групі так і в групі порівняння значна кількість дітей 36,7% (11 хворих) перехворіла на вітряну віспу.

При ретельно зібраному епідеміологічному анамнезі встановлено, що основним шляхом інфікування дітей було інфікування внаслідок переливання

препаратів крові – 46,7% (14 дітей) та стоматологічних послуг – 40% дітей (табл.2.6). Слід зазначити, що у хлопчиків найчастіше фактором передачі вірусу гепатита В виявились гемотрансфузії 57,1% (8), у дівчаток – оперативні втручання 55,6% (5). Кожний третій хворий з ХГВ 36,7% (11) в анамнезі мав родичів, що переохворіли на гепатит, в 16,7% (5) випадках родичі мали онкологічне захворювання.

Таблиця 2.6 – Розподіл хворих групи порівняння (ХГВ) в залежності від шляхів інфікування

Шляхи інфікування	ХГВ		Хлопчики		Дівчатка	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гемотрансфузії	14	46,7	8	57,1	6	42,9
Операції	9	30,0	4	44,4	5	55,6
Стоматологія	12	40,0	6	50,0	6	50,0

2.3 Методи досліджень та їх обґрунтування

2.3.1 Епідеміологічні методи дослідження

В роботі застосовувались ретроспективний та проспективний оперативний методи епідеміологічного аналізу. Детальне вивчення епідеміологічного анамнезу дозволило конкретизувати ймовірні шляхи інфікування та фактори ризику розвитку хронічного гепатиту В, а також встановити тривалість захворювання.

2.3.2 Клінічні та загальноприйнятні параклінічні методи досліджень

Вибір хворих здійснювали методом суцільної вибірки по мірі надходження в стаціонарі на диспансеризацію.

Обстеження хворих включало детальне вивчення анамнезу життя, зокрема з'ясування особливостей перебігу раннього неонатального періоду, психомоторного розвитку дитини, наявності супутніх хвороб та патологічних

станів. Також були враховані фонові хвороби та патологічні стани, що могли негативно вплинути на преморбідну реактивність.

Об'єктивне обстеження дітей проводилось за загальновизнаними методами. Враховувались наявність чи відсутність астеновегетативного, диспепсичного синдромів, жовтяниці, артралгії, лімфаденопатії, важкості в правому підребр'ї, гепатоспленомегалії, порушення сну та зниження апетиту.

Усім хворим, які знаходились під спостереженням, проводилися загально клінічні обстеження на момент взяття на диспансерне спостереження та за показами в динаміці захворювання. Дітям призначали біохімічне дослідження крові з визначенням білірубіну (загальний, прямий, непрямий) АЛТ та АСТ, загального білку та фракції, коагулограми, холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, активності ЛФ та ГГТ. Дослідження проводились у клініко – біохімічній лабораторії ВОКДІЛ.

Для уточнення етіологічного чинника хронічних гепатитів усім хворим у першу добу з моменту взяття на диспансерне спостереження імуноферментним аналізом (ІФА) визначали IgM HAV, HBeAg, IgM HBcAg, anti HBs, anti HCV, anti HBe, IgM CMV, IgG (EBNA, CMV, HHV₆, Toxg), ПЛР (HBV, HCV, HAV, CMV, EBV, Toxg).

Суб'єктивні, об'єктивні дані, а також результати допоміжних досліджень реєструвались в спеціально розробленій реєстраційній карті (Додаток 1), а також заносились до комп'ютерної бази даних.

Лабораторні методи дослідження

Згідно з сучасною клініко-лабораторною класифікацією синдромів хронічних гепатитів, оцінювались показники основних біохімічних синдромів – цитолізу, холестазу, печінково-клітинної недостатності [61].

Оцінка синдрому цитолізу включала в себе визначення активності трансаміназ АЛТ та АСТ в сироватці крові уніфікованими методами Райтмана-Френкеля [32].

Ступінь активності процесу оцінювали за рівнем АЛТ: мінімальна активність характеризувалась підвищенням АЛТ до 2 норм, низька – до 5 норм,

помірна – до 9 норм, висока – більш, ніж 9 норм [16].

Оцінка синдрому холестазу полягала у визначенні ЛФ, ГГТ в сироватці крові (за швидкістю вивільнення 4-нітроаніліну з γ -глутаміл-нітроаніліду) та білірубину і його фракцій за методом Єндрасика-Грофа [32].

Для оцінки синдрому печінково-клітинної недостатності проводили визначення вмісту загального білку в сироватці крові (мікробіуретовим методом), альбуміну, холестерину, протромбінового індексу за методом Єндрасика – Грофа [32].

Для оцінки ліпідного складу сироватки крові усім дітям проводилось визначення вмісту тригліцеридів, холестерину, ліпопротеїдів високої та низької щільності. Рівень тригліцеридів реєстрували за допомогою ферментного колориметричного методу з гліцеринфосфатоксидазою та 4 – амінофеназоном. Вимірювання рівню загального холестерину проводили ферментним колориметричним методом з холестеринестеразою, холестериноксидазою, та 4 – аміноантипірином. Вміст ліпопротеїдів високої та низької щільності визначали за допомогою гомогенного ферментного колориметричного аналізу. Визначення ЛПНЩ та ЛПВЩ проводиться автоматизованим методом, де їх визначення базується на селективній міцелярно збільшеній розчинності ЛПНЩ за допомогою неіонного детергенту, дії цукрової суміші та ліпопротеїдів (ЛПДНЩ та хіломікрони). Концентрації ліпопротеїдів визначаються ферментами холестеринестеразою та холестериноксидазою зв'язаних поліетиленгліколем до аміногруп (приблизно 40%). Холестерин ефір перетворюється в вільний холестерин та жирні кислоти під дією холестеринестерази. При наявності кисню холестерин окислюється холестериноксидазою до Δ^4 -холестенону та перекису водню. Інтенсивність забарвлення синього хініноіміну прямо залежить від концентрації ліпопротеїдів. Це визначається збільшенням спектральної поглинальної здатності при 583 нм.

В роботі також визначався розгорнутий загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою та вмістом тромбоцитів, а також досліджувались

показники системи згортання крові (фібриноген, протромбіновий індекс).

2.3.3 Серологічні та молекулярно-біологічні методи

А. Метод полімеразної ланцюгової реакції

Для визначення HBV-ДНК використовувався якісний метод ПЛР, який полягає у застосуванні зворотної транскрипції ДНК з отриманням комплементарної ДНК (кДНК) та подальшої її апліфікації, що дозволяє на протязі кількох годин розмножити певну послідовність ДНК в кількості, що переважає вихідну в 10-12 разів (чутливість методу – >100 МЕ/мл), та виконувався на тест-системах НПФ «ДНК-технология» (Росія).

Для оцінки концентрації HBV-ДНК в роботі був використаний кількісний метод ПЛР, метою якого є визначення кількості вірусних частинок в 1 мл – вірусного навантаження (низьке вірусне навантаження – ≤ 600000 МЕ/мл, високе вірусне навантаження – >600000 МЕ/мл) [6, 7, 65]. Дане дослідження виконувалось на тест-системах виробництва НПФ «ДНК-технология» (Росія).

Б. Метод імуноферментного аналізу

За допомогою метода імуноферментного аналізу (ІФА) були виявлені сумарні антигени та антитіла (HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBc IgG, anti-HBe). Для визначення антитіл використовували метод проточної цитофлюориметрії на аналізаторі Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія) з використанням тест-системи виробництва НВО «Диагностические системы» (Нижній Новгород, Росія).

В. Визначення рівня остеопонтину плазми крові

Вміст остеопонтину в плазмі крові (для оцінки ступеня фібротичних змін в тканині печінки) визначали методом ІФА з використанням набору Human Osteopontin Quantikine ELISA Kit (R&D, Великобританія).

Дослідження проводилось в кілька етапів:

Зразки крові для визначення рівнів ОПН відбирали в охолоджені

силіконові пробірки (епіндорфи) з додаванням гепарину і центрифугували при постійному охолодженні зі швидкістю 1000 об/хв протягом 15 хв. Після цього плазму крові одразу заморожували і зберігали при температурі не більше -20°C (уникаючи повторних циклів заморожування-розморозування).

Визначення рівнів ОПН проводилось наступним чином: починали з підготовки усіх реагентів, робочих стандартів та зразків крові. Епіндорфи розморозували, після чого проводили обов'язкове 25-кратне розведення зразків крові (10 мкл проби + 240 мкл розчинного калібратора RD5-24). До кожної луночки на мікропланшеті, попередньо промитої (400 мкл миючого буфера) та висушеної, додавали 200 мкл людського кон'югату ОПН та 200 мкл субстратного розчину. Лунки з матеріалом ставили на 30 хвилин в захищене від світла місце кімнатної температури. Далі до кожної лунки додавали 50 мкл стоп-розчину. Слідкували за зміною кольору в луночках: перехід від синього до жовтого (в разі нерівномірної зміни кольору обережно помішували). Протягом 30 хвилин визначали оптичну щільність кожної лунки за допомогою пристроя для зчитування інформації з мікропланшета (до 450 нм). Лінійність вимірювань для даного набору становила 0,312-200,0 нг/мл з менш 0,5% перехресною реактивністю зі схожими молекулами. Усі визначення проводились з використанням дублікатів показань для стандарту, контролю та зразка, причому віднімалась середня нульова стандартна оптична щільність (OD).

На основі отриманих цифрових даних за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення (4-PL) будували стандартну криву. Точки кривої позначали у відповідності до журналу концентрації ОПН людини та журналу оптичної щільності (OD). Концентрація ОПН, прочитана зі стандартної кривої, обов'язково перемножувалась на коефіцієнт розведення (*25). Для кожного набору досліджуваних зразків створювали свою стандартну криву (нг/мл). Середні відхилення коефіцієнта варіації отриманих результатів були $<10\%$ для всіх випадків.

Г. Метод ФіброТест (FibroTest) та АктіТест (ActiTest)

Для оцінки ступеню фіброзу печінки (стадії процесу) та активності некрозапального процесу в печінці досліджували сироватку крові за допомогою методів ФіброТест (FibroTest) та АктіТест (ActiTest) (Biopredictive, Франція) відповідно.

Згідно шкали METAVIR оцінювали важкість фібротичних змін в печінці за чотирма стадіями: F0 – відсутність фіброзу, F1 – портальний фіброз без септ, F2 – портальний фіброз з поодинокими септами, F3 – множинні септи без цирозу, F4 – цироз [122]. Визначали наступні ступені активності некрозапальних змін: A0 – відсутність некрозапальної активності, A1 – мінімальна активність, A2 – помірна активність, A3 – виражена активність (рівень активності оцінюється за інтегральним показником важкості та інтенсивності перипортальних та лобулярних некрозів).

Дослідження проводилось в філіях лабораторії «Synevo» (м. Вінниця).

2.3.4 Інструментальні методи дослідження

Проводилась ультразвукова сонографія (УЗД) печінки і селезінки відносно еталонного середовища. Ехографічні дослідження виконувались на УЗ сканері «Toshiba SSA-220A» (Японія) конвексним датчиком 3,75 МГц.

2.3.5 Статистичні методи дослідження

Отримані цифрові дані було статистично опрацьовано за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 2010, Statistica 6 (Stat Soft Inc. США), NCSS Statistics (версія 12.0.4) з використанням описового, порівняльного та кореляційного аналізу. Загальностатистичний аналіз отриманих кількісних даних включав обчислення медіани (Me) та інтерквартильних інтервалів (C25 – C75). Оцінку значимості середніх відмінностей в незалежних вибірках проводили за допомогою непараметричного методу Манна – Уїтні. Відмінності вважались статистично достовірними при $p < 0,05$. Ступінь взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, оцінювали за

допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмана (R).

Проведено ROC-аналіз з визначенням AUROC та Cutoff Value (точки відсічення). Для підтвердження діагностичної ефективності запропонованого межового рівня ОПН проведений математичний аналіз методом розрахунку показників чутливості, специфічності, позитивної прогностичної цінності тесту (PPV), хибно-позитивних та хибно-негативних результатів, точності методу.

Протокол обстеження хворих складений на засіданні співпрацівників кафедри при узгодженні з адміністрацією Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні, Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні та відповідає основним принципам «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012р. В кожній історії хвороби наявна інформована згода пацієнта з особистим підписом одного із батьків.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ДІТЕЙ В РЕМІСІЇ ЛІМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗУ

3.1 Особливості клінічної симптоматики ХГВ у дітей в ремісії ЛБЛ

Під спостереженням знаходилась 41 дитина з ХГВ в ремісії ЛБЛ у віці від 3 до 17 років. Хлопчики склали 58,5% (24 дитина), дівчатка 41,5% (17 дітей) відповідно. Серед обстежених хворих 31 дитина (75,6%) були мешканцями міста та 10 хворих (24,4%) села.

На важкість будь якого захворювання впливає преморбідний фон організму, адже зниження імунологічної резистентності закономірно сприяє більш важкому перебігу хвороби. Серед дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ обтяжений преморбідний фон мали 32 обстежених, що склало 78,1%.

Дикий НВе Ag(+) штамп вірусу мав місце у переважної більшості хворих (97,5%), тоді як НВе (Ag-)(мутантний) лише у 1 пацієнта (2,5%). З'ясувавши фази захворювання встановлено, що у 24 дітей (58,5%) гепатит перебував в імуноактивній фазі, у 9 хворих (22%) мала місце імунотолерантна фаза захворювання, у 3 дітей (7,3%) – фаза імунного контролю, у 5 (12,2%) – діагностувалась фаза уникнення імунної відповіді.

З'ясувавши анамнез життя встановлено, що у 24,3% (10 хворих) обстежених, близькі родичі мали онкопатологію, 14,6% (6 дітей) – в анамнезі мали перенесений гепатит.

Тривалість хвороби визначалась відповідно терміну ймовірного інфікування. Середня тривалість інфікування ХГВ у дітей становила 2,4 [1,5-3,0] роки. Тривалість ремісії ЛБЛ у даного контингенту хворих становила 2,87 [2,0-3,0] роки. Проміжок часу між початком онкопроцесу і появою маркерів гепатиту становив 10,56 [9,0-12,0] місяців.

За даними літературних джерел ураження печінки у онкогематологічних хворих розвивається на тлі вже ушкодженої печінки, що пов'язано з токсичною дією хіміотерапії. В разі виникнення гепатиту, він перебігає в 95% хворих у вигляді первинно-хронічного гепатиту в субклінічній формі, без жовтяниці. Лише в 5% хворих має місце маніфестна форма захворювання.

З'ясувавши особливості клінічної симптоматики у хворих основної групи встановлено, що у всіх без виключення дітей, гепатит перебігав у вигляді первинно-хронічного гепатиту без жовтяниці. Разом з тим значна кількість пацієнтів 80,5% (33 дитини) пред'являли певні скарги з боку шлунково-кишкового тракту, лише у 8 дітей (19,5%) – вони не реєструвались.

При об'єктивному обстеженні пацієнтів картина хронічного гепатиту характеризувалась поліморфізмом клінічної симптоматики. У дітей домінував синдром хронічної неспецифічної інтоксикації, який проявлявся блідністю шкірних покривів, ознаками астеновегетативних порушень, а також диспепсичний синдром. Разом з тим мав місце абдомінальний (больовий) синдром на тлі гепатоспленомегалії.

Слід зазначити, що астеновегетативний синдром, як у дітей основної групи так і групи порівняння проявлявся у вигляді загального нездужання, підвищеної втомлюваності, емоційної лабільності та порушення сну (табл. 3.1). Разом з тим слід відмітити, що вищеперераховані симптоми у дітей основної групи зустрічались частіше, ніж у хворих групи порівняння. Так емоційна лабільність мала місце в 22% (9) дітей основної групи, на відміну від групи порівняння 16,6% (5), порушення сну – відповідно 19,5% (8) хворих та 16,6% (8). Слід зазначити, що такі симптоми як підвищена втомлюваність у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ зустрічались у кожного третього хворого 31,7% (13 дітей) на відміну від хворих з ХГВ – 13,3% (4 дитини) відповідно ($p < 0,05$).

Одним із кардинальних симптомів ураження печінки є диспепсичний синдром, він характеризується відсутністю апетиту, блювотою, нудотою та іншими симптомами.

Таблиця 3.1 – Клінічна характеристика обстежених груп хворих

Клінічні ознаки	ХГВ (n=30)		ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=41)	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>Астеновегетативний синдром:</i>				
- Загальне нездужання	5	16,7	7	17,1
- Підвищена втомлюваність	4	13,3	13	31,7*
- Емоційна лабільність	5	16,7	9	22,0
- Порухення сну	5	16,7	8	19,5
<i>Диспептичний синдром:</i>				
- Відсутність апетиту	7	23,3	24	58,5*
- Блювота	1	3,3	4	9,8
- Нудота	2	6,7	6	14,6
- Гіркота у роті	4	13,3	8	19,5
- Метеоризм	5	16,7	14	34,1*
- Діарея	0	0	1	2,44
- Нестійкий стілець	4	13,3	15	36,6*
<i>Больовий синдром:</i>				
- Біль у животі	4	13,3	9	22,0
- Біль в правому підребер'ї	3	10,0	11	26,8*
Гепатомегалія	5	16,7	18	43,9*
Спленомегалія	7	23,3	11	26,8
<i>Позапечінкові ознаки:</i>				
- Висипка	2	6,7	8	19,5
- Артралгії	1	3,3	5	12,2
- Сухість губ	2	6,7	5	12,2
- Носові кровотечі	1	3,3	3	7,3

Примітка. * - достовірна різниця з групою хворих з ХГВ ($p < 0,05$).

З'ясувавши наявність даного синдрому у обстежуваних осіб встановлено, що у більшій половині дітей основної групи 58,5% (24 дитини) був відсутній апетит, на відміну від хворих групи порівняння 23,3% (7 дітей) ($p < 0,05$). У кожного третього пацієнта з ХГВ в ремісії ЛБЛ достовірно частіше мали місце такі симптоми як метеоризм 34,2% (14 хворих), нестійкий стілець 36,6% (15

хворих) на відміну від дітей з ХГВ 16,6% (5 дітей) та 13,3% (4 дітей) відповідно ($p < 0,05$).

Такі симптоми, як гіркота в роті, нудота у дітей основної групи зустрічалися у незначній кількості пацієнтів 8 хворих (19,5%) та 6 дітей (14,6%) відповідно, але ця кількість перевищувала кількість дітей з даними симптомами в групі порівняння, 4 хворих (13,3%) та 2 дітей (6,6%) відповідно.

Одним із проявів диспепсичного синдрому у хворих з ХГВ є больовий, абдомінальний синдром. За даними літератури він не є проявом саме гепатиту, а зумовлений в основному супутньою патологією органів травлення. Діти скаржаться на болі в правому підребер'ї, а також періодичні болі в животі.

З'ясувавши наявність даного синдрому у обстежуваного контингенту хворих встановлено, що у дітей основної групи біль в правому підребер'ї мала місце достовірно частіше 11 дітей (26,8%) на відміну від хворих групи порівняння 3 хворих (10%) ($p < 0,05$). Також закономірність простежувалась відносно болю в животі. У дітей основної групи даний симптом мав місце у 22% (9 дітей) на відміну від пацієнтів з групи порівняння, де він був діагностований лише у 4 хворих (13,3%).

Аналіз даних фізикального обстеження хворих показав, що постійною та об'єктивною клінічною ознакою ХГВ є збільшення печінки. Разом з тим у таких хворих гепатомегалія супроводжується й збільшенням селезінки, тобто має місце гепатомієнальний синдром.

Враховуючи те, що ураження печінки у дітей на тлі онкопатології носить двоякий характер, а саме: обумовлене власне інфікуванням вірусом гепатиту В та пов'язане з тривалою гепатотоксичною дією поліхіміотерапії та інших лікарських засобів, які використовуються в якості супровідної терапії, у дітей основної групи збільшена печінка мала місце достовірно частіше 43,9% (18 хворих) ніж у хворих з групи порівняння 5 дітей (16,6%) ($p < 0,05$) відповідно. При цьому гепатомегалія мала місце впродовж усього перебігу спостереження і не корелювала з важкістю захворювання. Разом з тим, у 38 дітей (92,6%) консистенція печінки була щільною. Вона виступала із-під реберної дуги на 2-3 см і при цьому була

безболісною при пальпації. Слід зазначити, у 83,3% (25 хворих), дітей з ХГВ, печінка була в межах норми. При цьому збільшена селезінка діагностувалась майже в однаковій кількості хворих, як в групі порівняння 23,3% (7 хворих) так і в основній групі – 26,8% (11 хворих) відповідно.

В процесі наукової роботи при оформленні хворих на диспансерну групу, проводили дослідження загального аналізу периферичної крові (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Показники периферичної крові у дітей досліджуваних груп, Me[C25 – C75]

Показники	ХГВ (n=30)	ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=41)	Контрольна група (n=30)
<i>Гемоглобін, г/л</i>	118,5* [112,0-133,0]	126,0 [118,0-134,0]	130,5 [118,0-142,0]
<i>Еритроцити, 10¹²/л</i>	4,04 [3,82-4,48]	4,05 [3,87-4,38]	4,20 [3,80-4,45]
<i>Лейкоцити, 10⁹/л</i>	5,65 [4,72-7,0]	5,40 [4,20-8,0]	6,45 [5,0-7,80]
Формула крові (%)			
<i>Еозинофіли %</i>	2,5 [1,0-5,0]	2,6 [1,0-4,0]	2,0 [1,0-3,0]
<i>Паличкоядерні нейтрофіли %</i>	2,0* [2,0-4,0]	3,0* [1,0-6,0]	1,0 [0-2,0]
<i>Сегментоядерні нейтрофіли %</i>	48,0 [40,0-54,0]	43,0 [37,0-53,0]	46,0 [37,0-54,0]
<i>Лімфоцити %</i>	38,35 [29,0-45,0]	38,0* [27,0-45,0]	43,5 [37,0-52,0]
<i>Моноцити %</i>	2,0 [0-8,0]	1,5 [0-7,0]	5,0 [2,0-5,0]
<i>Тромбоцити, 10⁹/л</i>	254,0 [196,4-290,0]	200,0* [184,0-280,0]	274,5 [229,0-300,0]
<i>ШОЕ, мм/год</i>	6,5# [5,0-11,0]	9,0* [6,0-13,0]	5,0 [4,0-7,0]

Примітки:

1. * - достовірна різниця з групою контролю;
2. # - достовірна різниця з хворими з ХГВ на тлі ЛБЛ.

Встановлено, що у дітей як основної групи, так і групи порівняння основні показники загального аналізу крові були в межах референтних значень. Як видно з таблиці 3.2 рівень гемоглобіну у дітей групи порівняння 118,5 [112,0–133,0] г/л був вірогідно менший від рівня групи контролю 130,5 [118–142,0] г/л ($p < 0,05$). Показники кількості лімфоцитів та тромбоцитів у дітей основної групи вірогідно ($p < 0,05$) менші за аналогічні показники здорових дітей. При цьому кількість тромбоцитів була найменшою у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ і становила 200 тис. $\times 10^9$ /л. Разом з тим спостерігається вірогідне підвищення палочкоядерних нейтрофілів, як в групі порівняння 2,0 [2,0–4,0] %, так і в основній групі обстежених 3,0 [1,0–6,0] % на відміну від групи контролю 1,0 [0–2,0] %. Щодо швидкості осідання еритроцитів, то цей показник становив 9,0 [6,0–13,0] мм/год, на відміну від групи порівняння – 6,5 [5,0–11,0] мм/год та контрольної групи дітей 5,0 [4,0–7,0] мм/год ($p < 0,05$).

Резюме. Таким чином, вивчивши клініко-лабораторні особливості перебігу у дітей ХГВ в ремісії ЛБЛ встановили:

- відсутність в дебюті гострого гепатиту, маніфестної форми;
- ХГВ в ремісії ЛБЛ у дітей перебігав у вигляді первинно-хронічного гепатиту без жовтяниці з переважанням дикого (HBe Ag+) штаму вірусу;
- у більшій половині обстежених гепатит перебував в імуноактивній фазі захворювання;
- суттєвий вплив на розвиток захворювання та важкість стану мали фактори ризику, серед яких значущими були преморбідних фон у 78,1% дітей він був обтяженим та наявність в анамнезі у близьких родичів онкозахворювань (24,3%) та перенесених гепатитів (14,6%);
- у переважної кількості обстежених, мали місце скарги з боку шлунково-кишкового тракту (80,5%);
- клінічна картина характеризувалась різноманітністю симптоматики, але достовірно частіше привалювали астеновегетативний синдром (підвищена втомлюваність), диспепсичний (відсутність апетиту,

метеоризм, нестійкий стілець) та больовий (біль у правому підребер'ї);

- майже у половини хворих (43,9%) печінка була збільшена, при цьому гапатомегалія не корелювала з важкістю захворювання.

3.2 Показники синдрому холестазу у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ в залежності від віку та величини вірусного навантаження

Згідно з сучасною клініко-лабораторною класифікацією синдромів хронічних гепатитів у обстежуваного контингенту осіб були оцінені показники основних біохімічних синдромів холестазу, цитолізу, печінково-клінічної недостатності.

Для оцінки синдрому холестазу було проведено визначення активності рівня білірубину та його фракцій, лужної фосфатази та ГГТ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Показники синдрому холестазу у обох досліджуваних групах хворих та групі контролю, Ме [C25 – C75]

Показники	ХГВ (n=30)	ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=41)	Контрольна група (n=30)
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,20* [6,70-17,10]	12,80* [8,50-16,90]	6,15 [5,11-7,33]
Прямий білірубін, мкмоль/л	3,10* [1,80-5,40]	3,90* [2,80-5,40]	1,39 [1,21-1,65]
Непрямий білірубін, мкмоль/л	8,70* [5,30-12,90]	8,60 [5,30-12,30]	5,01 [3,89-6,30]
ЛФ, Од/л	198,0* [178,4-266,0]	232,0* [192,0-282,0]	154,0 [146,0-167,0]
ГГТ, Од/л	12,0 [9,0-16,0]	14,0 [12,0-19,0]	15,0 [13,0-17,0]

Примітка. * - достовірна різниця з групою контролю (p<0,05).

Як видно з таблиці 3.3 рівень загального білірубіну у дітей основної групи 12,80 [8,50–16,90] мкмоль/л був достовірно вище в порівнянні з аналогічними показниками здорових дітей 6,15 [5,11–7,33] мкмоль/л ($p < 0,05$). Потрібна закономірність прослідковувалась відносно прямого білірубіна. Так цей показник був 2,5 раз вищий у дітей основної групи 3,90 [2,80–5,40] мкмоль/л, на відміну від показників групи контролю 1,39 [1,21–1,65] мкмоль/л ($p < 0,05$).

Не виявлено достовірної різниці між значенням непрямого білірубіна у хворих основної групи і здорових дітей, але рівень цього показника все ж таки був дещо вищим, порівняно з аналогічним рівнем в групі контролю.

Одним із важливих лабораторних критеріїв розвитку холестазу у дітей є рівень лужної фосфатази. Оцінивши даний показник в обох досліджувальних групах, слід зазначити, що найвищі показники ЛФ були діагностовано у дітей основної групи 232,0 [192,0–282,0] Од/л його рівень був достовірно вищий, на відміну від групи контролю 154,0 [146,0–167,0] Од/л. Дещо менший по значенню був рівень ЛФ у дітей групи порівняння 198,0 [178,4–266,0] Од/л, цей показник був достовірно вище, ніж в групі контролю ($p < 0,05$). Не виявлено достовірної різниці між показниками гамаглутамілтрансферази у хворих та здорових дітей.

Оцінивши показники холестазу у обстеженого контингенту осіб визначили їх рівень у хворих в залежності від віку (табл. 3.4). Було встановлено, що у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ у всіх вікових підгрупах дані маркери були достовірно вищі, ніж у дітей контрольної групи, за виключенням прямого білірубіну у дітей віком 3-6 років та непрямого білірубіну у пацієнтів 6-9 років та 9-17 років. Однак у хворих з ХГВ основні показники холестазу були достовірно вищими від показників в групі контролю лише у дітей віком 9-17 років.

Порівнюючи показники холестазу у дітей основної групи та групи порівняння слід зазначити, що майже всі показники у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ були вищими, на відміну від показників у хворих з ХГВ, за виключенням

непрямого білірубін у дітей віком 6-9 років та 9-17 років відповідно (див. табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Характеристика показників холестазу досліджуваних груп та групи контролю, в залежності від віку, Me[C25 – C75]

Вік хворих Показник	3-6 років	6-9 років	9-17 років
1	2	3	4
<i>XГВ (n=30)</i>			
<i>Кількість хворих</i>	<i>n=4</i>	<i>n=8</i>	<i>n=18</i>
<i>Заг.білірубін, мкмоль/л</i>	5,9 [3,75-13,55]	8,20 [6,15-13,70]	12,7* [9,5-17,3]
<i>Прям. білірубін, мкмоль/л</i>	2,80 [2,0-3,85]	2,35# [0-3,47]	4,0* [1,90-5,80]
<i>Непрям. білірубін, мкмоль/л</i>	3,05 [1,75-9,7]	8,20 [6,80-12,90]	9,05* [5,60-12,90]
<i>ЛФ, ОД/л</i>	186,85 [155,10-239,25]	204,55 [137,0-258,5]	213,5* [183,5-266,0]
<i>ГГТ, ОД/л</i>	11,5 [8,5-14,5]	14,0 [10,5-17,0]	12,0 [9,0-14,0]
<i>XГВ в ремісії ЛБЛ (n=41)</i>			
<i>Кількість хворих</i>	<i>n=9</i>	<i>n=10</i>	<i>n=22</i>
<i>Заг.білірубін, мкмоль/л</i>	13,7* [7,10-16,2]	12,60* [8,90-15,90]	13,0* [7,30-17,4]
<i>Прям. білірубін, мкмоль/л</i>	2,85 [2,0-3,7]	3,80* [3,20-6,0]	4,35* [2,80-5,15]
<i>Непрям. білірубін, мкмоль/л</i>	11,6* [4,2-12,4]	7,50 [5,70-9,10]	7,95 [4,20-12,34]
<i>ЛФ, ОД/л</i>	198,0* [183,2-285,30]	223,1* [193,0-242,60]	256,5* [194,5-282,0]
<i>ГГТ, ОД/л</i>	16,0 [12,0-16,0]	17,0 [14,0-18,0]	13,0 [10,0-19,0]
<i>Контрольна група (n=30)</i>			
<i>Кількість хворих</i>	<i>n=10</i>	<i>n=10</i>	<i>n=10</i>
<i>Заг.білірубін, мкмоль/л</i>	6,27 [5,08-7,89]	6,80 [5,46-7,30]	5,94 [5,08-7,0]

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4
Прям. білірубін, мкмоль/л	1,45 [1,25-1,71]	1,32 [1,23-1,45]	1,32 [1,12-1,65]
Непрям. білірубін, мкмоль/л	5,59 [3,71-6,75]	5,42 [3,77-6,0]	4,49 [3,93-5,05]
ЛФ, ОД/л	140,0 [129,0-149,0]	158,0 [^] [153,0-161,0]	163,0 [^] [150,0-195,0]
ГГТ, ОД/л	16,0 [13,0-17,0]	14,5 [12,0-17,0]	15,0 [14,0-17,0]

Примітки:

1. * - достовірна різниця з групою контролю відповідного віку;
2. # - достовірна різниця з хворими з ХГВ в ремісії ЛБЛ у віці 6-9 років;
3. ^ - достовірна різниця з дітьми віком 3-6 років в межах контрольної групи.

Для наочності та аналізу кожного з показників синдрому холестазу, були побудовані відповідні графічні рисунки.

Оцінивши рівень загального білірубіну у обстежуваного контингенту різного віку встановлено, що у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ рівень білірубіна коливався в межах від 12,6 до 13,7 мкмоль/л і був найвищим у дітей вікової групи 3-6 років (13,7 мкмоль/л) (рис. 3.1).

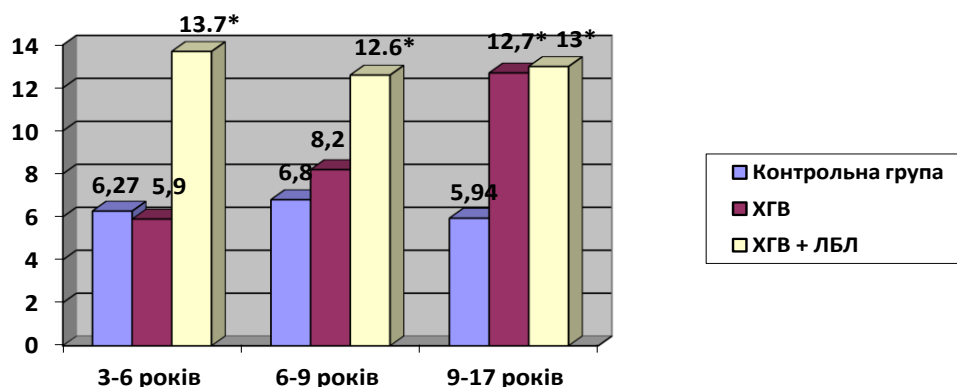


Рисунок 3.1 – Порівняльна характеристика значень загального білірубіну у хворих усіх досліджуваних груп в залежності від віку.

Примітка. * - достовірна різниця з групою контролю відповідного віку ($p < 0,05$).

У хворих з ХГВ із зростанням віку зростає рівень загального білірубіну. Мінімальні значення зареєстровані у дітей віком від 3-6 років – 5,9 [3,75-13,55] мкмоль/л, максимальні – 12,7 [2,5-17,3] мкмоль/л у дітей 9-17 років, тоді як в групі контролю ця закономірність не прослідковується, а рівень загального білірубіну стабільно не високий і коливається в межах 5,9 – 6,6 мкмоль/л.

Стосовно **прямого білірубіну** з'ясовано, що цей показник зростає з віком як у дітей з ХГВ від 2,85 [2,0–3,85] мкмоль/л у дітей (3-6 років) до 4,0 [1,9–5,8] мкмоль/л у хворих 9-17 років, так і у пацієнтів основної групи з 2,85 [2,0–3,7] мкмоль/л (3-6 років) до 4,35 [2,8–5,15] мкмоль/л (9-17 років) (див. рис. 3.2). У дітей групи контролю цей маркер на стабільно невисоких показниках 1,32 – 1,45 мкмоль/л.

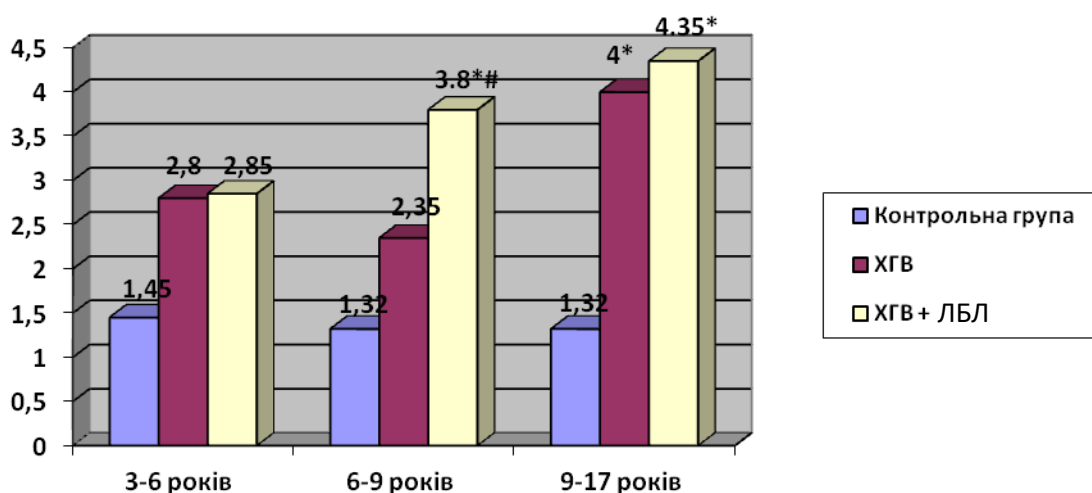


Рисунок 3.2 – Порівняльна характеристика значень **прямого білірубіну** у хворих усіх досліджуваних груп в залежності від віку.

Примітки:

1. * - достовірна різниця з групою контролю відповідного віку ($p < 0,05$);
2. # - достовірна різниця з хворими з ХГВ в групі 6-9 років.

Однією із складових загального білірубіну є його **непряма фракція**. З'ясувавши його рівень у обстежених дітей різного віку встановлено, що у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ максимальний показник діагностувався у дітей віком 3-6 років (11,6 [4,2–12,4] мкмоль/л), з наростанням віку рівень його дещо

знижувався і складав (7,95 [4,2–12,34] мкмоль/л) у дітей віком 9-17 років відповідно (див. рис. 3.3).

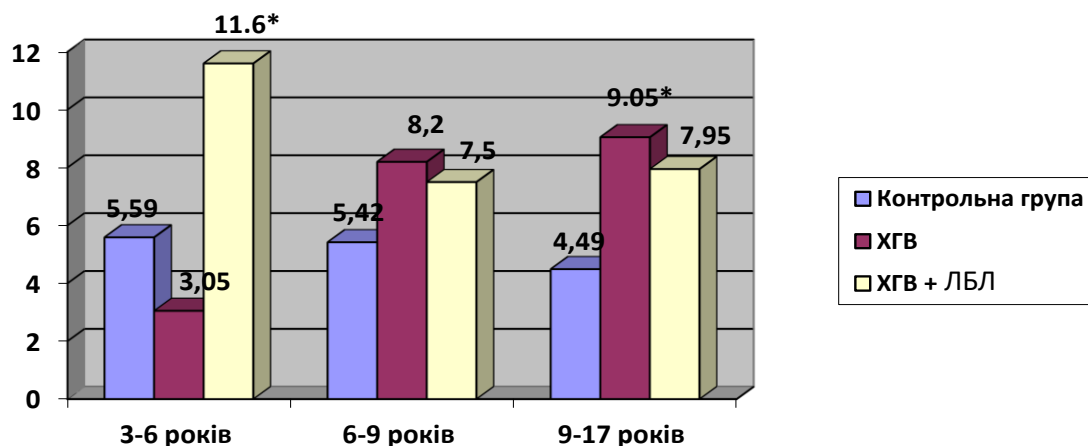


Рисунок 3.3 – Порівняльна характеристика значень **непрямого білірубину** у хворих усіх досліджуваних груп в залежності від віку.

Примітка. * - достовірна різниця з групою контролю відповідного віку ($p < 0,05$)

У хворих з ХГВ навпаки мінімальне значення непрямого білірубину зареєструвались у дітей (3-6 років) 3,05[1,75–9,7] ммоль/л, з збільшенням віку його рівень зростає і досягнув максимальних значень 9,05 [5,6–12,9] мкмоль/л у дітей віком (9-17 років). У дітей контрольної групи він знаходився на стабільно низьких значеннях 4,40 – 5,59 мкмоль/л.

Щодо **лужної фосфатази**, то у хворих всіх досліджувальних груп прослідковується чітка тенденція, зростає вік, зростають показники лужної фосфатази. Найменші його рівні були зареєстровані у дітей контрольної групи (рис. 3.4).

Показники коливались від 140 Од/л – 160 Од/л. У пацієнтів з ХГВ вони зростали з кожним роком, максимальний рівень був зареєстрований у дітей віком 9-17 (213,5 [183,5–266] Од/л). Щодо даних по основній групі, то найнижчі значення ЛФ діагностувались у дітей віком від 3 до 6 років 198 [183,2 – 285,30] Од/л, максимальні – 256,5 [194,5–282,0] Од/л, у дітей старшої вікової групи (9-17 років). Слід зазначити, що рівень лужної фосфатази у всіх дітей основної групи був достовірно вищим, ніж в групі контролю.

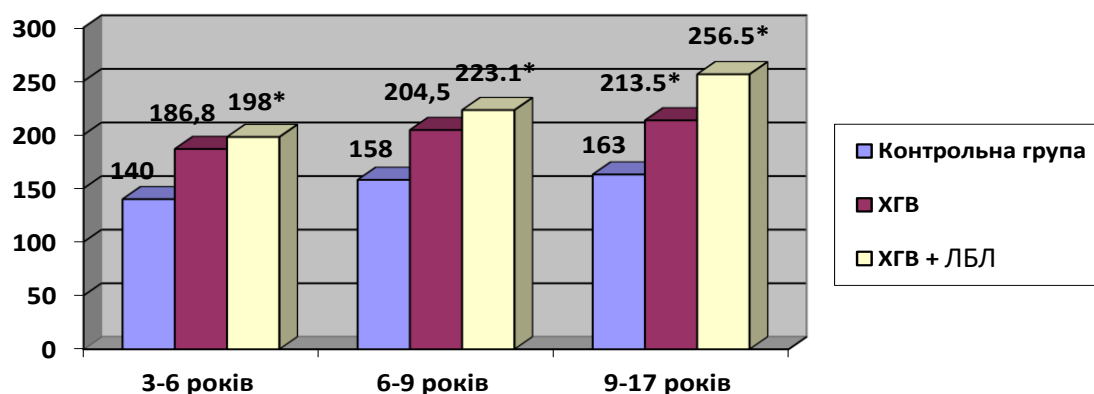


Рисунок 3.4 – Порівняльна характеристика значень лужної фосфатази у хворих усіх досліджуваних груп в залежності від віку.

Примітка. * - достовірна різниця з групою контролю відповідного віку ($p < 0,05$).

Оцінивши показники синдрому холестазу в обстежених дітей в залежності від віку, вивчили ці ж критерії в залежності від вірусного навантаження (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Показники синдрому холестазу в залежності від вірусного навантаження у хворих основної групи та групи порівняння, Ме [С25–С75]

Показник	≤600000		>600000	
	ХГВ (n=20)	ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=14)	ХГВ (n=10)	ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=27)
Загальний білірубін, мкмоль/л	11,84 [7,0-16,7]	12,0 [7,0-15,60]	8,30 [6,70-12,6]*	12,89 [8,60-17,30]
Прямий білірубін, мкмоль/л	3,52 [2,30-6,20]	3,80 [2,0-6,0]	2,05 [0-3,50]*	3,90 [2,80-5,15]
Непрямий білірубін, мкмоль/л	9,05 [5,45-13,90]	7,15 [4,20-11,70]	8,10 [3,90-9,20]	9,85 [5,60-13,60]
ЛФ Од/л	194,5 [180,1-261,3]	225,0 [184,0-282,0]	213,0 [177,0-286,5]	232,0 [193,0-282,0]
ГГТ Од/л	12,0 [9,0-15,0]	13,5 [10,0-18,0]	12,5 [9,0-17,0]	15,0 [12,0-19,0]

Примітка. * - достовірна різниця між хворими з високим вірусним навантаженням ($p < 0,05$).

Встановлено, що у дітей основної групи як з низьким, так і високим вірусним навантаженням, всі значення показників холестаза були дещо вищі, ніж в групі порівняння. Найвищий рівень загального білірубину та його фракцій, а також лужна фосфатаза діагностовано у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ з вірусним навантаженням >600000 МО/мл.

Загальний білірубін у цих дітей складав 12,89 [8,6-17,3] мкмоль/л, тоді як у дітей групи порівняння 8,30 [6,7-12,6] мкмоль/л ($p<0,05$), прямий білірубін 3,90 [2,80-5,15] мкмоль/л – при рівні 2,05 мкмоль/л у дітей групи порівняння ($p<0,05$).

3.3 Показники синдрому цитолізу у обстежуваного контингенту дітей в залежності від величини вірусного навантаження

Одним із важливих критеріїв активності запального процесу в печінці є підвищення в сироватці крові цитолітичних ферментів, таких як: АЛТ та АСТ (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Показники синдрому цитолізу у дітей досліджуваних груп та групи контролю, Ме [С25–С75]

Показник	ХГВ (n=30)	ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=41)	Контрольна група (n=30)
АЛТ, Од/л	27,50# [17,0-58,40]	80,0* [51,0-120,0]	15,50 [14,0-19,0]
АСТ, Од/л	30,05# [17,0-48,5]	47,0* [32,0-67,0]	26,0 [23,0-30,0]

Примітки:

1. * - достовірна різниця з групою контролю;
2. # - достовірна різниця з хворими з ХГВ в ремісії ЛБЛ.

Проаналізувавши рівень даних трансаміназ в обстежувальних групах

встановлено, що у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ вміст АЛТ 80,0 [51,0-120,0] Од/л достовірно перевищував в 5,0 разів подібний рівень у здорових осіб 15,50 [14,0-19,0] Од/л ($p < 0,05$), у дітей з ХГВ – в 3,0 разів 27,50 [17,0-58,4] Од/л відповідно ($p < 0,05$) (табл. 3.6). Схожа закономірність прослідковувалась відносно цитолітичного ферменту АСТ, а саме спостерігалось його достовірне підвищення у дітей основної групи 47,0 [32,0-67,0] Од/л, на відміну від дітей групи порівняння 30,05 [17,0-48,3] Од/л ($p < 0,05$) та контрольної групи 26,0 [23,0-30,0] Од/л ($p < 0,05$).

В таблиці 3.7 продемонстровано частоту відхилення від референтного інтервалу контролю показників цитолізу у дітей, як основної групи, так і групи порівняння.

Проаналізувавши ступень активності запального процесу обстежуваних хворих встановили, що у дітей основної групи підвищення рівня АЛТ зареєстровано у переважній кількості хворих - 32 дітей (78%), що достовірно вище, ніж в групі порівняння 12 дітей (40%) ($p < 0,05$).

Таблиця 3.7 – Частота відхилень від референтного інтервалу контролю показників цитолізу у хворих обох досліджуваних груп, Ме [С25–С75]

Показники	ХГВ (n=30)	ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=41)
АЛТ > 40 Од/л	12 (40%)	32 (78%)*
АСТ > 40 Од/л	10 (33,3%)	25 (61%)*

Примітка. * - достовірна різниця між хворими основної і групи порівняння ($p < 0,05$).

В групі хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ мінімальна активність по АЛТ виявлена у 12 пацієнтів (29,3%), низька – у 16 (39,0%), помірна – у 3 (7,3%), висока – у одного пацієнта (2,4%) (рис. 3.5). В групі з ХГВ у більшій половині пацієнтів (18 дітей (60%)) реєструвались нормальні показники АЛТ, на відміну від хворих основної групи (9 дітей (22%)) ($p < 0,05$). У 1/3 хворих діагностовано

(26,7%) – мінімальна активність, у 3 пацієнтів (10%) – низька, у 1 дитини (3,3%) – помірна. Дітей з вираженим ступенем активності взагалі не було.

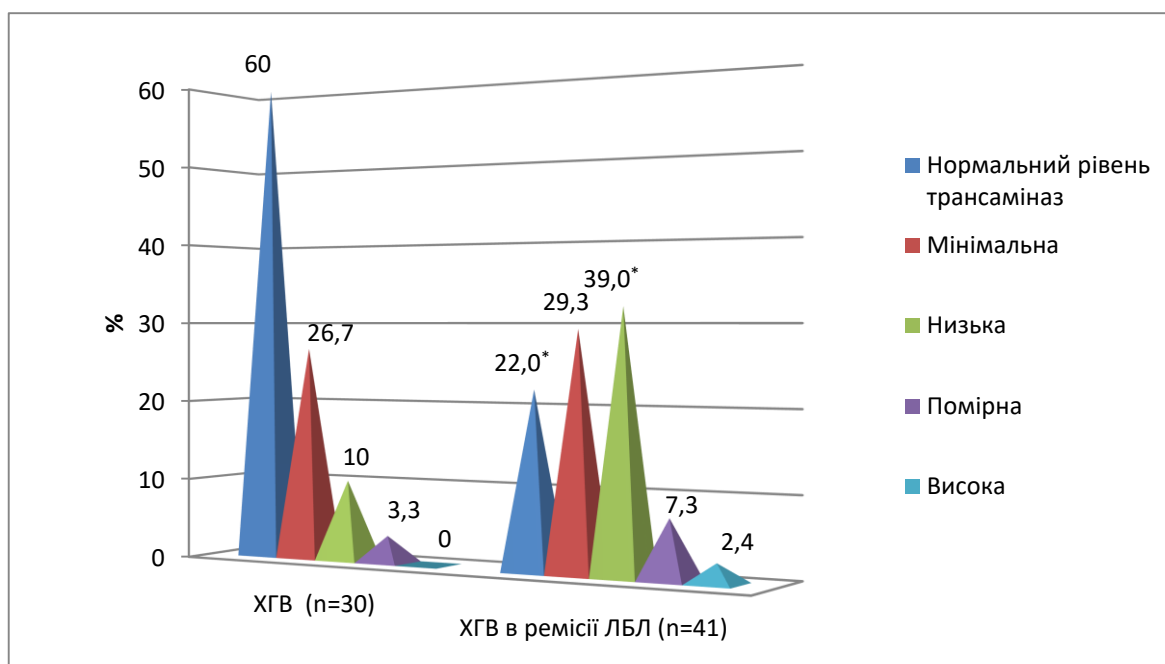


Рисунок 3.5 – Розподіл хворих досліджувальних груп за ступенем активності запального процесу (за рівнем АЛТ) (в %).

Вивчивши рівні цитолітичних ферментів у обстежуваного контингенту осіб, оцінили їх в залежності від вірусного навантаження (табл. 3.8). Встановлено, що всі рівні АЛТ у досліджувальних групах дітей були достовірно вищі за відповідні показники у здорових осіб. При цьому рівень АЛТ мав більшу виразність у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ як з низьким 76,50 [30,0-138,6] Од/л так і високим вірусним навантаженням. 80,0 [57,0-120,0] порівнянно з аналогічними показниками у хворих з ХГВ 21,25 [17,0-47,4] Од/л ($p < 0,05$) та 43,5 [20,0-60,0] Од/л відповідно.

Щодо аспартатамінотрансферази встановлено, що рівні цього цитолітичного фермента у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ з низьким вірусним навантаженням 50,0 [34,0-77,0] Од/л були достовірно вищі ніж у дітей з ХГВ 21,0 [17,0-40,45] Од/л ($p < 0,05$). У дітей з високим вірусним навантаженням як основної так і групи порівняння рівні АСТ були достовірно вищі ніж в контрольній групі дітей ($p < 0,05$).

Таблиця 3.8 – Показники синдрому цитолізу у хворих досліджувальних груп та групи контролю, Ме [С25–С75]

Показник	≤600000		>600000		Контрольна група (n=30)
	ХГВ (n=20)	ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=14)	ХГВ (n=10)	ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=27)	
АЛТ, Од/л	21,25♦ [17,0-47,4]	76,50*♦ [30-138,6]	43,50♦ [20,0-60,0]	80,0♦ [57,0-20,0]	15,50 [14,0-19,0]
АСТ, Од/л	21,0 [17,0-40,4]	50,0*♦ [34,0-77,0]	41,0♦ [30,1-50,0]	46,0♦ [31,0-67,0]	26,0 [23,0-30,0]

Примітки:

1. * - достовірна різниця з хворими з ХГВ (≤600000) (p<0,05);
2. ♦ - достовірна різниця з групою контролю (p<0,05).

3.4 Показники синдрому печінково-клітинної недостатності у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ

Печінково-клітинну недостатність у дітей вивчали шляхом визначення в крові загального рівня білку, альбумінів, фібріногена, а також протромбінового індекса (табл. 3.9.).

В процесі наукового дослідження встановлено, що основні показники білково-синтетичні функції печінки, як в основній групі, так і в групі порівняння були достовірно нижче, чим в групі контролю, але не виходили за межі референтного значень здорових дітей. Так у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ загальний білок складав 69,10 [66,0-74,0] г/л, тоді як в групі контролю відповідно 75,0 [70,0-76,0] г/л (p<0,05). Рівень альбуміну у 46,0 [43,0-48,95] г/л, в контрольній групі – 52,0 [47,0-55,0] г/л (p<0,05). Разом з тим не виявлено достовірної різниці в показниках, що вивчаються при порівнянні досліджувальних груп між собою.

Таблиця 3.9 – Показники білково-синтетичної функції печінки у досліджуваних групах та контрольної групи дітей, Ме [С25–С75]

Показник	ХГВ (n=30)	ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=41)	Контрольна група (n=30)
Заг.білок, г/л	71,75 [68,0-74,80]	69,10 [66,0-74,0]*	75,0 [70,0-76,0]
Альбуміни, г/л	45,1 [42,40-48,50]*	46,0 [43,0-48,95]*	52,0 [47,0-55,0]
Фібриноген, г/л	2,53 [2,40-3,10]#	2,89 [2,40-3,20]	2,88 [2,80-3,20]
Протромбіновий індекс, %	95,0 [86,0-97,0]*	94,0 [90,0-97,0]*	96,0 [95,0-98,0]

Примітки:

1. * - достовірна різниця з групою контролю;
2. # - достовірна різниця з хворими з ХГВ в ремісії ЛБЛ.

Резюме. Підсумовуючи вищезазначене, слід відмітити, що у хворих основної групи і групи порівняння основні маркери холестазу були в межах нормальних референтних значень, тобто хронічний гепатит перебігав у вигляді первинно-хронічної форми без жовтяниці, що співпадає з даними з літератури. В той же час у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ такі показники, як загальний білірубін, пряма фракція та лужна фосфатаза були достовірно вищі, порівняно з групою контролю та хворими з ХГВ ($p < 0,05$).

У віковому аспекті у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ виявлено чітку закономірність: з наростанням віку достовірно підвищуються значення показників синдрому холестазу, а саме: загального білірубіну, його прямої фракції та особливо лужної фосфатази, в порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). Така ж тенденція прослідковувалась відносно групи порівняння.

У дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ, незалежно від вірусного навантаження, всі значення показників холестазу були дещо вищі, ніж в групі порівняння.

Проаналізувавши показники цитолізу в досліджуваних групах, встановлено, що в переважній більшості дітей основної групи були достовірно

підвищені ферменти АЛТ (78%) та АСТ (61%) проти 40% та 33,3% дітей в групі порівняння ($p < 0,05$). При цьому рівень АЛТ в 5,0 разів перевищував рівень у здорових осіб та в 3,0 разів у хворих з ХГВ. У дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ активність запального процесу в печінці була в основному представлена мінімальним (у 29,2% хворих) та низьким (у 39,1% пацієнтів) ступенем. У 22 % випадках реєструвалися нормальні показники АЛТ.

У дітей основної групи, як з високим, так і з низьким вірусним навантаженням синдром цитолізу має більшу виразність, на відміну від групи порівняння. Так у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ з низьким вірусним навантаженням рівень АЛТ в 3,6 разів перевищував аналогічний рівень у дітей з ХГВ, а у хворих з високим вірусним навантаженням перевищував в 2 рази відповідно.

В процесі наукового дослідження встановлено, що основні показники білково-синтетичні функції печінки, як в основній групі, так і в групі порівняння були достовірно нижче, ніж в групі контролю, але не виходили за межі референтних значень здорових дітей.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

1. Мороз Л.В., Сінгх Ш. Особливості перебігу хронічного гепатиту В у дітей на тлі онкогематологічної патології. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю створення кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (Львів, 13.12.2016 р.). Львів, 2016. С.146–147.
2. Nezgoda I., Singh S., Singh O. Results of pegylated interferon alfa-2b treatment in children with chronic hepatitis C. 15th edition of the European Meeting on HIV & Hepatitis – Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance. Reviews in Antiviral therapy & Infectious Diseases 2017_4 (Rome, Italy, 7-9.06.2017). Rome, 2017. P. 85.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ В В РЕМІСІЇ ЛІМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗУ

4.1 Показники ліпідного обміну у пацієнтів з ХГВ в ремісії ЛБЛ

Незважаючи на чималі успіхи у вивченні проблеми хронічного вірусного гепатиту В, на сьогодні існує ряд невивчених питань щодо особливостей метаболічних змін в дитячому організмі, що залежать від стадії хронізації захворювання та наявності супутньої патології.

Основним регулятором метаболічних процесів, зокрема обміну ліпідів, в організмі людини являється печінка. Гепатоцити печінки є ключовими компонентами в каскаді перетворень ліпідів, оскільки в них синтезується холестерин, жирні кислоти, гормоноподібні речовини ліпоїдної природи, складні ліпіди та ліпопротеїди. Ферментні системи печінки каталізують більшість біохімічних реакцій метаболізму, що лежать в основі не лише синтезу, а й окислення різних фракцій ліпідів та їх ліполізу.

Порушення ліпідного обміну можуть виникати у пацієнтів будь-якого віку та прогресувати при наявності супутніх захворювань. За даними різних авторів розвиток дизліпідемій може виникати вже через 1-5 років після інфікування вірусом гепатиту С та в подальшому призводити до хронічного стеатогепатиту та цирозу печінки.

У дітей з хронічними захворюваннями печінки нерідко реєструються порушення метаболізму ліпідів. Так встановлено, що у 2393 таких пацієнтів зміни ліпідного обміну зафіксовано в 15% випадків, при чому у більшості хворих мали місце глікогенова хвороба, хронічні вірусні та хронічні криптогенні гепатити. Частота виявлення дизліпідемій при хронічному вірусному гепатиті становила 7%.

За результатами досліджень вітчизняних та закордонних науковців

порушення ліпідного обміну стосуються більшості хворих з хронічним гепатитом С, хворих з гострими гепатитами різної етіології.

Дослідження змін ліпідного обміну у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом В є поодинокими. Робіт, присвячених порушенням спектру ліпідів при ХГВ, особливо на тлі гостого лімфобластного лейкозу, серед дитячого населення раніше не проводилось.

В нашому дослідженні було обстежено 41 дитину з ХГВ в ремісії лімфобластного лейкозу (основної групи) та 30 дітей з ХГВ (групи порівняння), у яких спостерігались окремі порушення лабораторних показників ліпідного обміну у порівнянні з практично здоровими обстеженими групи контролю (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Показники ліпідного обміну у обох досліджуваних групах хворих, Ме [С25-С75]

Показник	ХГВ (n=30)	ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=41)	Контрольна група (n=30)
ХС, ммоль/л	3,74*# [3,48-4,26]	4,37* [4,01-4,60]	3,04 [2,81-3,27]
ТГ, ммоль/л	0,87* [0,67-1,20]	0,76* [0,66-0,85]	0,67 [0,59-0,78]
ЛПВЩ, ммоль/л	1,21* [1,01-1,64]	1,54* [1,23-1,68]	2,30 [1,86-2,65]
ЛПНЩ, ммоль/л	2,28* [2,05-2,60]	2,53* [2,25-2,89]	1,99 [1,60-2,10]

Примітки:

1. * - достовірна різниця з групою контролю;
2. # - достовірна різниця з хворими з ХГВ на тлі ЛБЛ ($p < 0,05$).

Встановлено, що в усіх хворих обох досліджуваних груп значення основних показників ліпідограми, а саме холестерину, тригліцеридів,

ліпопротеїдів високої та низької щільності, суттєво відрізнялись від аналогічних показників у дітей групи контролю ($p < 0,05$).

Порівнюючи показники ліпідного обміну серед хворих основної групи і групи порівняння, виявлено достовірну різницю в значеннях лише загального холестерину ($p < 0,05$). У дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ даний показник був суттєво вищим 4,37 [4,01-4,60] ммоль/л, ніж у хворих з ХГВ – 3,74 [3,48-4,26] ммоль/л. Решта показників ліпідограми (ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ) майже не відрізнялись між собою у дітей обох досліджуваних груп.

Слід відмітити, що усіх хворих, незалежно від групи, спостерігалась тенденція до зростання значень більшості основних показників ліпідного обміну (ХС, ТГ, ЛПНЩ), порівняно з групою контролю. В той же час значення показників ЛПВЩ у даних хворих були дещо нижчими, ніж у здорових дітей.

В результаті аналізу даних ліпідограми усіх досліджуваних груп хворих та здорових, виявлені зміни не виходять за межі встановлених нормативів для даного віку.

В табл. 4.2 продемонстровано частоту відхилення від референтного інтервалу контролю показників ліпідограми хворих основної групи і групи порівняння. Встановлено, що значення холестерину та тригліцеридів у пацієнтів обох груп майже не виходили за межі встановлених нормативів: при ХГВ підвищені показники ХС та ТГ виявлені у 1 хворого (3,3%), тоді як при ХГВ в ремісії ЛБЛ – у 2 (4,9%) та 1 (2,4%) пацієнта відповідно. В той же час значення ЛПВЩ приблизно у половини дітей в кожній групі хворих було нижчим, порівняно з референтним значенням (ЛПВЩ $< 1,45$ ммоль/л) для даного віку. В основній групі відхилення від встановлених нормативів зафіксовано у 20 хворих, що становить 48,8%, тоді як в групі порівняння знижені показники ЛПВЩ були у 17 (56,7%) хворих.

Слід відмітити, що значення прозапальних ЛПНЩ були суттєво вищими ($p < 0,05$) відносно встановлених референтних нормативів саме у 19 (46,3%) пацієнтів з ХГВ в ремісії ЛБЛ, ніж у хворих групи порівняння (8 (26,7%)).

Таблиця 4.2 – Порівняння частоти відхилення від референтного інтервалу контролю показників ліпідного обміну у хворих основної групи і групи порівняння

Показник	ХГВ (n=30)	ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=41)
Холестерин > 5,2 ммоль/л	1 (3,3%)	2 (4,9%)
ТГ > 2,3 ммоль/л	1 (3,3%)	1 (2,4%)
ЛПВЩ < 1,45 ммоль/л	17 (56,7%)	20 (48,8%)
ЛПНЩ > 2,59 ммоль/л	8 (26,7%)	19 (46,3%)*

Примітка. * - достовірна різниця з хворими з ХГВ.

В процесі дослідження в усіх обстежених дітей визначали особливості ліпідного обміну, в залежності від віку (табл. 4.3). Для наочності та аналізу кожного з показників ліпідограми було побудовано відповідні графічні рисунки (рис. 4.1 – рис. 4.4).

На рис. 4.1 в порівняльному аспекті представлено значення загального холестерину в усіх досліджуваних групах по віку. Встановлено, що у дітей віком від 3 до 6 років даний показник у хворих основної групи (4,69 [4,43-5,07] ммоль/л) і групи порівняння (3,62 [3,37-3,86] ммоль/л) суттєво вищий, ніж в групі контролю (2,81 [2,41-3,04] ммоль/л) ($p < 0,05$). В той же час у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ зафіксовано достовірно вище значення ХС, на відміну від дітей з ХГВ ($p < 0,05$). У дітей віком від 6 до 9 років спостерігається подібна тенденція у зростанні рівнів загального холестерину в усіх групах хворих, порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Значення ХС у хворих основної групи (4,10 [3,79-4,33] ммоль/л) та групи порівняння (4,08 [3,56-4,52] ммоль/л) майже не відрізнялись між собою ($p > 0,05$).

У дітей віком від 9 до 17 років значення загального холестерину було достовірно вищим саме у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ (4,37 [3,90-4,60] ммоль/л), на відміну від хворих з ХГВ (3,74 [3,48-4,13] ммоль/л) та здорових дітей (3,37 [3,09-3,82] ммоль/л) ($p < 0,05$).

Таблиця 4.3 – Особливості показників ліпідного обміну у дітей усіх досліджуваних груп, в залежності від віку, Ме [С25-С75]

Вік хворих Показник	3-6 років	6-9 років	9-17 років
<i>ХГВ (n=30)</i>			
<i>Кількість хворих</i>	<i>n=4</i>	<i>n=8</i>	<i>n=18</i>
<i>ХС, ммоль/л</i>	3,62* [3,37-3,86]	4,08* [3,56-4,52]	3,74 [3,48-4,13]
<i>ТГ, ммоль/л</i>	0,80 [0,71-0,87]	0,74 [0,63-1,24]	0,90* [0,67-1,20]
<i>ЛПВЩ, ммоль/л</i>	1,18* [1,15-1,42]	1,64* [0,96-1,57]	1,21* [1,01-1,60]
<i>ЛПНЩ, ммоль/л</i>	1,96 [1,80-2,18]	2,43* [2,03-2,90]	2,34* [2,10-3,01]
<i>ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=41)</i>			
<i>Кількість хворих</i>	<i>n=9</i>	<i>n=10</i>	<i>n=22</i>
<i>ХС, ммоль/л</i>	4,69*# [4,43-5,07]	4,10* [3,79-4,33]	4,37* [3,90-4,60]
<i>ТГ, ммоль/л</i>	0,77 [0,74-0,82]	0,90* [0,74-1,64]	0,73# [0,55-0,82]
<i>ЛПВЩ, ммоль/л</i>	1,62 [1,34-1,77]	1,38* [1,06-1,57]	1,54* [1,13-1,74]
<i>ЛПНЩ, ммоль/л</i>	2,59*# [2,41-3,38]	2,53* [2,27-2,82]	2,40* [2,02-2,89]
<i>Контрольна група (n=30)</i>			
<i>Кількість обстежених</i>	<i>n=10</i>	<i>n=10</i>	<i>n=10</i>
<i>ХС, ммоль/л</i>	2,81 [2,41-3,04]	3,04 [2,81-3,27]	3,37 [3,09-3,82]
<i>ТГ, ммоль/л</i>	0,68 [0,58-0,75]	0,66 [0,59-0,79]	0,65 [0,59-0,78]
<i>ЛПВЩ, ммоль/л</i>	1,82 [1,79-1,86]	2,41 [2,25-2,53]	2,66 [2,52-2,81]
<i>ЛПНЩ, ммоль/л</i>	1,81 [1,08-2,08]	1,87 [1,71-2,02]	2,03 [1,88-2,21]

Примітки:

1. * - достовірна різниця з групою контролю відповідного віку ($p < 0,05$);
2. # - достовірна різниця з хворими з ХГВ відповідного віку ($p < 0,05$).

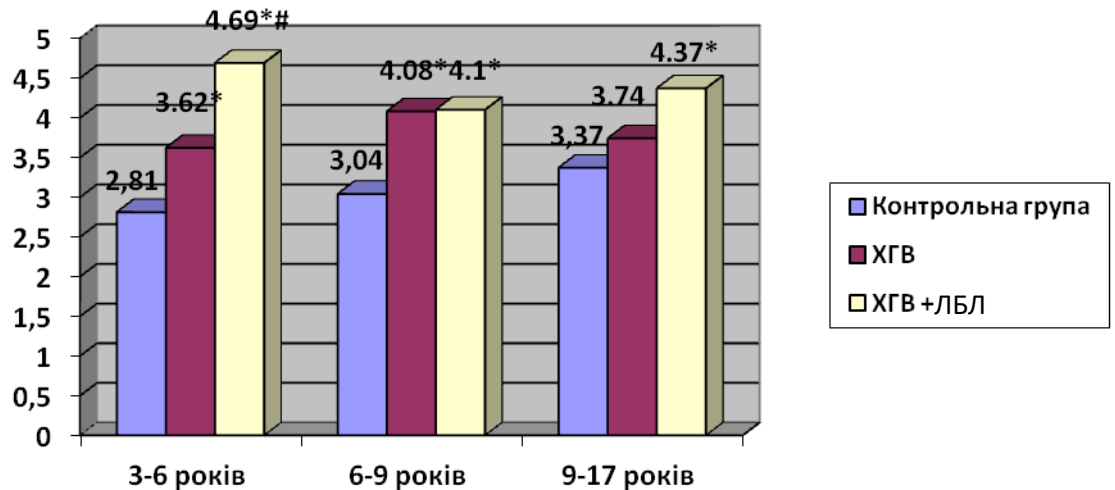


Рисунок 4.1 – Порівняльна характеристика значень **холестерину** у хворих усіх досліджуваних груп в залежності від віку.

Примітки:

1. * - достовірна різниця з групою контролю відповідного віку ($p < 0,05$);
2. # - достовірна різниця з хворими з ХГВ відповідного віку ($p < 0,05$).

Однак, не зважаючи на виявлені відмінності, значення ХС в усіх досліджуваних групах не виходили за межі референтних нормативних значень для відповідного віку.

На рис. 4.2 представлено дані щодо показника тригліцеридів у дітей усіх груп спостереження, в залежності від віку. Встановлено, що в групі віком 3-6 років значення тригліцеридів майже не відрізнялись між собою у хворих та здорових дітей ($p > 0,05$), і були в межах норми для даного віку. У обстежених віком від 6 до 9 років виявлено суттєві відмінності в значенні ТГ у хворих основної групи дослідження. Так у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ даний показник був достовірно вищим (0,90 [0,74-1,64] ммоль/л), ніж в групі контролю (0,66 [0,59-0,79] ммоль/л) ($p < 0,05$).

У дітей віком від 9 до 17 років вірогідне зростання рівня тригліцеридів зафіксовано у хворих групи порівняння (0,90 [0,67-1,20] ммоль/л), ніж у хворих основної групи (0,73 [0,55-0,82] ммоль/л) та групи контролю (0,65 [0,59-0,78] ммоль/л) ($p < 0,05$). Слід відмітити, що незалежно від групи спостереження,

виявлені зміни в значеннях показника тригліцеридів перебувають в межах встановлених нормативів для даного віку.

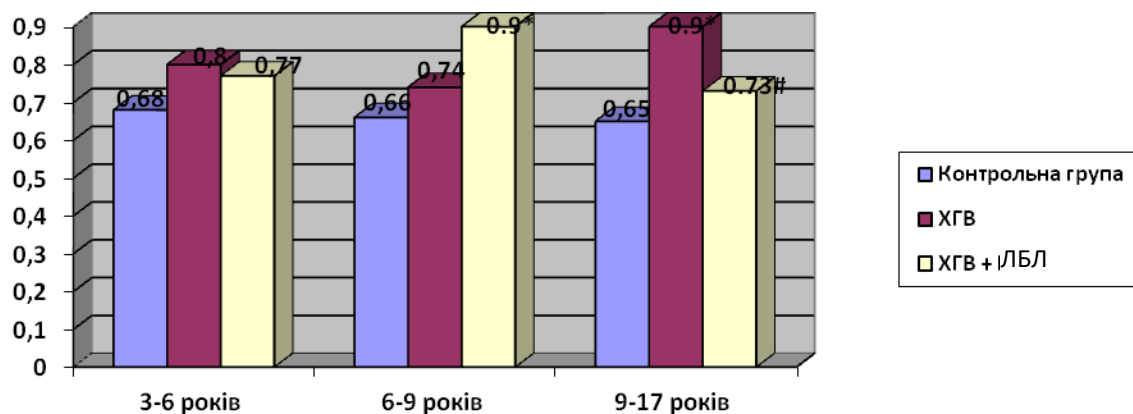


Рисунок 4.2 – Порівняльна характеристика значень **тригліцеридів** у хворих усіх досліджуваних груп в залежності від віку.

Примітки:

1. * - достовірна різниця з групою контролю відповідного віку ($p < 0,05$);
2. # - достовірна різниця з хворими з ХГВ в групі 9-17 років ($p < 0,05$)

На рис. 4.3 показано особливості змін показника ЛПВЩ у хворих та здорових дітей з урахуванням віку. В групі дітей від 3 до 6 років виявлено достовірне зниження рівня даного ліпопротеїда в групі хворих з ХГВ (1,18 [1,15-1,42] ммоль/л), на відміну від здорових обстежених (1,82 [1,79-1,86] ммоль/л) ($p < 0,05$). Крім того, в даній групі хворих значення ЛПВЩ було нижче референтних нормативів для даного віку (ЛПВЩ: $1,18 < 1,45$ ммоль/л). В той же час у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ рівень ЛПВЩ (1,62 [1,34-1,77] ммоль/л) суттєво не відрізнявся від групи контролю ($p > 0,05$).

У дітей старшого віку прослідковувалась певна тенденція до суттєвого зниження рівнів ЛПВЩ в основній групі та групі порівняння, на відміну від здорових дітей ($p < 0,05$). В середині кожної вікової групи значення даного показника майже не відрізнялись між хворими з ХГВ та ХГВ в ремісії ЛБЛ: в віці 6-9 років – 1,64 [0,96-1,57] ммоль/л, 1,38 [1,06-1,57] ммоль/л відповідно; в віці 9-17 років – 1,21 [1,01-1,60] ммоль/л, 1,54 [1,13-1,74] ммоль/л відповідно.

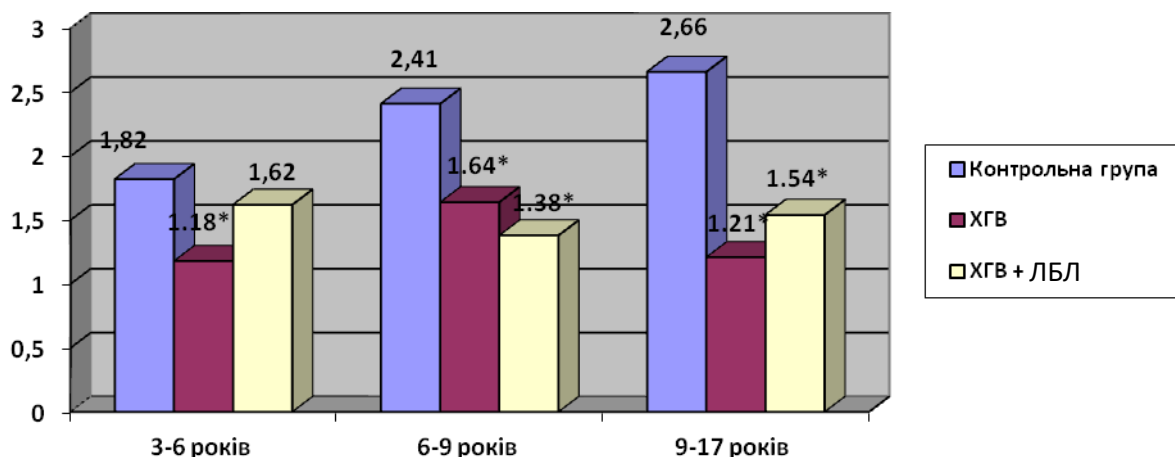


Рисунок 4.3 – Порівняльна характеристика значень ЛПВЩ у хворих усіх досліджуваних груп в залежності від віку.

Примітка. * - достовірна різниця з групою контролю відповідного віку ($p < 0,05$).

Аналізуючи рис. 4.4, чітко видно, що у всіх вікових групах спостерігається тенденція до значимого зростання рівнів ЛПНЩ у всіх хворих, в порівнянні зі здоровими обстеженими ($p < 0,05$).

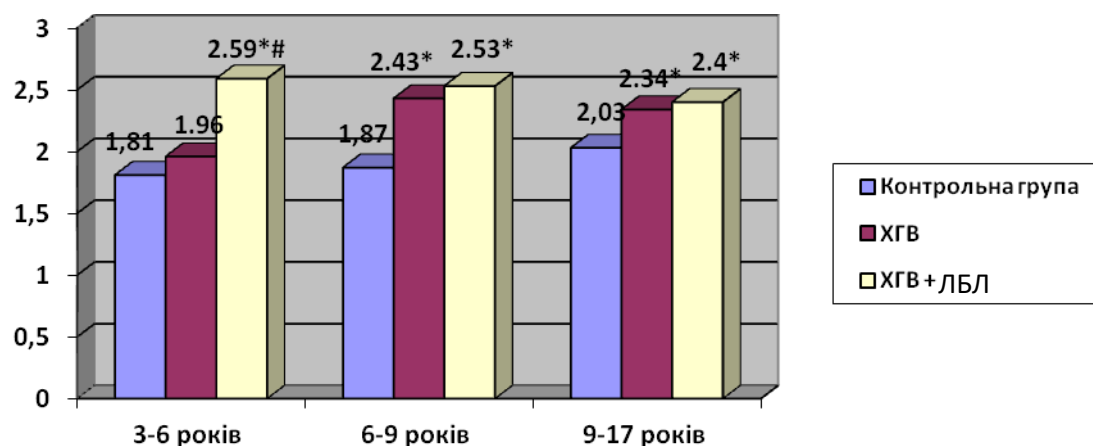


Рисунок 4.4 – Порівняльна характеристика значень ЛПНЩ у хворих усіх досліджуваних груп в залежності від віку.

Примітки:

1. * - достовірна різниця з групою контролю відповідного віку ($p < 0,05$);
2. # - достовірна різниця з хворими з ХГВ в групі 3-6 років ($p < 0,05$).

У віці 3-6 років найвищий показник ЛПНЩ зафіксовано у дітей основної

групи дослідження (2,59 [2,41-3,38] ммоль/л). Слід відмітити, що рівень ЛПНЩ у цих хворих виходить за межі референтних значень контролю для даного віку (ЛПНЩ \geq 2,59 ммоль/л) та достовірно відрізняється від хворих з групи порівняння (1,96 [1,80-2,18] ммоль/л) ($p < 0,05$). У дітей старшого віку значення ЛПНЩ суттєво не відрізнялись між собою у хворих з ХГВ та ХГВ в ремісії ЛБЛ, однак були значимо вищі, в порівнянні з контролем.

В процесі нашого дослідження у всіх обстежених дітей ми дослідили особливості ліпідного обміну, в залежності від вірусного навантаження (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Показники ліпідного обміну у хворих досліджуваних груп, в залежності від вірусного навантаження, Ме [С25-С75]

Показник	≤ 600000		> 600000		Контрольна група (n=30)
	ХГВ (n=20)	ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=14)	ХГВ (n=10)	ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=27)	
ХС, ммоль/л	3,67* [3,48-4,32]	4,31* [3,78-4,46]	3,82* [3,60-4,13]	4,37* [4,01-4,68]	3,04 [2,81-3,27]
ТГ, ммоль/л	0,84* [0,68-1,02]	0,77 [0,66-0,82]	0,91 [0,67-1,27]	0,75* [0,65-0,98]	0,67 [0,59-0,78]
ЛПВЩ, ммоль/л	1,25* [1,13-1,64]	1,59* [1,40-1,74]	1,15* [0,90-1,55]	1,40* [1,06-1,68]	2,30 [1,86-2,65]
ЛПНЩ, ммоль/л	2,28* [2,01-2,53]	2,49* [2,25-2,71]	2,41* [2,26-3,20]	2,53* [2,22-2,91]	1,99 [1,60-2,10]

Примітка. * - достовірна різниця з групою контролю ($p < 0,05$).

З наведеної таблиці видно, що такі показники ліпідограми, як ХС, ЛПВЩ, ЛПНЩ та ТГ, у хворих, незалежно від вірусного навантаження, достовірно відрізняються від аналогічних показників у здорових дітей ($p < 0,05$). Відмічається певна тенденція до погіршення показників ліпідного обміну у пацієнтів з високим вірусним навантаженням, на відміну від хворих з низьким вірусним навантаженням. Однак виявлені відмінності не є достовірними, тому

значення показників ліпідограми у хворих основної групи обстеження і групи порівняння майже не відрізняються між собою.

Слід відмітити, що у всіх хворих з різним вірусним навантаженням плазмові рівні ХС та ТГ не виходили за межі референтних значень контролю для даного віку, хоч і були суттєво вищі, ніж у здорових дітей. Також встановлено, що усі хворі з високим вірусним навантаженням мали значимо нижчі значення ЛПВЩ ($< 1,45$ ммоль/л) та вищі значення ЛПНЩ, відносно встановлених вікових нормативів.

4.2 Кореляційні зв'язки між показниками ліпідного обміну та показниками синдромів холестазу, цитолізу, печінково-клітинної недостатності у хворих досліджуваних груп

В процесі проведеного дослідження було на меті визначити особливості порушень ліпідного обміну з урахуванням функціонального стану печінки хворих з ХГВ з наявністю та без онкогематологічних захворювань, зокрема лімфобластного лейкозу. Оцінку функціональної спроможності печінки пацієнта зазвичай здійснюють за допомогою показників синдрому холестазу, цитолізу, білково-синтетичної функції.

За допомогою непараметричного методу статистики, зокрема рангової кореляції Спірмена (R), ми показали особливості взаємозв'язку показників ліпідного обміну з показниками холестазу дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ (рис. 4.5).

В результаті проведеного аналізу у хворих основної групи спостереження було встановлено наявність слабких негативних кореляційних зв'язків між показником ХС та прямим білірубіном ($R=-0,33$, $p<0,05$); між ЛПНЩ та показниками загального білірубіну ($R=-0,27$, $p<0,05$), прямого білірубіну ($R=-0,4$, $p<0,05$), гамаглутамілтрансферази ($R=-0,28$, $p<0,05$). Решта показників ліпідограми не корелювали з жодним показником синдрому холестазу. Подібний аналіз взаємозв'язків показників ліпідного обміну і синдрому холестазу проведений у хворих з ХГВ (група порівняння). У даного

контингенту хворих був встановлений слабкий позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ТГ та ГГТ ($R=+0,32$, $p<0,05$).

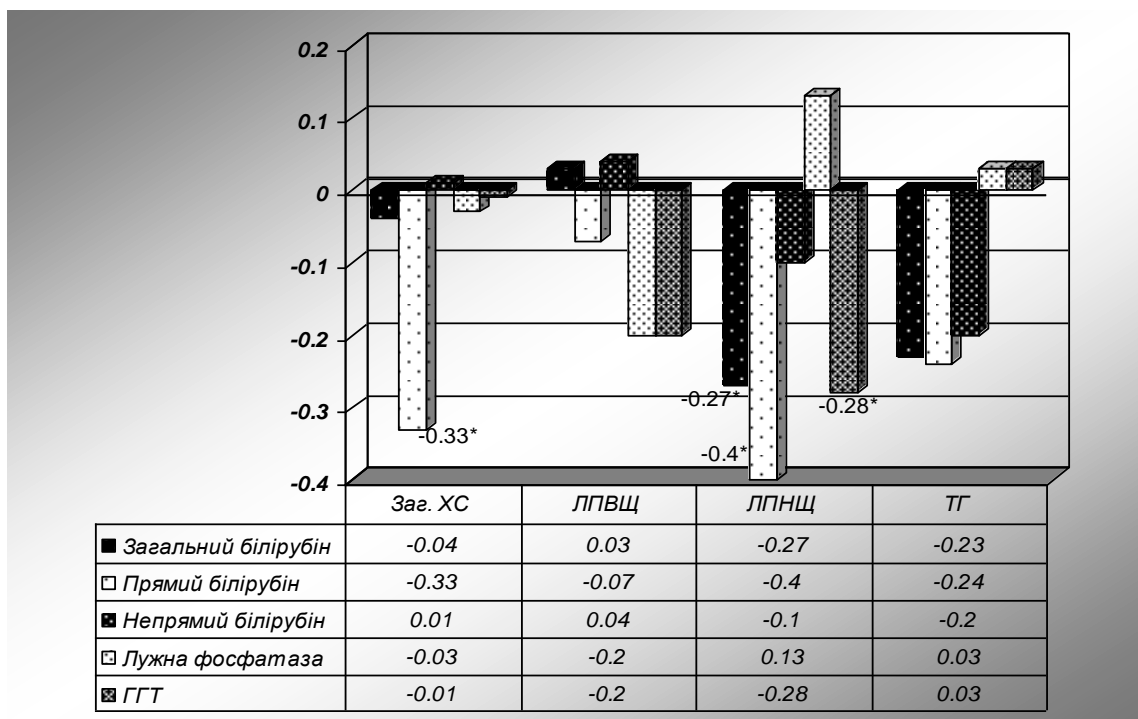


Рисунок 4.5 – Взаємозв'язок між показниками ліпідного обміну та показниками синдрому холестаза у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ

Примітка. * – вірогідні коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (R) ($p<0,05$).

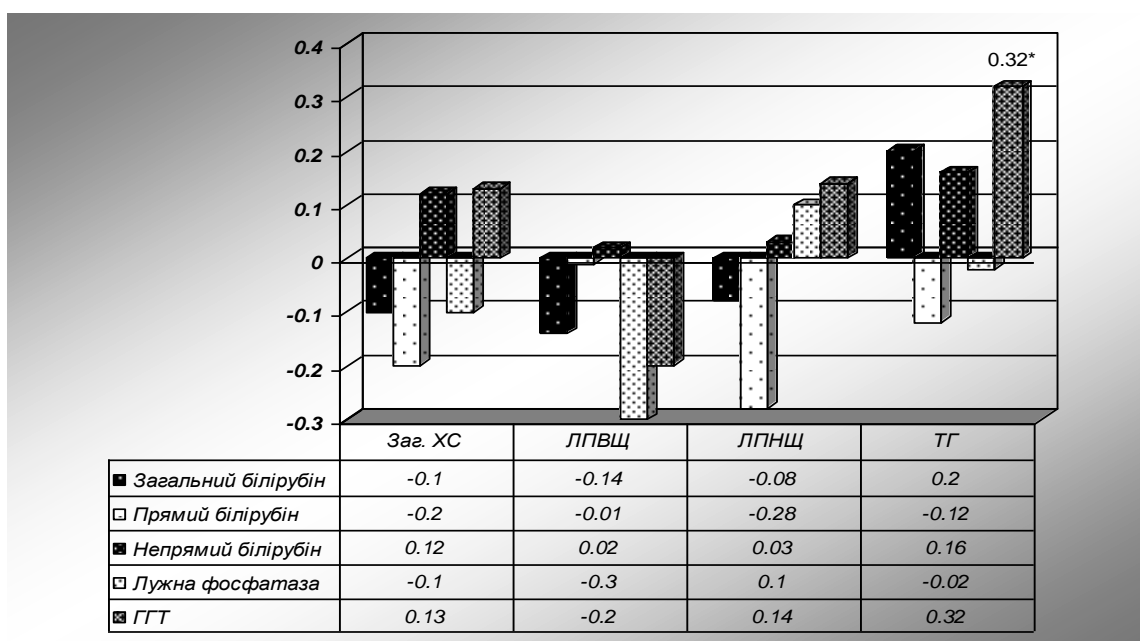


Рисунок 4.6 – Взаємозв'язок між показниками ліпідного обміну та показниками синдрому холестаза у хворих з ХГВ.

Примітка. * – вірогідні коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (R) ($p<0,05$).

На рис. 4.7 та 4.8 представлено особливості взаємозв'язків показників ліпідограми та синдрому цитолізу у хворих основної групи дослідження і групи порівняння. Встановлено, що у хворих з ХГВ в ремісії лімфобластного лейкозу та без нього порушення ліпідного обміну не пов'язані зі змінами показників цитолізу, зокрема АЛТ та АСТ ($p > 0,05$).

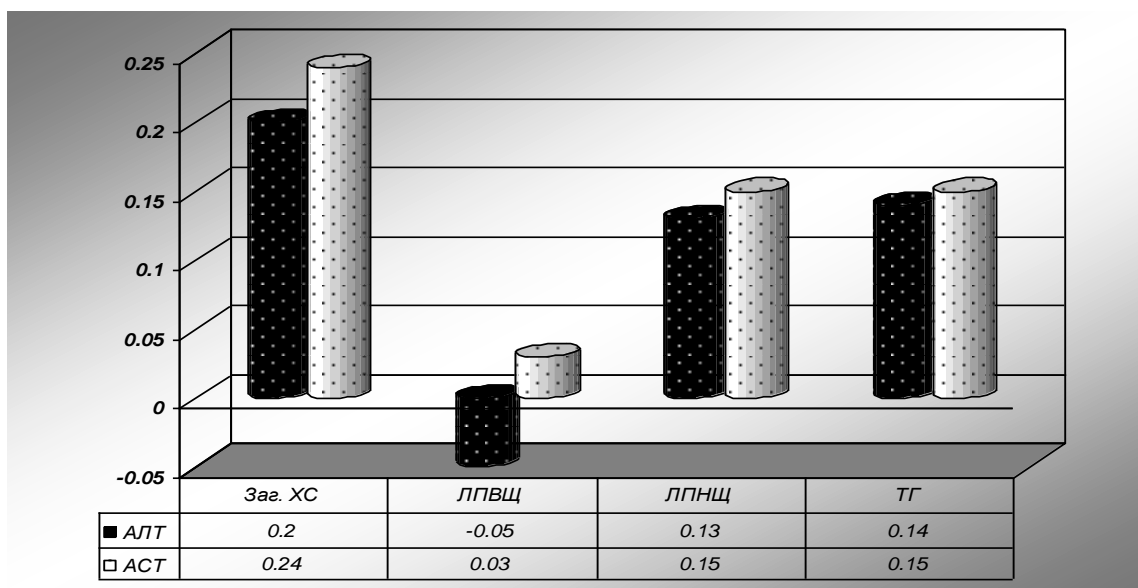


Рисунок 4.7 Взаємозв'язок між показниками ліпідного обміну та показниками синдрому цитоліза у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ.

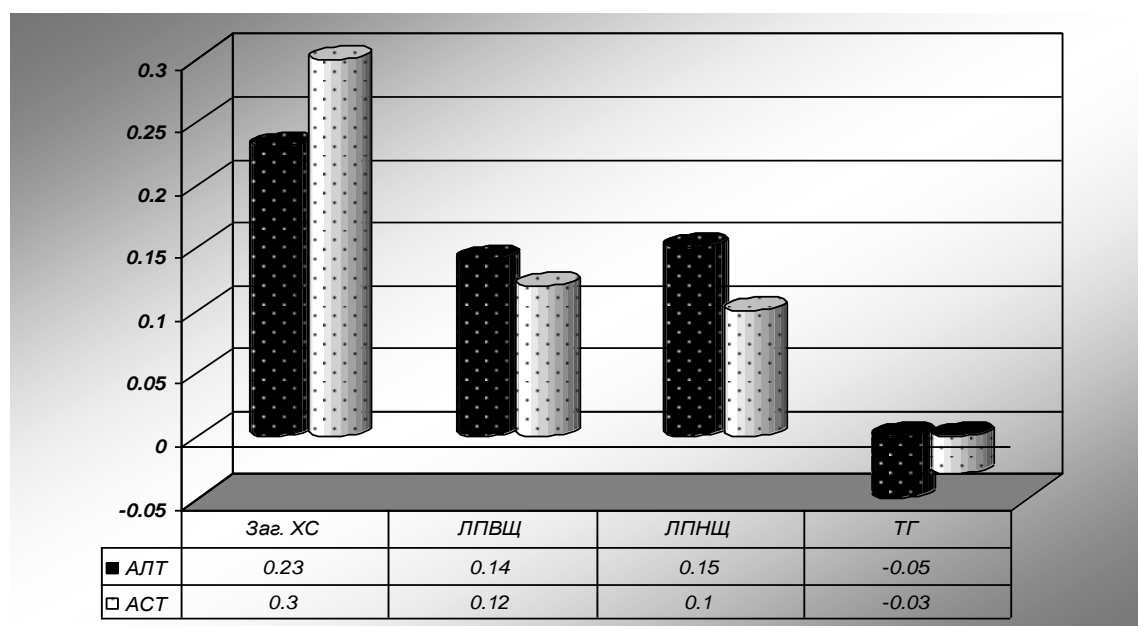


Рисунок 4.8 – Взаємозв'язок між показниками ліпідного обміну та показниками синдрому цитоліза у хворих з ХГВ.

Особливості взаємозв'язків змін ліпідного та білково-синтетичного обміну у обох досліджуваних груп хворих представлено на рис. 4.8 та 4.9.

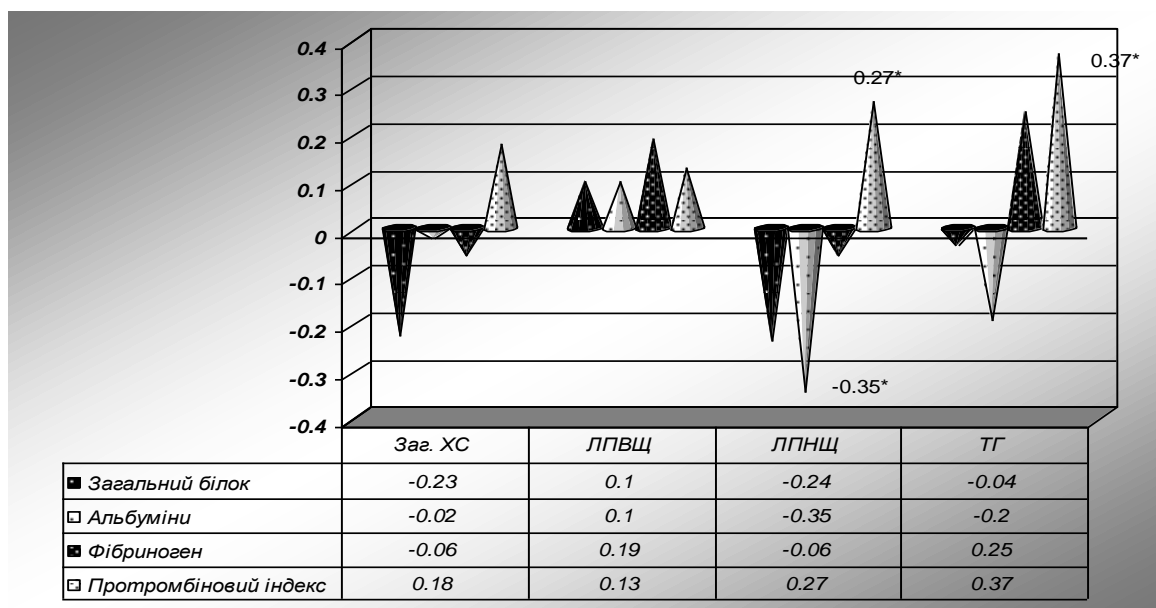


Рисунок 4.9 – Взаємозв'язок між показниками ліпідного обміну та білково-синтетичного обміну у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ (основна група)

Примітка. * – вірогідні коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (R), ($p < 0,05$).

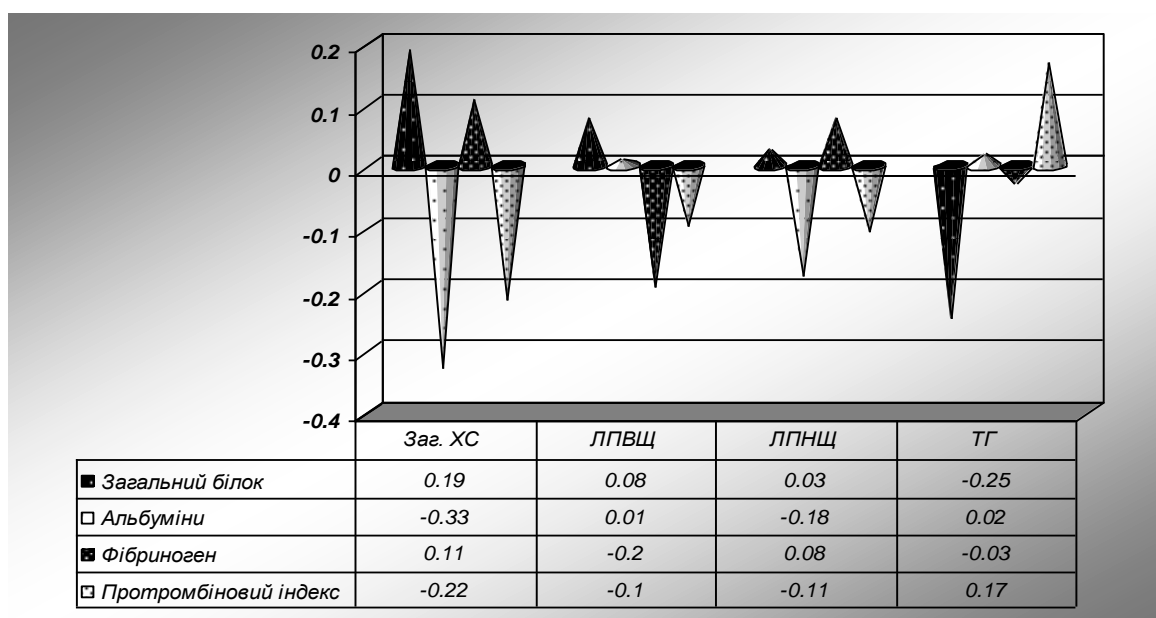


Рисунок 4.10 – Взаємозв'язок між показниками ліпідного та білково-синтетичного обміну у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ (група порівняння)

Встановлено, що у хворих основної групи дослідження існує слабкий

негативний кореляційний зв'язок між рівнем ЛПНЩ та значенням альбумінів плазми крові ($R=-0,35$, $p<0,05$); слабкий позитивний кореляційний зв'язок між значенням протромбінового індекса та показниками ЛПНЩ ($R=+0,27$, $p<0,05$), а також ТГ ($R=+0,37$, $p<0,05$). В той же час у хворих групи порівняння зміни в ліпідогамі не асоційовані з порушенням жодного з показників білково-синтетичного обміну.

Резюме. Підсумовуючи вищевказане, можна відмітити, що зміни показників ліпідного обміну пов'язані з наявністю захворювання та його важкістю. У хворих спостерігалась тенденція до підвищення значень ХС, ТГ, ЛПНЩ та зниження значення ЛПВЩ, на відміну від здорових дітей групи контролю, хоч і були в межах норми ($p<0,05$). У майже половини пацієнтів з ХГВ, незалежно від групи спостереження, виявлено зниження показника ЛПВЩ відносно референтних значень контролю. Значення ЛПНЩ навпаки були суттєво підвищені щодо вікових нормативів саме у 46,3% хворих основної групи, ніж в групі порівняння (26,7%) ($p<0,05$). Крім того у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ зафіксовано достовірне зростання рівня ХС, ніж при ХГВ, однак в межах встановленої норми.

Дослідження змін показників ліпідного обміну в залежності від віку показало, що вірогідне зростання рівнів ХС спостерігалось абсолютно у всіх хворих різного віку, однак в межах норми. Даний показник був найвищим (4,69 [4,43-5,07] ммоль/л) саме у дітей молодшої вікової групи (3-6 років) з ХГВ на тлі ГЛЛ.

Значення ТГ були суттєво вищі у хворих старших вікових груп, проте в межах встановлених референтних нормативів. У хворих з ХГВ та в ремісії ЛБЛ не виявлено закономірностей в коливаннях рівня ТГ, в залежності від віку.

Щодо ЛПВЩ найнижче значення даного показника зафіксовано у хворих з ХГВ віком 3-6 років (1,82 [1,79-1,86] ммоль/л). У старших вікових групах рівні ЛПВЩ майже не відрізнялись між хворими основної групи і групи порівняння, однак були достовірно нижчі, ніж у здорових дітей ($p<0,05$).

В той же час у всіх хворих віком від 6 до 17 років значення ЛПНЩ навпаки були вірогідно вищі, порівняно з контролем, але також не відрізнялись між собою за значенням. Найвищі показники ЛПНЩ зафіксовано саме у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ молодшої вікової групи (2,59 [2,41-3,38] ммоль/л).

В результаті проведеного дослідження виявлено тенденцію до погіршення показників ліпідограми у пацієнтів з високим вірусним навантаженням, порівняно з низьким. При високому вірусному навантаженні у всіх хворих реєструвались значимо нижчі значення ЛПВЩ ($< 1,45$ ммоль/л) та вищі значення ЛПНЩ, відносно встановлених референтних нормативів. Значення ХС та ТГ суттєво не відрізнялися у хворих з різним вірусним навантаженням, проте були вищі, на відміну від здорових.

В усіх хворих був проведений кореляційний аналіз взаємозв'язків між основними показниками ліпідограми та лабораторними величинами, що характеризують функціональну спроможність ураженої печінки, зокрема синдромом холестазу, цитолізу та білково-синтетичного обміну.

Щодо синдрому холестазу у хворих основних досліджуваних груп не вивлено виражених асоціативних зв'язків з показниками ліпідного обміну. У хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ спостерігалась слабка зворотня залежність ($R \geq -0,3$; $p < 0,05$) між показниками ХС, ЛПНЩ та загальним, прямим білірубіном, ГГТ. При ХГВ не виявлено подібних кореляцій, однак при підвищенні ГГТ рівень ТГ теж зростав.

При цьому в жодній групі хворих з ХГВ порушення ліпідного обміну не були пов'язані зі змінами показників АЛТ і АСТ ($p > 0,05$).

Крім того у дітей основної групи спостереження показники ліпідного обміну (ЛПНЩ, ТГ) слабка корелювали з величинами білково-синтетичного обміну (альбумінами та протромбіновим індексом). В групі порівняння зміни спектру ліпідів не асоціювались з жодним показником білково-синтетичного обміну.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

1. Features of clinical course of chronic hepatitis in children with oncological diseases / Nezgoda I.I., Moroz L.V., Singh S., Singh O.O. Journal of Education, Health and Sport. 2017. № 7 (4). P.880–896.
2. Nezgoda I., Singh S., Singh O. Clinical features of chronic hepatitis B and C in children. 3rd Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV. Reviews in Antiviral therapy & Infectious Diseases 2017_9 (Ljubljana, Slovenia, 27-28.09.2017). Ljubljana, 2017. P. 20.

РОЗДІЛ 5

РОЛЬ ОСТЕОПОНТИНУ ПЛАЗМИ КРОВІ В ДІАГНОСТИЦІ ФІБРОТИЧНИХ ЗМІН В ПЕЧІНЦІ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ В ВРЕМІСІЇ ЛІМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗУ

5.1 Визначення вмісту остеопонтину в плазмі крові дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ в залежності від віку, статі, вірусного навантаження, ступеня фіброзу та некрозапальної активності в тканині печінки

Фіброзоутворення в печінці є одним із важких проявів прогресування хронічних гепатитів, зокрема ХГВ, що може виникати як у дорослих, так і у дітей. Саме тому в останні роки все більше увага приділяється детальному вивченню молекулярних механізмів фіброзогенезу, вчасній діагностиці структурних змін в печінці та дослідженню ефективності різних варіантів антифібротичної терапії.

Хоча біопсія печінки і залишається «золотим стандартом» в діагностиці фіброзу, однак обмежено застосовується у дітей через ряд об'єктивних та суб'єктивних причин (відсутність кваліфікованих кадрів, часті відмови через високий ризик травматизму та ускладнень, часті розбіжності результатів гістологічного дослідження). Не дивно, що сьогодні у світі частіше застосовуються нові альтернативні неінвазивні методики оцінки структурно-функціонального стану печінки.

Насьогодні широко застосовуються на практиці різноманітні методи візуалізації (еластометрія, транз'єнтна еластографія, доплерівське дослідження судин печінки, ультразвукове дослідження у В-режимі, комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія). В науково-практичних цілях все частіше використовують прямі (колаген I, III, IV типів, гіалуронова кислота, ламінін та його фрагменти, YKL-40, металопротеїнази та їх інгібітори, цитокіни та ін.) і непрямі (АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ, загальний білірубін, альфа-2-макроглобулін,

гаптоглобін, феритин та ін.) біохімічні маркери. Розроблено чимало біохімічних діагностичних тестів для визначення ступеня вираженості фіброзу (Forns, FibroTest, FibroIndex, APRI, FIB-4, HALT-C, MDA, GUCI, PGA, PGAA, FPI).

На сьогодні не припиняється пошук все нових і нових біомаркерів фібротичних змін у печінці, які б могли широко використовуватись у педіатрії, володіти високою інформативністю, специфічністю та чутливістю. Одним із кандидатів на роль нового неінвазивного маркера діагностики і прогресування фіброзу печінки може вважатись остеопонтін.

Враховуючи те, що ОПН є багатофункціональним глікопротеїдом екстрацелюлярного матриксу, який експресується в різноманітних клітинах організму, тому зрозуміла його участь як в нормальних фізіологічних процесах, так і в патогенезі різноманітних захворювань.

На сьогодні рядом науковців встановлена клінічна доцільність визначення плазмової концентрації ОПН у хворих з хронічною хворобою печінки, обумовленою HBV і HCV-інфекцією. Вже доведеною є роль ОПН у ремоделюванні тканин організму та фіброгенезі в печінці. Згідно найновіших даних літератури ОПН відіграє важливу роль у виникненні та прогресуванні окремих онкологічних захворювань, зокрема гострого лімфобластного лейкозу, у дітей і людей молодого віку. Саме це наштовхнуло нас до проведення даного дослідження у дітей з хронічним гепатитом В в ремісії лімфобластного лейкозу. В Україні у даного контингенту осіб дослідження такого плану раніше не проводились.

В процесі наукової роботи усі хворі були розподілені на дві репрезентативні групи: основну (41 дитина з хронічним гепатитом В в ремісії лімфобластного лейкозу) і групу порівняння (30 дітей з ХГВ). Контрольну групу склали 30 здорових дітей. Рівень остеопонтину плазми крові визначали у всіх досліджуваних групах (рис. 5.1).

Встановлено, що даний показник у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ (248,20 [185,18-408,72] нг/мл) був достовірно вищим, ніж у дітей з ХГВ (119,45 [76,50-193,45] нг/мл) і в групі контролю (94,50 [74,55-115,0] нг/мл) ($p < 0,05$).

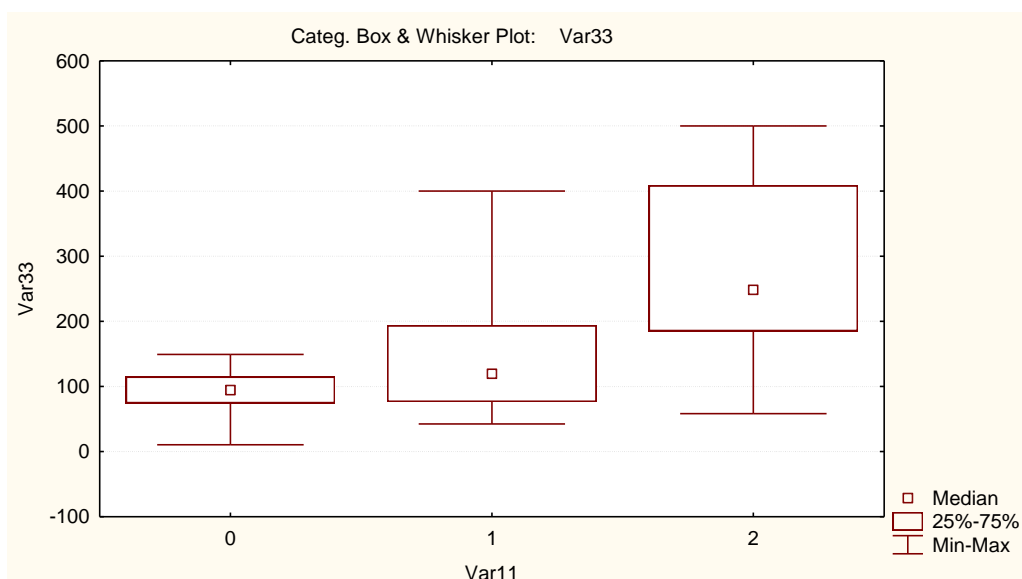


Рисунок 5.1 – Вміст плазмового ОПН у досліджуваних групах та групі контролю.

Аналізуючи рівень ОПН у дітей основної групи та групи порівняння, встановлено, що у хворих з ХГВ в ремісії лімфобластного лейкозу (248,20 [185,18-408,72] нг/мл) даний глікопротеїд був вдвічі вищим, ніж у дітей з ХГВ (119,45 [76,50-193,45] нг/мл) ($p < 0,05$).

При порівнянні обох груп хворих в залежності від віку, встановлено, що рівень плазмового ОПН був достовірно вищим у всіх пацієнтів основної групи, на відміну від дітей групи порівняння ($p < 0,05$) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Рівень остепонтину у групах хворих, в залежності від віку, Me [C25-C75] нг/мл

Групи хворих	від 3 до 6 років	від 6 до 9 років	від 9 до 17 років
ХГВ	100,09 [88,34-199,14] (n=4)	151,85 [100,90-221,67] (n=8)	107,01 [65,62-185,79] (n=18)
ХГВ+ ЛБЛ	472,52 [185,18-500,0]* (n=9)	290,41 [166,25-485,05] (n=10)	218,74 [196,8-258,3] (n=22)
p	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примітка. * - достовірна різниця з хворими на ХГВ в ремісії ЛБЛ віком від 9 до 17 років ($p < 0,05$).

В той же час в основній групі спостереження суттєво вищі значення ОПН були зафіксовані у дітей молодшої вікової групи (472,52 [185,18-500,0] нг/мл), на відміну від хворих у віці 9-17 років (218,74 [196,8-258,3] нг/мл) ($p < 0,05$).

Дослідження рівня ОПН з урахуванням статі, показало, що у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ як у хлопчиків (258,28 [162,51-473,14] нг/мл), так і у дівчаток (217,26 [198,88-318,0] нг/мл) значення даного показника було достовірно вищим, ніж у дітей з ХГВ чоловічої (113,60 [70,47-178,40] нг/мл) та жіночої статі (125,30 [76,50-196,60] нг/мл) відповідно ($p < 0,05$) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Рівень остеопонтину у хворих досліджуваних груп, в залежності від статі, Ме [С25-С75] нг/мл

Групи хворих	Хлопчики	Дівчатка
ХГВ	113,60 [70,47-178,40] (n=15)	125,30 [76,50-196,60] (n=15)
ХГВ+ЛБЛ	258,28 [162,51-473,14]* (n=24)	217,26 [198,88-318,0]* (n=17)

Примітка. * - достовірна різниця з групою хворих на ХГВ ($p < 0,05$).

За даними літератури відомо, що ураження печінки у дітей з хронічними гепатитами, які виникли на тлі онкопатології носять двоякий характер. По-перше, ушкодження печінки обумовлено власне вірусами гепатиту В або С, по-друге – пов'язане зі станом глибокої імуносупресії. Все це є результатом тривалої гепатотоксичної дії поліхіміотерапії та інших лікарських засобів, які використовуються в якості супровідної терапії у даних хворих. Як правило у таких пацієнтів розвивається первинно-хронічний гепатит, безжовтушна форма, з мінімальною клінічною симптоматикою. Отримані нами дані відповідають даним літератури (див. розділ 3).

Не зважаючи на це, в процесі нашої роботи ми перевірили як реагує ОПН плазми крові на зміни активності запального процесу в печінці, які визначались за рівнем АЛТ (табл. 5.3).

Таблиця 5.3. Рівень ОПН у хворих досліджуваних груп в залежності від ступеня активності запалення (за рівнем АЛТ), Me [C25-C75] нг/мл

Активність запального процесу	ХГВ (n=30)	ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=41)
Нормальний рівень трансаміназ	88,98 [65,62-193,70] (n=18)	198,88 [79,72-250,70] (n=9)
Мінімальна	131,12 [99,10-167,30] (n=8)	258,28 [224,35-363,36]* (n=12)
Низька	246,74 [113,60-324,18] (n=3)	246,73 [178,16-492,53] (n=16)
Помірна	86,50 (n=1)	215,20 [182,47-500,0] (n=3)
Висока	-	215,20 (n=1)

Примітка. * - достовірна різниця з групою хворих на ХГВ ($p < 0,05$).

Було встановлено, що у всіх хворих обох груп дослідження при активації запального процесу в печінці спостерігається тенденція до підвищення рівнів ОПН плазми крові, в порівнянні з нормою.

В той же час у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ виявлено достовірно вищі плазмові концентрації ОПН, ніж у хворих з ХГВ ($p < 0,05$). Так при мінімальній активності запалення рівень даного показника у дітей основної групи становив 258,28 [224,35-363,36] нг/мл, тоді як в групі порівняння – 131,12 [99,10-167,30] нг/мл. Суттєвих відмінностей в середині кожної з груп спостереження не виявлено, що може пояснюватись малою кількістю обстежених.

Як було показано в розділі 3, хоч у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ на момент обстеження загальний білірубін та його фракції були в межах норми, але при цьому всі без виключення хворі знаходились в стадії реплікації вірусу з вірусним навантаженням в межах $10^2 - 10^8$ МО/мл.

З'ясувавши розподіл хворих в залежності від вірусного навантаження, встановлено, що у переважної кількості дітей 65,9% (27 дітей) ХГВ в ремісії ЛБЛ супроводжувався високим вірусним навантаженням, у 34,1% (14) пацієнтів – низьким. Тоді як у більшій половині дітей з ХГВ (66,7%, (20))

навпаки спостерігалось низьке вірусне навантаженням, а у третини хворих 33,3% (10) – високе вірусне навантаження (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Рівень остеопонтину у групах хворих, в залежності від величини вірусного навантаження, Me [C25-C75] нг/мл

Групи хворих	Хворі з низьким вірусним навантаженням (≤ 600.00 МО/мл)	Хворі з високим вірусним навантаженням (> 600.00 МО/мл)	Контрольна група
ХГВ	111,80 [71,94-195,15]* (n=20)	131,12 [86,50-178,40] (n=10)	94,50 [74,55-115,0] (n=30)
ХГВ+ЛБЛ	208,06 [185,18-327,53]* (n=14)	250,38 [182,47-472,52]* (n=27)	
P	p<0,05	p<0,05	

Примітка. * - достовірна різниця з групою контролю (p<0,05)

У дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ рівень ОПН був достовірно вищим у всіх хворих, незалежно від вірусного навантаження (208,06 [185,18-327,53] нг/мл; 250,38 [182,47-472,52] нг/мл відповідно), ніж у здорових обстежених групи контролю 94,50 [74,55-115,0] нг/мл (p<0,05). Проаналізувавши рівні плазмового ОПН у дітей з низьким вірусним навантаженням, встановлено, що цей показник був достовірно вищий у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ 208,06 [185,18-327,53] нг/мл, на відміну від хворих з ХВГ 111,80 [71,94-195,15] нг/мл (p<0,05). Така ж закономірність прослідковується у дітей з високим вірусним навантаженням (250,38 [182,47-472,52] нг/мл, проти 131,12 [86,50-178,40] нг/мл відповідно) (p<0,05).

Будь який хронічний процес в печінці супроводжується активацією фіброгенезу, що призводить до порушення структури сполучно-тканинного каркасу печінки, ступінь якого визначає функціональну неспроможність подальших процесів регенерації (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Рівень остеопонтину у хворих, в залежності від ступеня фіброзу, Me [C25-C75] нг/мл

Ступінь фіброзу	ХГВ	ХГВ+ЛБЛ	Здорові
F0	81,57 [65,62-90,18] (n=17)	185,18 [79,72-215,62] *# (n=13)	94,50 [74,55-115,0] (n=30)
F1	167,62 [136,94-245,15]* (n=10)	216,23 [196,80-258,25]* (n=14)	
F2	304,50 [246,74-324,18]* (n=3)	490,23 [408,72-500,0]* # (n=13)	
F3	-	472,52* (n=1)	
p<0,05	pF0-F1, pF0-F2, pF1-F2	pF0-F2, pF0-F3, pF1-F2, pF1-F3	

Примітки:

1. * - достовірна різниця з групою здорових (p<0,05);
2. # - достовірна різниця з групою хворих на ХГВ (p<0,05).

В процесі наукового дослідження встановлено, що лише у 13 дітей (31,7%) ХГВ в ремісії ЛБЛ перебігав без фібротичних змін в печінці, тоді як у більшій половині цих хворих (68,3% (28)) гепатит супроводжувався фіброзом печінки різного ступеня вираженості. Фіброз F1 мав місце у 14 дітей (34,2%), F2 – у 13 хворих (31,7%) і лише у 1 (2,4%) дитини діагностували фіброз печінки F3.

На відміну від хворих основної групи обстеження, у більшій половині дітей з ХГВ (56,7% (17 дітей)) не було виявлено ознак фіброзу печінки. Фіброз печінки F1 мав місце лише у третині хворих 33,3% (10 дітей), F2 – лише у 3 дітей (10%); хворих з фіброзом F3 взагалі не виявлено. Слід зазначити що, у дітей, як основної групи 185,18 [79,72-215,62] нг/мл, так і групи порівняння 81,57 [65,62-90,18] нг/мл, мінімальний рівень ОПН спостерігався у дітей без фіброзу печінки (F0). Із зростанням ступеня фіброзу підвищуються рівні плазмового ОПН. У хворих основної групи при F3 рівень ОПН достовірно

вищий (472,52 нг/мл), ніж при F1 (216,23 [196,80-258,25] нг/мл) та F0 (185,18 [79,72-215,62] нг/мл) ($p < 0,05$). У пацієнтів з фіброзом F2 даний показник був суттєво вищим (490,23 [408,72-500] нг/мл), ніж у дітей з фіброзом F1 (216,23 [196,80-258,25] нг/мл) та без нього ($p < 0,05$). Подібна закономірність прослідковується і у дітей групи порівняння ($p < 0,05$).

Отже, оцінивши рівні ОПН у дітей основної групи та групи порівняння встановлено, що даний показник вищий у всіх хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ, на відміну від дітей з ХГВ, при цьому достовірно вище у пацієнтів з F0 та F2.

З'ясувавши розподіл хворих в залежності від ступення некрозапальної активності, встановлено, що у переважної більшості дітей 56,7% (17 хворих) ХГВ перебігав з відсутністю запальних процесів в печінці, тоді як у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ таких дітей виявилось всього 14,6% (6 дітей) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Рівень остеопонтину у хворих, в залежності від ступеня некрозапальної активності, Me [C25-C75] нг/мл

Ступінь активності	ХГВ	ХГВ в ремісії ЛБЛ
A0	81,57 [65,62-126,24] (n=17)	73,44 [64,30-156,20] (n=6)
A1	156,20 [113,60-196,60] (n=11)	232,73 [196,80-258,30] # (n=18)
A2	285,46 [246,74-324,18] (n=2)	473,75 [220,22-500,0] (n=11)
A3	-	478,79 [215,20-490,23] (n=6)
$p < 0,05$	p_{A0-A1} , p_{A0-A2}	p_{A0-A1} , p_{A0-A2} , p_{A0-A3} , p_{A1-A2} , p_{A1-A3}

Примітка. # - достовірна різниця між групами хворих з ступенем активності A1 ($p < 0,05$).

В основному у 85,4% (35 дітей) даної категорії хворих патологічний процес в печінці супроводжувався некрозапальною активністю різного ступеня вираженості від A1 до A3.

Оцінивши рівень ОПН в обох досліджуваних групах встановлено, що ці показники у хворих з різними ступенями некрозапального процесу були вищі саме у пацієнтів основної групи обстеження, однак у дітей з активністю процесу А1 рівень ОПН був достовірно вищим ($p < 0,05$) у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ (232,73 [220,22-500,0] нг/мл), ніж у пацієнтів з ХГВ (156,20 [113,60-196,60] нг/мл).

5.2 Вивчення взаємозв'язку ОПН з показниками основних біохімічних синдромів хронічних гепатитів. Діагностичне значення ОПН для оцінки ступеня фіброзу печінки

Отримані результати спонукали нас з'ясувати наявність кореляційних взаємозв'язків між рівнем плазмового ОПН та лабораторними показниками, що характеризують функціональний стан печінки, в тому числі з фіброзом та некрозапальною активністю печінки (табл. 5.7).

На основі проведеного непараметричного кореляційного аналізу (рангової кореляції Спірмена) в обох досліджуваних групах виявлено прямі сильні кореляційні зв'язки між рівнем ОПН, стадією фіброзу та активністю некрозапального процесу. Так зі збільшенням ступеня фіброзу печінки зростає рівень плазмового ОПН у хворих основної групи ($R = 0,721$, $p < 0,0001$), так і групи порівняння ($R = 0,769$, $p < 0,0001$).

Подібна позитивна кореляція встановлена між рівнем ОПН і некрозапальною активністю в печінці при ХГВ в ремісії ЛБЛ ($R = 0,632$, $p < 0,0001$) та при ХГВ ($R = 0,551$, $p < 0,001$). Отримані нами дані співпадають з даними зарубіжної літератури. Решта лабораторних показників не корелювали з рівнями ОПН плазми крові.

Для детальної перевірки ефективності застосування ОПН для діагностики фіброзу печінки у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ проведено статистичний аналіз отриманих даних з побудовою ROC – кривої (рис. 5.2).

Таблиця 5.7 – Кореляція між рівнем ОПН та різними лабораторними параметрами у хворих обох досліджуваних груп (R – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена)

Показник	ХГВ (n=30)		ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=41)	
	R	P	R	P
Вік	-0,198	0,294	-0,23	0,149
Стать	0,127	0,50	-0,02	0,927
АЛТ	0,036	0,848	0,129	0,419
АСТ	0,147	0,435	0,06	0,699
Загальний білірубін	-0,031	0,873	0,298	0,051
Прямий білірубін	0,037	0,843	0,275	0,081
Непрямий білірубін	0,030	0,874	0,221	0,165
ЛФ	0,031	0,871	-0,212	0,182
ГГТ	0,150	0,428	-0,092	0,568
Загальний білок	-0,297	0,111	0,113	0,481
Альбуміни	-0,152	0,422	-0,167	0,294
Фібриноген	0,131	0,490	0,031	0,847
Протромбіновий індекс	-0,102	0,591	-0,117	0,464
Холестерин	0,044	0,816	-0,019	0,901
ТГ	-0,144	0,446	-0,183	0,251
ЛПВЩ	0,295	0,112	-0,11	0,943
ЛПНЩ	-0,111	0,558	-0,103	0,522
Ступінь фіброзу	0,769	<0,0001	0,721	<0,0001
Ступінь некрозапальної активності	0,551	<0,001	0,632	<0,0001

Аналіз ROC – кривої показує діагностичну ефективність визначення остеопонтину для відокремлення пацієнтів з фіброзом печінки ($\geq F1$) від

загальної групи хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ без фіброзу (F0). Перша площа позначає вірогідність вірно-позитивного результату (чутливість), друга площа позначає вірогідність хибно-позитивного результату (1-специфічність). Ці площі на діапазоні порогів класифікації u (від 0 до 100%) і утворюють ROC – криву. В програмному скрипті частина коду, що виконує побудову ROC кривої позначена як #Sensitivity & Specificity Analysis.

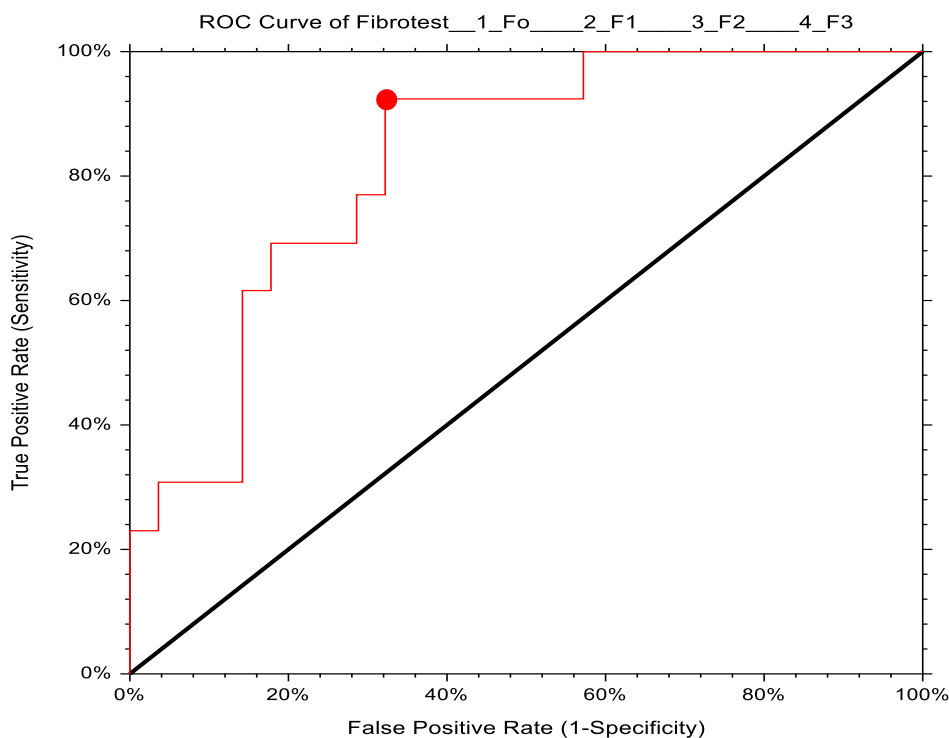


Рисунок 5.2 – ROC – крива аналізу фібротичних змін печінки в залежності від рівнів ОПН.

Оцінка отриманих результатів ґрунтувалась на визначенні площі під побудованою кривою (AUC). Було встановлено, що AUC становить 0,8242, що вказує на високу достовірність проведеного діагностичного тесту ($p < 0,0001$). Зокрема на основі AUC оцінювалась розповсюдженість наявного фіброзу печінки в популяції дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ, яка становила 31,7%, стандартна помилка дослідження (Stan.Err=0,06) та 95% довірчий інтервал (нижня межа 95% ДІ=0,6453; верхня межа 95% ДІ=0,9174).

Визначення межового рівня ОПН (Cutoff Value OPN) для діагностики фіброзу печінки у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ проводилось за допомогою таких показників діагностичної ефективності, як чутливість, специфічність, позитивна прогностична цінність тесту (PPV), точність методу (табл. 5.8).

Дані таблиці свідчать про задовільні характеристики вибраного межового рівня ОПН, що доводить його ефективність для практичного використання.

Таблиця 5.8 – Показники діагностичної ефективності показника ОПН у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ (в %)

Показник	Рівень ОПН – 248,20 нг/мл
Чутливість, %	92
Специфічність, %	68
PPV, %	57
Хибно-позитивні результати, %	32
Хибно-негативні результати, %	8
Точність, %	76

Чутливість використовується як статистичний індекс прогностичної точності моделі і означає властивість моделі вірно ідентифікувати розвиток фіброзу. Це означає, що при пороговому рівні ОПН 248,20 нг/мл та чутливості 92% – 92% пацієнтів з фіброзом будуть виявлені моделлю, а решта 8% (хибно-негативних результатів) хворих будуть пропущені.

Специфічність означає здатність моделі правильно ідентифікувати хворих, у яких немає фіброзу печінки, тобто отримати «вірно-негативні» результати. Так при пороговому рівні ОПН 248,20 нг/мл специфічність прогнозу становить 68%, тобто 68% пацієнтів з ХГВ в ремісії ЛБЛ без фіброзу за результатами прогнозу будуть ідентифіковані вірно, як «негативні», а решта 32% будуть хибно ідентифіковані як пацієнти з фіброзом печінки (хибно-позитивні результати).

Прогностична цінність позитивного результату тесту (PPV – 57%) вказує

на ймовірність наявності фіброзу печінки за позитивного результату тесту у 57% хворих. Крім того, 76% точності даного методу відображає частоту правильних заключень про наявність або відсутність фіброзу печінки.

Все це вказує на доцільність застосування даної моделі, зокрема межового рівня ОПН для діагностики ступеня фіброзу у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ.

Резюме. Підсумовуючи вищевказане, можна стверджувати, що остеопонтін плазми крові є важливим компонентом позаклітинного матриксу, що бере активну участь в процесах фіброзоутворення в печінці та виступає чутливим біомаркером його важкості.

Проведене нами дослідження показало, що ОПН достовірно вищий у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ (248,20 [185,18-408,72] нг/мл), ніж у хворих з ХГВ (119,45 [76,50-193,45] нг/мл) та здорових дітей (94,50 [74,55-115,0] нг/мл) ($p < 0,05$). Незалежно від віку, подібна тенденція спостерігалась у всіх хворих основної групи дослідження, на відміну від дітей групи порівняння. Найвище значення даного глікопептида було достовірно виявлено у дітей молодшого віку (3-6 років) – (472,52 [185,18-500,0] нг/мл), що може свідчити про зниження остеопонтину з віком ($p < 0,05$). В той же час вірогідних кореляційних зв'язків між даним показником та віком не виявлено.

В статевому аспекті не виявлено вірогідних відмінностей у значеннях ОПН у хворих кожної з досліджуваних груп, хоча даний показник був суттєво вищим саме у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ (як у хлопчиків, так і у дівчаток).

У всіх хворих підвищення активності запального процесу в печінці супроводжувалось зростанням ОПН плазми крові, в порівнянні з нормою. При цьому значимо вищі показники ОПН виявлено у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ, ніж у хворих з ХГВ ($p < 0,05$).

Незалежно від вірусного навантаження, в обох групах хворих плазмові рівні ОПН були суттєво вищі, ніж у дітей групи контролю. В той же час підвищені значення даного пептида реєструвались у пацієнтів з ХГВ в ремісії

ЛБЛ, ніж у дітей з ХГВ з різним вірусним навантаженням.

Дослідження хворих в залежності від ступеня вираженості фібротичних змін показало, що 68,3% дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ мали фіброз F1-F3, тоді як лише 43,3% хворих з ХГВ – фіброз F1-F2. Незалежно від групи хворих, вираженість фібротичних змін в печінці асоціювалась з достовірно вищими значеннями плазмового ОПН. Найвищі рівні ОПН зареєстровано у хворих основної групи з фіброзом F2 (490,23 [408,72-500] нг/мл) і F3 (472,52 нг/мл), ніж при F1 (216,23 [196,80-258,25] нг/мл) та F0 (185,18 [79,72-215,62] нг/мл) ($p < 0,05$). В той же час спостерігалась загальна тенденція до наростання значень ОПН у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ, порівняно з ХГВ і здоровими дітьми. Так у пацієнтів з фіброзом F2 і без нього (F0) вірогідно вищі рівні ОПН виявлено саме у хворих основної групи.

У 85,4% хворих основної групи патологічний процес в печінці супроводжувався некрозапальною активністю різного ступеня вираженості A1-A3. В групі порівняння подібні зміни виявлені тільки у 43,3% пацієнтів.

У хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ реєструвались значно вищі рівні ОПН, ніж при ХГВ. Так у пацієнтів з некрозапальною активністю A1 значення ОПН було підвищено у хворих основної групи (232,73 [220,22-500,0] нг/мл), ніж з ХГВ (156,20 [113,60-196,60] нг/мл), однак було нижчим, ніж у хворих з активністю A2 (473,75 [220,22-500,0] нг/мл) і A3 (478,79 [215,20-490,23] нг/мл) відповідно ($p < 0,05$).

Результати кореляційного аналізу показали, що з наростанням фіброзу печінки зростає рівень плазмового ОПН у хворих основної групи ($R = 0,721$, $p < 0,0001$) і групи порівняння ($R = 0,769$, $p < 0,0001$). Подібна позитивна кореляція встановлена між даним показником і активністю некрозапального процесу: при ХГВ в ремісії ЛБЛ – $R = 0,632$, $p < 0,0001$; при ХГВ – $R = 0,551$, $p < 0,001$ відповідно.

На основі проведеного ROC – аналізу було визначено межовий рівень остеопонтину 248,20 нг/мл, який може використовуватись як неінвазивний біомаркер діагностики фіброзу печінки ($\geq F1$) у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ

(чутливість – 92%, специфічність – 68%, точність – 76%).

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

1. New diagnostic markers for the degree of liver fibrosis in children with chronic viral hepatitis / Nezgoda I.I., Moroz L.V., Singh S., Singh O.O. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. № 7 (6). P. 1040–1055.
2. Роль остеопонтину в розвитку фібротичних змін у печінці у дітей з хронічним вірусним гепатитом В / Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2017. № 29. С. 154–160.
3. Плазмовий остеопонтін як біомаркер фіброзу печінки у дітей з хронічним гепатитом В / Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш, Сінгх О.О. *Гепатологія*. 2018. № 1 (39). С. 12–20.

РОЗДІЛ 6

ВИЗНАЧЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ АРГІНІН-БЕТАЇНОВОГО ЗАСОБУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ В НА ТЛІ ЛІМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА В СТАДІЇ РЕМІСІЇ

За даними літературних джерел, в наш час хворі з гострим лімфобластним лейкозом одужують в 60 – 70% випадках. Розвиток у таких дітей гепатитів є дуже серйозною проблемою, яка інколи приводить до необхідності переривання лікування основного захворювання і загрози розвитку рецидиву.

Лікувальна тактика по відношенню до такого контингенту хворих в сучасних керівництвах представлена досить не однозначно. Згідно даних наукових досліджень при виявленні маркерів гепатита В у дітей з онкопатологією рекомендовано в період хіміотерапії і не менше 12 місяців після її закінчення, застосовувати нуклеозидні/нуклеотидні аналоги.

В роботах інших авторів рекомендується застосовувати у таких дітей комбіновану терапію (IFN + ламівудін).

Згідно з останніми міжнародними рекомендаціями доцільно таких дітей лікувати інтерферонами в поєднанні з ентекавіром. Але запропоновані схеми противірусного лікування у онкогематологічних хворих можливо застосовувати саме в період клініко-лабораторної ремісії основного захворювання. Термін настання даної ремісії є індивідуальним і може наступити через 1 рік, а то і через 3 роки.

Так за даними Крамарьова С.О. і співав. найбільш оптимальніший час початку противірусної терапії у онкохворих – це не менше 36 місяців після закінчення поліхіміотерапії та рентгенотерапії. У таких хворих для зменшення проявів ендогенної інтоксикації, вираженості клінічних синдромів, попередження прогресування вірусного гепатиту В та покращення якості життя

доцільно застосовувати препарати симптоматичної терапії, а саме: ферменти, сорбенти та гепатопротектори. Все вище представлене спонукало нас до пошуку і застосування у таких дітей, саме в цей проміжок часу препаратів, що покращують внутрішньоклітинний обмін у гепатоцитах тощо.

Враховуючі сучасні наукові публікації нас зацікавив аргінін-бетаїновий засіб у формі «Бетаргіну» (виробник Фарматіс С.А.С. для «Фармюніон БСІЗ Девелопмент» Франція/Україна; реєстраційний номер 05.03 02 – 03/28649 від 25.04.2014 р.).

В розділі наведені результати лікування дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ, які знаходились на диспансерному спостереженні у Вінницькій обласній клінічній дитячій інфекційній лікарні, Хмельницькій міській інфекційній лікарні, Житомирській обласній дитячій лікарні та Івано-Франківській обласній клінічній інфекційній лікарні впродовж 2013 – 2017 років.

Лікування хворих проводилось згідно протоколів лікування дітей із захворюваннями органів травлення затвердженого Наказом МОЗ України № 59 від 29.01.2013.

В ході дослідження діти були розділені на дві репрезентативні групи. Групу порівняння (група А) склали 18 дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ, які знаходились на диспансерному спостереженні і отримували базисну терапію згідно затверджених протоколів (фермент, сорбент, гепатопротектор). До основної групи (група Б) увійшли 23 пацієнти з ХГВ в ремісії ЛБЛ, які, окрім базисної терапії, отримували аргінін-бетаїновий засіб у вигляді «Бетаргіну».

Даний засіб застосовували у вигляді саше або скляного контейнеру. Дозування здійснювали згідно інструкції. Дітям старше 3 років засіб застосовували по 1 саше (або 1 скляному контейнеру) розведеному у 1/2 склянці питної води (100 ml) 3 рази на добу після їжі. Курс лікування тривав 2 місяці.

Визначення ефективності застосування аргінін-бетаїнового засобу у хворих з ХГВ на тлі ЛБЛ в стадії ремісії проводили за такими критеріями: динамікою клінічних симптомів та синдромів; оцінкою на початку та через 2

місяці лікування основних лабораторних показників (заг. білірубін, прямого, непрямого білірубін, АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, гамаглутаматтрансферази), а також показників ліпідограми та плазмового рівня остеопонтину. Досліджувальні групи за віком, статтю та важкістю стану були репрезентативні.

6.1 Оцінка ефективності застосування аргінін-бетаїнового засобу в комплексному лікуванні хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ за клінічними симптомами

В ході проведення дослідження встановлено, що основними клінічними проявами захворювання у хворих на ХГВ в ремісії ЛБЛ були астеновегетативний, диспептичний синдром, біль у животі та в правому підребер'ї, а також гепатоспленомегалія.

Динаміка клінічної картини у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ в залежності від обраної лікувальної тактики представлена в табл. 6.1.

Слід зазначити, що у дітей як групи А (15 (83,3%)), так і групи Б (19 (82,6%)) до лікування мав місце астеновегетативний синдром. Діти скаржилися на незначну втомлюваність, слабкість, дратівливість, поганий апетит. Після проведеної терапії астеновегетативний синдром у дітей групи Б зустрічався достовірно рідше (8,6%), на відміну від пацієнтів групи А (33,3%) ($p < 0,05$). Подібна закономірність прослідковувалась і з диспептичним синдромом. Так у хворих групи А на початку лікування даний синдром мав місце у 66,6% (12) пацієнтів, після лікування кількість хворих зменшилась на половину і склала 38,8% (7 хворих). Тоді як у дітей групи Б після проведеної терапії таких пацієнтів виявилось лише 3 (13,1%), що достовірно менше, ніж в групі А 38,8 % (7 хворих) ($p < 0,05$).

В клінічній картині дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ мав місце і больовий абдомінальний синдром, але він зустрічався значно рідше, в порівнянні з астеновегетативним синдромом. Так у 4 (22,2%) пацієнтів з групи А до

лікування зафіксовано періодичні болі в животі, а також у 5 хворих (27,7%) болі в правому підребер'ї, після проведеного лікування у 3 (16,6%) та 2 (11,1%) дітей відповідно. Тоді як у пацієнтів групи Б болі в животі відмічались до лікування у 5 дітей (21,7%), біль в правому підребер'ї було діагностовано у 6 хворих (26,1%). При цьому після проведеного лікування лише у 1 хворого (4,3%) реєструвались болі в правому підребер'ї, а біль в животі не турбувала ні одного пацієнта.

Таблиця 6.1 – Динаміка клінічної картини у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ в залежності від обраної лікувальної тактики (в %)

№	Клінічні ознаки	Група А (n=18)				Група Б (n=23)			
		До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1.	Астеновегетативний синдром	15	83,3	6	33,3♦	19	82,6	2	8,6*#
2.	Диспептичний синдром	12	66,6	7	38,8♦	15	65,2	3	13,1*#
3.	Біль у животі	4	22,2	3	16,6	5	21,7	0	0
4.	Біль в правому підребер'ї	5	27,7	2	11,1	6	26,1	1	4,3#
5.	Гепатомегалія	8	44,4	7	38,8	10	43,4	3	13,1*#
6.	Спленомегалія	5	27,7	4	22,2	6	26,1	4	17,3

Примітки:

1. * - ($p < 0,05$) достовірна різниця між показниками в групі Б;
2. ♦ - ($p < 0,05$) достовірна різниця між показниками в групі А;
3. # - ($p < 0,05$) достовірна різниця між досліджувальними групами після завершення лікування.

Одним із провідних симптомів хронічних гепатитів у дітей є

гепатоспленомегалія. Слід зазначити, що майже у половини дітей, як з групи А – 44,4% (8 хворих), так і групи Б – 43,4% (10 хворих) до початку лікування мала місце збільшена печінка. Після проведеної терапії кількість дітей з гепатомегалією достовірно зменшилась і становила в групі Б – 13,1% (3 хворих), на відміну від групи А – 38,8% (7 дітей) відповідно ($p < 0,05$).

На відміну від гепатомегалії, спленомегалія мала місце у значно меншій кількості хворих. Так на початку лікування у дітей групи А вона була діагностована у 5 дітей (27,7%), у дітей групи Б у 26,1% (6 хворих) випадках відповідно. Після завершення терапії кількість обстежених з спленомегалією зменшилась, але цей відсоток був невеликий і склав відповідно 17,3% (4 хворих) у пацієнтів групи Б та дещо більше у дітей групи А – 22,2% (4 хворих) відповідно.

6.2 Обґрунтування застосування аргінін-бетаїнового засобу в комплексному лікуванні дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ за даними лабораторних методів дослідження

А. Динаміка показників цитолізу і холестазу у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ в залежності від різних схем лікування

У всіх обстежених пацієнтів до лікування спостерігався синдром цитолізу, який виражався збільшенням в сироватці крові вмісту АЛТ та АСТ (табл. 6.2).

Так рівень АЛТ в обох обстежувальних групах був достовірно вище, ніж у здорових дітей 15,5 [14,0-19,0] мкмоль/л, і становив 81,5 [42,0-131,0] Од/л в групі А ($p < 0,05$) та 81,0 [59,0-140,0] Од/л у дітей групи Б відповідно ($p < 0,05$). Після проведеної терапії рівень цього показника у дітей групи Б був достовірно нижчим (42,0 Од/л), ніж у хворих групи А 69,0 [50,0-77,0] Од/л відповідно ($p < 0,05$).

Подібна тенденція прослідковувалася і відносно АСТ. Так у дітей групи А на початку лікування рівень АСТ становив 50,0 [35,0-67,0] Од/л, після

лікування він знизився на 10 Од/л та склав 40,0 [28,0-56,0] Од/л. Тоді як у дітей групи Б після проведеної терапії, рівень АСТ знизився на половину і його показник склав 28,0 [19,0-60,0] Од/л ($p < 0,05$) (див табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Рівень основних показників холестаза в динаміці при застосуванні різних схем лікування у хворих на ХГВ в ремісії ЛБЛ, Me [C25-S75]

Показник	Група А (n=18)		Група Б (n=23)		Контроль-на група (n=30)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
<i>АЛТ, Од/л</i>	81,5* [◆] [42,0-131,0]	69,0# [◆] [50,0-77,0]	81,0 [^] [◆] [59,0-140,0]	42,0 [◆] [25,0-77,0]	15,5 [14,0-19,0]
<i>АСТ, Од/л</i>	50,0* [◆] [35,0-67,0]	40,0 [◆] [28,0-56,4]	53,0 [^] [◆] [32,0-86,0]	28,0 [19,0-60,0]	26,0 23,0-30,0]
<i>Загальн. білірубін, мкмоль/л</i>	16,55 [◆] [7,0-18,39]	14,40 [◆] [10,0-19,39]	12,60 [◆] [7,3-15,6]	12,70 [◆] [6,8-15,6]	6,15 [5,11-7,33]
<i>Прямий білірубін, мкмоль/л</i>	4,48 [◆] [2,0-6,1]	5,05# [◆] [2,1-6,0]	3,70 [◆] [2,8-5,4]	3,2 [◆] [2,1-4,2]	1,39 [1,21-1,65]
<i>Непрям. білірубін, мкмоль/л</i>	7,95 [^] [◆] [5,3-12,4]	10,9 [◆] [8,1-13,4]	8,0 [^] [◆] [4,2-11,9]	9,5 [◆] [5,2-11,5]	5,01 [3,89-6,30]
<i>ЛФ, ммоль год/л</i>	227,3* [◆] [184,0-263,0]	179,50 [◆] [149,0-204,0]	232,0 [^] [◆] [193,0-282,0]	165,0 [117,0-208,0]	154,0 [146,0-167,0]
<i>ГГТ, ммоль/год/л</i>	14,0* [12,0-19,0]	13,0 [10-17,0]	15,0 [^] [10,0-18,0]	12,0 [◆] [9,0-14,0]	15,0 [10,0-18,0]

Примітки:

1. [^] - ($p < 0,05$) достовірна різниця між показниками в групі Б;
2. * - ($p < 0,05$) достовірна різниця між показниками в групі А;
3. # - ($p < 0,05$) достовірна різниця між основними групами після завершення лікування;
4. [◆] - ($p < 0,05$) достовірна різниця з групою контролю.

Окрім трансаміназ крові, всім пацієнтам визначали загальний білірубін та його фракції. Слід зазначити, що незалежно від того, що значна частина хворих мали підвищений рівень трансаміназ, при цьому загальний білірубін та фракції залишились у межах нормативних показників. Так в групі А загальний білірубін складав 16,55 [7,0-18,39] мкмоль/л, в основному за рахунок непрямой фракції 7,95 [5,3-12,4] мкмоль/л. Після завершення лікування спостерігалась тенденція до зниження загального білірубіна 14,40 [10,0-19,39] мкмоль/л, та незначного підвищення фракції непрямого білірубіну 10,9 [8,1-13,4] мкмоль/л. Подібна закономірність простежувалась і в хворих групи Б. При цьому після проведеної терапії рівень прямого білірубіна у хворих даної групи був достовірно нижче 3,2 [2,1- 4,2] мкмоль/л, на відміну від дітей групи А – 5,05 [2,1-6,0] мкмоль/л ($p < 0,05$).

Основними маркерами холестазу у дітей є лужна фосфатаза та гамаглутаматтрансфераза. Саме ці показники визначались в обох досліджувальних групах. Слід зазначити, що рівень ЛФ, як в групі А 227,3[184,0-263,0] мкмоль/год/л, так і в групі Б – 232,0 [193,0-282,0] мкмоль/год/л був достовірно вище, ніж у здорових дітей 154,0 [146,0 – 167,0] мкмоль/год/л. Після завершення лікування рівень ЛФ достовірно знижувався в обох досліджувальних групах, але у дітей групи А він знизився на 1/5, у хворих групи Б – більше ніж на 1/3. Так на початку лікування рівень ЛФ був 232,0 [193,0-282,0] мкмоль/год/л, після лікування став 165,0 [117,0-208,0] мкмоль/год/л відповідно ($p < 0,05$) (див. табл. 6.2).

Показники гамаглутаматтрансферази в обох групах пацієнтів не виходили за межі референтних значень.

Б. Ефективність запронованої схеми лікування за даними ліпідного спектру

Для детального аналізу ліпідного спектру крові, у всіх дітей визначали рівні холестерину, тригліцеридів та ліпопротеїнових фракцій високої та низької щільності (табл. 6.3).

Таблиця 6.3 – Характеристика ліпідного обміну у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ на фоні різних схем лікування, Me [C25 – C75]

Показник	Група А (n=18)		Група Б (n=23)		Контрольна група (n=30)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
ХС, ммоль/л	4,43* [◆] [4,26-4,67]	4,15# [◆] [3,90-4,72]	4,30 [^] [◆] [3,78-4,60]	3,48 [◆] [3,02-3,78]	3,04 [2,81-3,27]
ТГ, ммоль/л	0,74* [0,55-0,92]	0,67 [0,50-0,78]	0,76 [^] [◆] [0,71-0,85]	0,62 [0,58-0,72]	0,67 [0,59-0,78]
ЛПВЩ, ммоль/л	1,57* [◆] [0,92-1,77]	1,60 [◆] [1,18-1,72]	1,40 [^] [◆] [1,23-1,64]	1,45 [◆] [1,33-1,70]	1,79 [1,60-1,90]
ЛПНЩ, ммоль/л	2,40* [◆] [2,02-3,05]	2,30# [◆] [1,94-2,86]	2,53 [^] [◆] [2,26-2,89]	2,06 [◆] [1,98-2,34]	1,99 [1,60-2,10]

Примітки:

1. [^] - (p<0,05) достовірна різниця між показниками в групі Б;
2. * - (p<0,05) достовірна різниця між показниками в групі А;
3. # - (p<0,05) достовірна різниця між основними групами після завершення лікування;
4. [◆] - (p<0,05) достовірна різниця з групою контролю.

Перед початком лікування показники ліпідного обміну у дітей в обох досліджувальних групах не мали суттєвої різниці, але вони відрізнялися від показників у здорових дітей. Так рівень ХС, як у дітей групи А – 4,43 [4,26 – 4,67] ммоль/л, так і групи Б – 4,30 [3,78 – 4,6] ммоль/л був достовірно вище, на відміну від здорових дітей 3,04 [2,81 – 3,27] ммоль/л (p<0,05). Після завершення лікування цей показник достовірно знижувався в обох досліджувальних групах, але у дітей, які отримували аргінін-бетаїновий засіб, рівень холестерину був достовірно нижче 3,48 [3,02 – 3,78] ммоль/л в порівнянні з групою дітей, що не отримували цей засіб 4,15 [3,90 – 4,72] ммоль/л.

Подібна закономірність прослідковувалась і відносно ЛПНЩ. На початку

лікування рівні даного ліпопротеїда були значно вищі в обох досліджуваних групах, в порівнянні з показниками у здорових дітей. В процесі лікування рівень ЛПНЩ достовірно знижувався, як в групі А – 2,30 [1,94 – 2,86] ммоль/л, так і в групі Б, але у дітей, що отримували аргінін-бетаїновий засіб рівень цього показника був найменшим і склав 2,06 [1,98 – 2,34] ммоль/л ($p < 0,05$).

На відміну від ЛПНЩ, рівень ЛПВЩ, на початку лікування, був знижений в обох досліджувальних групах, в групі А складав 1,57 [0,92-1,77] ммоль/л, в групі Б – 1,40 [1,23-1,64] ммоль/л, на відміну від показників здорових дітей 1,79 [1,60-1,90] ($p < 0,05$). Після завершення терапії в обох досліджувальних групах рівень ЛПВЩ незначно підвищувався. Слід зазначити, що незважаючи на те, що у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ на початку лікування рівні холестерину та ЛПНЩ були підвищеними, при цьому вміст тригліцеридів підвищувався незначно і складав в обох обстежувальних групах 0,76 ммоль/л. Після лікування рівень тригліцеридів знижувався до нормативних значень.

В. Ефективність застосування аргінін-бетаїнового засобу в лікуванні хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ за рівнем плазмового остеокальцину

В процесі наукового дослідження визначили рівень плазмового остеокальцину у хворих та здорових дітей. Встановлено, що рівень ОПН до лікування у дітей як групи Б – 250,38 [198,88- 408,72] нг/мл, так і групи А – 233,98 [156,2-500,0] нг/мл був достовірно вище, ніж у дітей контрольної групи 94,0 [79,0-112,0] нг/мл ($p < 0,05$) (табл. 6.4).

Через 2 місяця після завершення лікування в обох досліджуваних групах рівень плазмового ОПН знижувався, але у дітей, що отримували в комплексному лікуванні аргінін-бетаїновий засіб, цей показник був достовірно нижче 104,92 [73,2-146,25] нг/мл, ніж у дітей групи А – 178,15 [124,6-389,2] нг/мл ($p < 0,05$).

Таблиця 6.4 – Рівень ОПН у досліджувальних групах, в залежності від призначених схем лікування, Me[C25 – C75] нг/мл

Показник	Група А (n=18)		Група Б (n=23)		Контрольна група (n=30)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
ОПН нг/мл	233,98♦ [156,2-500,0]	178,15#♦ [124,6-389,2]	250,38^♦ [198,88-408,72]	104,92 [73,2-46,25]	94,0 [79,0-112,0]

Примітки:

1. ^ - (p < 0,05) достовірна різниця між показниками в групі Б;
2. * - (p < 0,05) достовірна різниця між показниками в групі А;
3. # - (p < 0,05) достовірна різниця між основними групами після завершення лікування;
4. ♦ - (p < 0,05) достовірна різниця з групою контролю.

Клінічний приклад:

Хвора К., 14 років стала на диспансерний облік в Вінницьку обласну клінічну інфекційну дитячу лікарню 29.12.16 року.

Anamnesis vitae: дівчинка від III вагітності, III пологів, що перебігала без ускладнень. Вага при народженні – 3100 г. Росла і розвивалась в задовільних матеріально-побутових умовах. Вигодовувалась до 6 місяців грудним молоком. Часто хворіла вірусними інфекціями. У віці 2-х років перехворіла на вітряну віспу. Щеплення отримала згідно календаря. В грудні 2014 року при огляді дітей у школі лікарі звернули увагу, що дівчинка бліда, має поганий апетит, погано набирає вагу, турбують носові кровотечі. Була направлена в поліклініку для проведення загального аналізу крові. Виявлені зміни в крові, а саме, знижена кількість лейкоцитів, Нв, еритроцитів тощо. Направлена на обстеження в гематологічне відділення обласної дитячої лікарні. В січні 2015 року встановлений діагноз: Гострий лімфобласний лейкоз. В гематологічному відділенні на протязі 1,5 року отримувала комплексне лікування від основної

патології. Дитині неодноразово переливалась кров та її замітники.

В січні 2017 року виявлені підвищені рівні трансаміназ АЛТ та АСТ, проведені лабораторні дослідження, виявлений вірус гепатиту В. З цього приводу цього отримувала симптоматичну терапію (гепатопротектори, ферменти, сорбенти). До обласної лікарні на диспансерне спостереження дитина потрапила 29.12.16 року.

Об'єктивний статус: Стан дитини середньої важкості, але дитина пред'являє скарги на поганий апетит, стомлюваність, дратівливість, інколи виникає нудота після застосування їжі, а також періодичні болі в правому підребер'ї та животі, особливо після прийому їжі. Шкіра блідно-рожева, тургор збережений, лімфовузли задньошийні та передньошийні незначно збільшені, рухомі, безболісні при пальпації. Дихання в легенях везикулярне, хрипів немає, ЧД – 28/хвилину. Серцеві тони ясні, чисті, ритмічні, ЧСС – 120 хв. Живіт м'який, пальпації піддається. Печінка виступає із-під реберної дуги на 1,5 см, її пальпація викликає занепокоєння дитини. Селезінка не збільшена. Фізіологічні випорожнення не порушені. Після огляду хворої виставлений діагноз – хронічний гепатит В у дитини на тлі ЛБЛ, фаза ремісії.

Дитині призначається аргінін-бетаїновий засіб по 1 саше, розведеному в 1/2 склянці питної води 3 рази на добу після їжі. Мезим-форте по 1 т × 3 рази на добу під час їжі – 10 днів, біле вугілля по 1 т × 2 рази на добу – 7 – 10 днів, галстена – по 10 крапель 3 рази на добу за 30 хв до їжі.

Дівчинка направлена на лабораторне обстеження.

Загальний аналіз крові від 29.12.16 року:

Нв – 118 г/л; еритроцити – $3,87 \times 10^{12}$ /л; кольоровий показник 0,9; лейкоцити – $6,0 \times 10^9$ /л, формула крові нейтрофіли – 50 %; лімфоцити – 41%, моноцити – 2 %; еозинофіли – 6 %; палички – 1 %; ШОЕ – 8 мм\год; тромбоцити – 190 тис.

Біохімічне дослідження крові від 29.12.16 року:

Загальний білірубін – 12,6 мкмоль/л; прямий – білірубін – 3,2 мкмоль/л; непрямий – 9,4 мкмоль/л; АЛТ – 75 Од/л; АСТ – 40 Од/л; лужна фосфатаза –

186 Од/л.

Молекулярно-генетичне дослідження (ПЛР) від 29.12.16 року:

ПЛР HBV – $1,0 \times 10^9$ МО/мл.

Дослідження ліпідного спектру від 29.12.16 року:

Холестерин – 4,45 ммоль/л; ЛПВЩ – 1,08 ммоль/л; ЛПНЩ – 291 ммоль/л, тригліцериди – 1,35 ммоль/л.

Біохімія крові:

Загальний білок – 68 г/л; альбуміни 40 г/л; фібриноген – 2,2 г/л; протромбіновий індекс – 96%.

Рівень плазмового остеопонтину від 29.12.16 року:

ОПН – 408,72 нг/мл

Вага дитини 48 кг, ріст 155 см, ІМТ склав – 19,98.

Після лабораторного обстеження хворій виставляється діагноз: Хронічний вірусний гепатит В, фаза реплікації вірусу з мінімальною стадією активності ПЛР HBV+ у дитини в ремісії ЛБЛ.

Після проведеного лікування через 2 місяця повторний огляд в обласній дитячій інфекційній лікарні.

27.02.17 року стан дитини покращився, апетит відновився, зникла нудота та болі в животі. Із перерахованих скарг на момент обстеження дитина скаржилась лише на періодичні болі в правому підребер'ї.

При лабораторному обстеженні від 27.02.17 року:

Еритроцити – $3,94 \times 10^{12}$ /л; лейкоцити – $5,0 \times 10^9$ /л, Нв – 121 г/л; нейтрофіли – 33%; лімфоцити – 58 %; моноцити – 4 %; паличкоядерні – 5 %; тромбоцити – 197 тис; ШОЕ – 8 мм/год.

Біохімія крові від 27.02.17 року:

Загальний білірубін – 12,8 мкмоль/л; прямий – 3,8 мкмоль/л; непрямий – 9,0 мкмоль/л; лужна фосфатаза – 166 Од/л; АЛТ – 28 Од/л; АСТ – 17 Од/л.

Дослідження ліпідного спектра від 27.02.17 року:

Холестерин – 4,07 ммоль/л; триліцериди – 0,71 ммоль/л; ЛПВЩ – 1,13 ммол/л; ЛПНЩ – 2,68 ммоль/л.

Коагулограма від 27.02.17 року:

Альбумін – 40 г/л; фібриноген – 2,4 г/л; протромбінів індекс – 98 %; загальний білок – 73 г/л.

Рівень плазмового остеопонтину від 27.02.17 року:

ОПН – 206, 98 нг/мл.

При застосуванні базисної терапії з додаванням аргінін-бетаїнового засобу досягли позитивної динаміки клінічного перебігу ХГВ в ремісії ЛБЛ. Так у пацієнтів покращився апетит, зникла блювота та болі в животі. Клінічну ефективність підтверджували також і лабораторні показники. Так нормалізувались показники цитолізу, АЛТ та АСТ стали в межах норми. Знизився рівень лужної фосфатази, зазнав змін і ліпідний спектр крові, підвищився рівень холестерину, ЛПВЩ, знизився рівень ЛПНЩ. Слід зазначити, що такий показник, як остеопонтін значно зменшився в процесі лікування.

Наведений клінічний приклад лікування дитини з ХГВ в ремісії ЛБЛ згідно удосконаленої схеми із застосуванням аргінін-бетаїнового засобу вказує на високу його ефективність. Після 2-місячного курсу лікування даним засобом достовірно швидше зникали основні симптоми захворювання, покращувались лабораторні показники, зменшувались ознаки холестаза, покращувалась ліпідограма, знижувався рівень ОПН плазми крові.

Резюме. В результаті проведеного дослідження встановили, що застосування аргінін-бетаїнового засобу в комплексному лікуванні хворих на ХГВ в ремісії ЛБЛ призвело до значного покращення загального стану дітей, а саме зменшилась частота проявів астеновегетативного та диспепсичного синдромів. Лише у незначній кількості обстежених групи Б (13 %) мала місце гепатомегалія, спленомегалія відповідно у 17,3 %, при цьому взагалі хворі не скаржились на болі в животі.

Крім того, встановлено, що застосування аргінін-бетаїнового засобу у хворих на ХГВ в ремісії ЛБЛ сприяє швидкому зниженню цитолітичних ферментів та зменшенню ознак холестаза.

Проведений детальний аналіз ліпідного спектру крові показав, що у обстежених дітей, які в комплексній терапії отримували аргінін-бетаїновий засіб, покращувалась детоксикаційна функція печінки, нормалізовувались показники ліпідного обміну. Спостерігалась тенденція до зниження рівнів холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів та підвищення ЛПВЩ.

Під дією застосування аргінін-бетаїнового засобу відбувається зменшення рівня ОПН, який являється неінвазивним біомаркером фіброзу печінки та володіє профібротичною активністю.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

1. Застосування «Бетаргіну» в комплексному лікуванні дітей з хронічним гепатитом В на тлі гострого лімфобластного лейкозу / Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О. Вісник морфології. 2017. Т. 23. №2. С. 342–347.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Проблема дифузних захворювань печінки є надзвичайно актуальною серед дитячого населення. В структурі їх загальної захворюваності провідна роль належить гепатитам вірусної етіології.

Результати досліджень останніх років все частіше вказують на тенденцію до хронізації вірусних гепатитів у дітей, а також розвиток важких прогресуючих наслідків, таких як фіброз, цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома [14].

На даний час хронічні гепатити В і С набули глобального поширення. Згідно даних ВООЗ понад 325 млн. осіб у світі хворіють на дану патологію, серед них 257 млн. людей – на хронічний гепатит В [89]. Незважаючи на досягнуті значні успіхи у вивченні і подоланні даної проблеми у світі, вона залишається дуже актуальною в різних регіонах планети. За офіційними даними Україна належить до країн з середнім рівнем поширеності хронічних гепатитів серед населення, адже близько 2 млн осіб страждають на дану патологію [38].

Сумна статистика стосується поширеності хронічних вірусних гепатитів серед дитячого населення. Щорічно в Україні реєструється понад 3,5 тис дітей з хронічним гепатитом В [31, 54].

Згідно даних літератури до основних шляхів інфікування HBV-інфекції в дитячому віці належать перинатальний (від матері до дитини) та парентеральний шлях, що включає гемотрансфузії, внутрішньовенні введення, оперативні втручання, тощо [20, 28, 66].

Встановлено, що частота виникнення хронічних форм вірусного гепатиту В залежить від часу інфікування. Перинатальне інфікування призводить до розвитку ХГВ у 80-90% немовлят, тоді як зараження в старшому віці (після 6 років) – менш ніж у 5% дітей. В Україні ж розвиток хронічних форм гепатиту В серед дітей може пояснюватись низьким рівнем вакцинації (22%) та

відсутністю планового введення імуноглобуліну при народженні.

Останнім часом парентеральний шлях передачі HBV-інфекції в дитячому віці залишається провідним, особливо у імуноскомпрометованих пацієнтів. Згідно даних літератури до групи підвищеного ризику інфікування гепатитами належать діти з гемофілією, злоякісними пухлинами кровотворної і лімфоїдної тканини [46], що пояснюється великою частотою гемотрансфузійних вливань та інвазивних методів дослідження. Відомо, що ймовірність зараження вірусами гепатитів при онкогематологічних захворюваннях прямо пропорційна числу одиниць перелитої крові та її препаратів [14]. Отже, досить зрозумілою є поява особливого контингенту осіб з хронічними гепатитами, що виникли на тлі онкогематологічної патології.

За результатами наукових досліджень відомо, що враження печінки при вірусних гепатитах на тлі ОГЗ носять двоякий характер. Воно пов'язане з власне вірусною інфекцією, а також зі станом глибокої імуносупресії, викликаной онкопроцесом та тривалою дією поліхіміотерапії.

На думку більшості вчених поліхіміотерапія при ОГЗ сприяє прискоренню реплікації віруса та збільшує ризик подальшого прогресування гепатита. Так в роботах Бойко Я.Є. [9], Рейзис А.Р. [50] зазначається, що по завершенню та в перервах цитостатичної терапії гепатит В може набувати важкого, блискавичного характеру з швидким зростанням рівнів трансаміназ та прогресуванням захворювання. За даними Сторожук І.В., Дудник В.М. [46] найвищий рівень інфікованості гепатитами В і С припадає на перший рік лікування основного захворювання, тобто в період максимальної інтенсивності хіміотерапії. На думку інших вчених розвиток важкого гепатиту на тлі поліхіміотерапії пов'язаний з циркуляцією у анти-HBe-позитивних пацієнтів мутантного вірусного штама [49], що співпадає з результатами мультицентрового дослідження проведеного в 250 клініках Японії [108]. Отже, дані результати вказують на значні зрушення в імунному статусі та стан вираженої імуносупресії хворих з ХГВ, що розвинулись на тлі онкопатології.

До сьогодні відсутня статистика щодо рівнів інфікування HBV- та HCV-

інфекціями пацієнтів онкогематологічних стаціонарів України, особливо дитячого населення. В нашому дослідженні ми показали стан даної проблеми серед хворих, які перебували на диспансерному спостереженні в обласній дитячій інфекційній лікарні м. Вінниці, що є клінічною базою кафедри дитячих інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Станом на 30.04.17 р. нами було обстежено 187 дітей з хронічними вірусними гепатитами у віці від 3 до 18 р. Із них 37,4 % (70 хворих) мали ХГВ, 53 % (99 пацієнтів) становили хворі з ХГС, і лише 9,6 % (18 дітей) мали мікст-гепатити (В+С). Слід зазначити, що у 43,8 % (82 дітей) хронічні гепатити перебігали на тлі онкопатології, зокрема гострого лімфобластного лейкозу (у 61% випадків). В той же час серед хворих з ХГВ було виявлено 45,7 % пацієнтів з онкопатологією, серед хворих з ХГС – 35,37%, а найбільше таких хворих було серед пацієнтів з мікс-гепатитами HBV+HCV – 83,3%. Отримані нами дані дещо відрізняються від результатів інших науковців.

За даними Крамарева С.А. (2007) частота поширення ВГВ та ВГС досягає 70–80 %, в той час як загальна інфікованість вірусами гепатитів В і С дітей онкогематологічних стаціонарів складає: ВГВ – 25–30 %, ВГС – 35–40 % і мікст-гепатити (В+С) – 13,3 %. Згідно даних Сігаревої та співавт. інфікованість вірусами гепатитів дітей з онкопатологією становить 79%. Зокрема HBV-інфекція розвивається у 25-79% хворих, HCV-інфекція в 30-62% випадків, мікс-інфекція HBV+HCV спостерігається у 15-33% пацієнтів. За даними інших російських науковців Рейзис А.Р., Нурмухаметової Е.А. 74,9 % дітей з ОГЗ інфіковані гепатитами, серед яких 27,3% - хворі з гепатитом В, 34,3% - з гепатитом С та 13,3% - з мікст-інфекцією HBV+HCV.

Окрім вивчення інфікованості гепатитами дітей диспансерної групи, в нашому дослідженні особлива увага приділялась дослідженню контингенту хворих з хронічним вірусним гепатитом В в ремісії лімфобласного лейкозу (41 дитина основної групи), в аспекті порівнянні з пацієнтами з хронічним вірусним гепатитом В без онкопатології (30 дітей групи порівняння).

В процесі наукового дослідження нами проведено детальне вивчення

анамнезу, преморбідного фону хворих, зосереджена увага на виявлення факторів ризику, що впливають на реактивність дитячого організму.

Встановлено, що серед дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ обтяжений преморбідний фон мали 32 обстежених, що склало 78,1%.

Дикий НВе Ag(+) штаб вірусу мав місце у переважної більшості хворих (97,5%) основної групи, тоді як НВе Ag(-)(мутантний) лише у 1 пацієнта (2,5%). Відповідно до цього встановлено, що у 24 дітей (58,5%) гепатит перебував в імуноактивній фазі, у 9 хворих (22%) мала місце імунотолерантна фаза захворювання, у 3 дітей (7,3%) – фаза імунного контролю, у 5 (12,2%) – діагностувалась фаза уникнення імунної відповіді.

Вивчення анамнезу життя показало, що у 24,3% (10 хворих) обстежених, близькі родичі мали онкопатологію, 14,6% (6 дітей) – в анамнезі мали перенесений гепатит.

Тривалість хвороби визначалась відповідно терміну ймовірного інфікування. Середня тривалість інфікування ХГВ у дітей становила 2,4 [1,5-3,0] роки. Тривалість ремісії ЛБЛ у даного контингенту хворих становила 2,87 [2,0-3,0] роки. Проміжок часу між початком онкопроцесу і появою маркерів гепатиту становив 10,56 [9,0-12,0] місяців.

Аналіз епідеміологічного анамнезу дітей основної групи показав, що у 92,7% хворих ймовірним шляхом інфікування були гематрансфузії, у 31,7% пацієнтів – оперативні втручання і лише у 14,6% дітей мало місце відвідування стоматолога. Отже, у наших хворих гемотрансфузійний шлях передачі був основним, що може пояснюватись використанням для перевірки донорської крові застарілих методик ІФА та ПЛР з низьким діапазоном вимірювань (>200 МО/мл). Отримані дані співпадають з даними літератури.

Згідно даних літератури [65] вірусний гепатит у онкогематологічних хворих перебігає в 95% випадків у вигляді первинно-хронічної форми з субклінічними проявами, без жовтяниці, і лише в 5% має місце маніфестна форма захворювання [7, 21, 35, 65]. Клінічна картина ХГВ може бути представлена астеновегетативним, диспептичним та абдомінальним больовим

синдромами, явищами гепатомегалії, при чому вираженість симптомів захворювання може визначатись активністю запального процесу в печінці [61].

Отримані нами дані співпадають з даними літератури. Встановлено, що абсолютно у всіх дітей ХГВ в ремісії ЛБЛ характеризувався первинно-хронічним перебігом без жовтяниці. Мозаїчність клінічної симптоматики була представлена вираженим астено-вегетативним синдромом, зокрема підвищеною втомлюваністю (31,7%), диспептичним синдромом у вигляді відсутності апетиту (58,5%), метеоризму (34,1%), нестійкого стільця (36,6%), больовим синдромом у правому підбер'ї (26,8%) та гепатомегалією (43,9%).

Насьогодні виділяють кілька факторів, що асоціюються з підвищеним ризиком розвитку та прогресування захворювання печінки серед дітей з ХГВ. До них належить високе вірусне навантаження, високий рівень АЛТ, часті реактивації, мутантні штами ВГВ, більш старший вік сероконверсії HBeAg, одночасне інфікування вірусами гепатитів С і D, наявність важкої супутньої патології.

В нашому дослідженні у обстежуваного контингенту хворих були оцінені показники основних біохімічних синдромів холестазу, цитолізу, печінково-клітинної недостатності.

Основні маркери холестазу у хворих основної групи, такі як загальний і прямий білірубін, лужна фосфатаза були достовірно вищі, порівняно з групою порівняння і здоровими дітьми ($p < 0,05$). З віком у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ усі позазники холестазу, окрім непрямого білірубіну, мали тенденцію до зростання і були достовірно вищі, ніж в групі контролю ($p < 0,05$). Крім того, у дітей основної групи незалежно від вірусного навантаження всі значення показників загального білірубіну, його фракцій, ЛФ, ГГТ були дещо вищі, на відміну від хворих групи порівняння.

Оцінку активності запального процесу в печінці проводили на основі виявлення змін концентрацій цитолітичних ферментів, таких як АЛТ і АСТ. Було встановлено, що у пацієнтів з ХГВ в ремісії ЛБЛ рівень АЛТ (80 [51,0-120,0] Од/л) перевищував в 3 рази аналогічний показник у хворих з ХГВ і в 5

разів у здорових дітей ($p < 0,05$), тоді як рівень АСТ (47 [32,0-67,0] Од/л) – в 1,5 та 1,8 разів відповідно ($p < 0,05$). На відміну від групи порівняння, у більшій кількості хворих основної групи було зареєстровано суттєве підвищення рівня АЛТ (78% проти 40% хворих, $p < 0,05$) за рахунок мінімальної (29,3%), низької (39,0%) та помірної (7,3%) активності запального процесу. Отримані нами дані співпадають з роботами Березенко В.С. [6, 7], Царьової О.В. [65] щодо клініко-лабораторних змін у дітей хворих на хронічні вірусні гепатити.

Незалежно від вірусного навантаження, синдром цитолізу був більше виражений у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ, ніж з ХГВ. При низькому вірусному навантаженні рівень АЛТ (76,5 [30,0-138,6] Од/л) в 3,6 разів перевищував аналогічний показник у дітей групи порівняння, при високому вірусному навантаженні (80,0 [57,0-120,0] Од/л) – у 2 рази відповідно.

Аналіз білково-синтетичної функції печінки показав, що у обох досліджуваних групах хворих значення показників загального білку, альбумінів, протромбінового індексу перебували в межах норми, однак були достовірно нижчими, ніж в групі контролю.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення особливостей ліпідного обміну пацієнтів з хронічним гепатитом В, адже гепатоцити печінки є ключовими компонентами в каскаді перетворень ліпідів. Необхідність подібних досліджень пояснюється різними публікаціями, де зазначається, що розвиток дизліпідемій може виникати вже через 1-5 років після інфікування вірусами гепатитів та в подальшому призводити до хронічного стеатогепатиту і цирозу печінки [22, 55, 104].

В дослідженні Строкової Т.В [58] серед 2393 дітей з хронічними захворюваннями печінки дизліпідемії реєструвались у 15% випадків, тоді як при хронічному вірусному гепатиті – лише у 7% хворих.

За результатами досліджень вітчизняних та закордонних науковців порушення ліпідного обміну стосуються більшості хворих з хронічним гепатитом С, або з гострими гепатитами різної етіології [11, 13, 59, 139].

В процесі нашого дослідження у всіх хворих з ХГВ, незалежно від групи,

спостерігалась тенденція до підвищення значень ХС, ТГ, ЛПНЩ та зниження рівнів ЛПВЩ, на відміну від групи контролю, хоча і в межах норми ($p < 0,05$). Разом з тим значення ЛПНЩ були суттєво підвищені відносно референтних нормативів саме у 46,3% хворих основної групи, ніж групи порівняння (26,7%) ($p < 0,05$). Отже, отримані результати підтверджують дані, що дизліпідемії можуть прогресувати при наявності супутніх захворювань [58, 75].

В віковому аспекті у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ виявлені певні закономірності. У дітей молодшої вікової групи (3-6 років) зафіксовані суттєво вищі значення ХС, ЛПНЩ та нижчі ЛПВЩ, на відміну від дітей старшого віку ($p < 0,05$). Слід відмітити, що у всіх обстежених групах хворих високе вірусне навантаження, на відміну від низького, асоціювалось з достовірно нижчими значеннями ЛПВЩ та вищими ЛПНЩ щодо встановлених референтних нормативів ($p < 0,05$). Виявлені нами зміни в ліпідогамі співпадають з даними науковців Дудник В.М., Медражевської Я.Ф. [22] у дітей з хронічним гепатитом С, що свідчить про можливість появи дизліпідемій у пацієнтів будь-якого віку.

Як відомо, що будь-який хронічний процес в печінці супроводжується активацією фіброгенезу в печінці. На сьогодні існує багато методик, спрямованих саме на діагностику ступеня фібротичних змін у печінці. До них належать інвазивні та неінвазивні методи діагностики [4, 37]. Біопсія печінки (БП), як основний інвазивний метод, хоч і залишається «золотим стандартом» для формулювання клінічного діагнозу, оцінки важкості фіброзу печінки та його активності, однак все рідше використовується в педіатрії через ряд обмежень та потенційний ризик появи ускладнень внаслідок даної процедури.

В науково-практичних цілях все частіше використовують прямі і непрямі біохімічні маркери, а також тести по спеціально розроблених формулах (Forns, FibroTest, FibroIndex, APRI, FIB-4, HALT-C, MDA, GUCI, PGA, PGAA, FPI) [4, 47, 125]. Більшість сироваткових маркерів мають низьку специфічність щодо процесів фіброгенезу в печінці, адже можуть відображати аналогічний процес будь-якої іншої локалізації, одні опосередковано вказують на стадію фіброза,

інші інформативні в пізніх стадіях фіброзу, а також є малодоступними широкому колу пацієнтів на етапі скринінгу. Щодо спеціально розроблених тестів і формул для діагностики фіброзу доказова база достатньо велика. Зокрема в роботах Царьової О.В. [7, 65] доведено діагностичну цінність індекса APRI для діагностики вираженого фіброзу ($\geq F2$) у дітей з ХГВ. Вченим Сірчак Є.С. та співав. [37] показано, що дихальний тест з C13-метацитином та спеціальні тести на основі біохімічних показників крові є безпечними методами діагностики фіброзу і цирозу печінки у хворих з хронічними дифузними захворюваннями печінки. В дослідженні Анастасій І.А. [4] вказується, що FibroTest та ActiTest доцільно використовувати для визначення стадії фіброзу та ступеня активності ХВГ, так як є чудовою альтернативою біопсії печінки.

Однак на даний час не зупиняється пошук все нових біохімічних маркерів фіброзу, які б могли використовуватись у педіатрії та володіти високою інформативністю, специфічністю та чутливістю. Одним із таких маркерів є остеопонтін, вивченням якого займається все більше науковців у всьому світі.

У нашому дослідженні відповідно до поставленої мети всім хворих з ХГВ проводилось визначення остеопонтіна сироватки крові для ранньої діагностики фібротичних змін в печінці [36, 44, 111]. Відомо, що ОПН – це багатофункціональний білок, що експресується в різноманітних клітинах організму, але найбільше в кістках, імунних клітинах, включаючи макрофаги, нейтрофіли, дендритні клітини [96]. Він бере участь як в нормальних фізіологічних процесах, так і в патогенезі різноманітних захворювань в організмі.

Щодо печінки найвища експресія ОПН представлена саме в купферовських клітинах, макрофагах, зірчастих клітинах печінки [86, 121, 124, 127, 129]. Згідно даних літератури ОПН виступає маркером запалення та володіє профібротичною активністю в печінці [118]. Встановлено, що при гострому пошкодженні, а також гепатитах різної етіології відбувається дисбаланс між виробленням та кліренсом ОПН, через що зростає кількість циркулюючого остеопонтіну плазми крові [71, 74]. Доведено також, що ОПН є важливим

компонентом позаклітинного матриксу, ОПН індукує накопичення і зв'язування колагену I типу, фібронектина і остеокальцина в субендотеліальному просторі між гепатоцитами та ендотеліальними клітинами, а отже, бере участь у ремоделюванні тканин та фіброгенезі в печінці [120, 131]. Також доведено, що ОПН впливає на розвиток фібротичних змін в печінці шляхом активації імунних клітин, зірчастих клітин печінки, як при неалкогольному гепатиті [118].

За даними ряду науковців ОПН є біомаркером важкості фіброзу [118, 120, 122, 126, 128, 131]: рівні плазмового ОПН суттєво вищі у хворих із вираженим фіброзом ($F \geq 2$), ніж у осіб з фіброзом F1 чи F0. Французькими вченими [21] доведено, що рівні ОПН плазми крові корелюють з фіброзом у осіб з алкогольною хворобою печінки. Подібні результати отримані у хворих з хронічною хворобою печінки, обумовленою HBV і HCV-інфекцією [71, 85, 92, 117, 126]. Високі рівні ОПН корелювали з стадіями фіброзу за шкалою METAVIR та рівнем запальних змін за шкалою NAI. За іншими даними у пацієнтів з 4 генотипом ХГС доведено, що ОПН був чутливим неінвазивним біомаркером виникнення і прогресування фіброзу [126].

Чимало досліджень вказують на кореляцію підвищених рівнів ОПН з розвитком гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), асоційованої з HBV- і HCV-інфекціями [98, 119, 123, 135, 136, 137]. Виявлено асоціацію поліморфізму гена ОПН з виникненням HBV-інфекції і розвитком ГЦК. За даними деяких вчених [117, 121] підвищення рівнів ОПН є високо специфічним і чутливим діагностичним маркером HBV і HCV – обумовленої гепатоцелюлярної карциноми.

Згідно найновіших даних літератури ОПН відіграє важливу роль у виникненні та прогресуванні окремих онкологічних захворювань, зокрема гострого лімфобластного лейкозу, у дітей і людей молодого віку. Саме це наштовхнуло нас до проведення даного дослідження у дітей з хронічним гепатитом В на тлі гострого лімфобластного лейкозу. В Україні у даного контингенту осіб дослідження такого плану раніше не проводились.

В результаті проведеного дослідження було встановлено достовірне зростання рівнів остепонтину в плазмі крові у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ (248,20 [185,18-408,72] нг/мл), на відміну від хворих з ХГВ (119,45 [76,50-193,45] нг/мл) та здорових дітей (94,50 [74,55-115,0] нг/мл) ($p < 0,05$). У хворих основної групи найвище значення ОПН реєструвалось в молодшій віковій групі 3-6 років – 472,52 [185,18-500,0] нг/мл, в порівнянні з старшими дітьми 9-17 років (218,74 [196,8-258,3] нг/мл), що може свідчити про зниження остепонтину з віком ($p < 0,05$). У всіх хворих підвищення активності запального процесу в печінці супроводжувалось зростанням ОПН плазми крові, в порівнянні з нормальним рівнем трансаміназ. При цьому значимо вищі показники ОПН було виявлено у пацієнтів з ХГВ в ремісії ЛБЛ з мінімальною активністю (258,28 [224,35-363,36] нг/мл), ніж у пацієнтів з ХГВ (131,12 [99,10-167,30] нг/мл) відповідно ($p < 0,05$).

Розподіл хворих в залежності від вірусного навантаження показав, що у більшості дітей основної групи (65,9%) ХГВ супроводжувався високим вірусним навантаженням, у 34,2% (14) пацієнтів – низьким, тоді як в групі порівняння спостерігалось протилежне явище: у 33,3% хворих виявлено високе, а у 66,7% - низьке вірусне навантаження. На основі отриманих результаті ми перевірили як змінюється концентрація ОПН плазми крові досліджуваних хворих. Встановлено, що незалежно від вірусного навантаження, у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ реєструвались суттєво вищі рівні ОПН, ніж у пацієнтів з ХГВ і здорових дітей ($p < 0,05$).

В процесі наукової роботи в усіх хворих з ХГВ проводили визначення стадії фіброзу та активності некрозапального процесу в печінці на основі методу FibroTest та ActiTest.

Дослідження хворих в залежності від ступеня вираженості фібротичних змін показало, що 68,3% дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ мали фіброз F1-F3, тоді як 43,33% хворих з ХГВ – F1-F2. Вираженість фіброзу асоціювалась з достовірно вищими значеннями ОПН. Найвищі рівні ОПН мали хворі основної групи з фіброзом F2 (490,23 [408,72-500] нг/мл) і F3 (472,52 нг/мл), ніж пацієнти з

фіброзом F1 (216,23 [196,80-258,25] нг/мл) та F0 (185,18 [79,72-215,62] нг/мл) ($p < 0,05$). В той же час спостерігалась загальна тенденція до наростання значень ОПН у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ, порівняно з ХГВ і здоровими дітьми.

В той же час було встановлено, що патологічний процес в печінці супроводжувався некрозапальною активністю (A1-A3) у 85,4% хворих основної групи і лише у 43,3% групи порівняння. З наростанням ступеня активності спостерігалось зростання рівня ОПН, при цьому суттєво вищі значення даного показника були у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ, ніж у дітей з ХГВ (232,73 [220,22-500,0] нг/мл проти 156,20 [113,60-196,60] нг/мл відповідно) ($p < 0,05$).

Вищезазначені результати спонукали нас з'ясувати наявність кореляційних взаємозв'язків між рівнем плазмового ОПН та лабораторними показниками, що характеризують функціональний стан печінки, в тому числі з фіброзом та некрозапальною активністю печінки. Результати непараметричного кореляційного аналізу (за Спірменом) показали, що наростання фіброзу печінки асоціюється з достовірним підвищенням рівня ОПН у хворих основної групи ($R = 0,721$, $p < 0,0001$) і групи порівняння ($R = 0,769$, $p < 0,0001$). Подібна позитивна кореляція встановлена між концентрацією ОПН і активністю некрозапального процесу: при ХГВ в ремісії ЛБЛ – $R = 0,632$, $p < 0,0001$; при ХГВ – $R = 0,551$, $p < 0,001$ відповідно.

Для детальної перевірки ефективності застосування ОПН для діагностики фіброзу печінки у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ проведено статистичний аналіз отриманих даних з побудовою ROC – кривої.

На основі проведеного ROC – аналізу було визначено межовий рівень остеопонтину 248,20 нг/мл, який може використовуватись як неінвазивний біомаркер фіброзу печінки ($\geq F1$) у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ (чутливість – 92%, специфічність – 68%, точність – 76%).

Таким чином, отримані в процесі наукового дослідження результати співпадають з даними літератури, де доводиться роль остеопонтину як чутливого біомаркера важкості фібротичних змін в печінці [37, 118, 120, 126, 131].

Наступним етапом нашого дослідження стало вивчення особливостей застосування аргінін-бетаїнового засобу в складі комплексної терапії хворих на ХГВ в ремісії ЛБЛ. Дана проблема є надзвичайно актуальною, оскільки до цього часу немає єдиної думки щодо адекватної лікувальної тактики щодо вірусних гепатитів, що виникли в імунокомпрометованих осіб, зокрема при онкопатології.

За даними багатьох авторів [14, 23, 50] починати протівірусну терапію онкохворих необхідно не раніше 36 місяців після закінчення поліхіміотерапії та рентгенотерапії. У таких хворих для зменшення проявів ендогенної інтоксикації, вираженості клінічних синдромів, попередження прогресування вірусного гепатиту В та покращення якості життя доцільно застосовувати препарати симптоматичної терапії, а саме: ферменти, сорбенти та гепатопротектори. Усе це спонукало нас до пошуку і застосування у таких дітей, саме в цей проміжок часу, препаратів, що покращують внутрішньоклітинний обмін у гепатоцитах.

В багатьох сучасних наукових публікаціях [17, 29, 30, 48, 63, 64, 69] все частіше згадується аргінін-бетаїновий засіб у формі «Бетаргіну» (виробник Фарматіс С.А.С. для «Фармюніон БСІЗ Девелопмент» Франція/Україна; реєстраційний номер 05.03 02 – 03/28649 від 25.04.2014 р.).

Враховуючи вдало підібраний амінокислотний склад даного засобу, його спектр дії та вплив на функціонування роботи печінки при вірусних гепатитах, гепатозах, цирозах та інших гепатотоксичних станах у хворих різного віку, ми вирішили включити аргінін-бетаїновий засіб в якості гепатопротектора до складу комплексної терапії ХГВ в ремісії ЛБЛ [26].

В ході дослідження діти були розділені на дві репрезентативні групи. Групу порівняння (група А) склали 18 дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ, які знаходились на диспансерному спостереженні і отримували базисну терапію згідно затверджених протоколів (фермент, сорбент, гепатопротектор). До основної групи (група Б) увійшли 23 пацієнти з ХГВ в ремісії ЛБЛ, які окрім базисної терапії, отримували аргінін-бетаїновий засіб у вигляді «Бетаргіну».

Даний засіб застосовували у вигляді саше або скляного контейнеру. Дозування здійснювали згідно інструкції. Дітям старше 3 років засіб застосовували по 1 саше (або 1 скляному контейнеру) розведеному у 1/2 склянці питної води (100 ml) 3 рази на добу після їжі. Курс лікування тривав 2 місяці.

Визначення ефективності застосування «аргінін-бетаїнового» комплексу у хворих з ХГВ на тлі ЛБЛ в стадії ремісії проводили за такими критеріями: динамікою клінічних симптомів та синдромів; оцінкою на початку та через 2 місяці лікування основних лабораторних показників (заг. білірубину, прямого, непрямого білірубину, АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, гамаглутаматтрансферази), а також показників ліпідограми та плазмового рівня остеопонтину. Досліджувальні групи за віком, статтю та важкістю стану були репрезентативні.

При застосуванні базисної терапії з додаванням аргінін-бетаїнового засобу досягнуто позитивної динаміки клінічного перебігу ХГВ в ремісії ЛБЛ, зокрема зменшилась частота проявів астеновегетативного та диспепсичного синдромів. Лише у незначній кількості обстежених даної групи (13%) мала місце гепатомегалія, спленомегалія відповідно у 17,3%, при цьому взагалі хворі не скаржились на болі в животі.

Клінічну ефективність підтверджували також і лабораторні показники. Так нормалізувались показники цитолізу, АЛТ та АСТ стали в межах норми. На початку лікування рівень ЛФ був 232,0 [193,0-282,0] мкмоль/год/л, після лікування став 165,0 [117,0-208,0] мкмоль/год/л відповідно ($p < 0,05$). Проведений детальний аналіз ліпідного спектру крові у дітей хворих на ХГВ в ремісії ЛБЛ показав, що у обстежених дітей, які в комплексній терапії отримували аргінін-бетаїновий засіб покращувалась детоксикаційна функція печінки, нормалізувались показники ліпідного обміну: спостерігалась тенденція до зниження рівнів холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів та підвищення ЛПВЩ.

Подібні результати отримані іншими вітчизняними авторами [69]. У 50%

дітей віком 7-15 років з неалкогольною жировою хворобою печінки після трьох місяців лікування аргінін-бетаїновим засобом (в дозі 1 саше 2р на добу) зафіксоване суттєве зниження проявів астеновегетативного та диспептичного синдромів, виявлено стійку тенденцію до нормалізації артеріального тиску та стабілізації ваги, зниженню активності цитолітичних ферментів (АЛТ, АСТ) та проявів дизліпідемії, зменшення частоти виявлення гепатомегалії у 2,5 рази, в порівнянні з початком лікування. Крім того, отримані нами дані співпадають з роботами Березенко В.С та співав. [48], де у дітей з стеатозом печінки та неалкогольним стеатогепатитом завдяки застосуванню аргінін-бетаїнового засобу зменшився ступінь жирової інфільтрації печінки, гепатомегалія, біль та відчуття важкості в правому підребер'ї.

Слід відмітити, що у досліджуваних нами хворих через 2 місяця після завершення лікування рівень плазмового ОПН суттєво знижувався, але у дітей, що отримували в комплексному лікуванні аргінін-бетаїновий засіб, цей показник був достовірно нижче 104,92 [73,2-146,25] нг/мл, ніж у дітей групи А – 178,15 [124,6-389,2] нг/мл ($p < 0,05$).

Отже, усе вищевказане свідчить про достатньо високу ефективність застосування аргінін-бетаїнового засобу в складі комплексної терапії дітей, хворих на ХГВ в ремісії ЛБЛ, що може бути підставою рекомендувати даний засіб для оптимізації вже існуючих протоколів лікування даної групи хворих.

ВИСНОВКИ

1. Хронічний вірусний гепатит В є однією з важливих проблем сучасної інфектології, на даний час у світі нараховується понад 257 млн осіб з даною патологією. Незважаючи на розроблену вакцинопрофілактику, захворюваність на ХГВ залишається на високому рівні та характеризується високим ризиком розвитку ускладнень з можливістю трансформації у цироз печінки або гепатоцелюлярну карциному. На перебіг ХГВ суттєвий вплив може чинити коморбідна патологія. Особливе значення набуває проблема ХГВ у дітей із онкогематологічними захворюваннями. На сьогодні відсутні дані офіційної статистики щодо поширеності ХГВ серед даного контингенту хворих, недостатньо вивчені особливості клініко-біохімічних змін, залишаються труднощі діагностики ступеня фіброзу печінки, відсутні єдині підходи до патогенетичного лікування, спрямованого на зменшення темпів прогресування фіброзу печінки.

2. У всіх дітей ХГВ в ремісії ЛБЛ характеризувався первинно-хронічним перебігом без жовтяниці, переважанням дикого штаму вірусу (97,5%), домінуванням імуноактивної фази (58,5%) з обтяженим преморбідним фоном (78,1%). Мозаїчність клінічної симптоматики асоціювалась з вираженим астено-вегетативним синдромом, зокрема підвищеною втомлюваністю (31,7%), диспептичним синдромом у вигляді відсутності апетиту (58,5%), метеоризму (34,1%), нестійкого стільця (36,6%), больовим синдромом у правому підребер'ї (26,8%), гепатомегалією (43,9%) ($p < 0,05$).

3. Основні маркери холестазу у хворих основної групи, такі як загальний і прямий білірубін, лужна фосфатаза були достовірно вищі, порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Рівень АЛТ перевищував в 3 рази аналогічний показник у хворих з ХГВ і в 5 разів у здорових дітей, тоді як рівень АСТ – в 1,5 та 1,8 разів відповідно ($p < 0,05$). У більшості хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ було достовірне підвищення ферментів АЛТ (78%) та АСТ (61%) проти

40% та 33,3% відповідно групи порівняння ($p < 0,05$). При низькому вірусному навантаженні рівень АЛТ в 3,6 разів перевищував аналогічний показник у дітей групи порівняння, при високому вірусному навантаженні – у 2 рази відповідно. У всіх досліджуваних хворих спостерігалось достовірне підвищення значень ХС, ТГ, ЛПНЩ та зниження рівнів ЛПВЩ, на відміну від групи контролю ($p < 0,05$). При цьому високе вірусне навантаження асоціювалось з достовірно нижчими значеннями ЛПВЩ та вищими ЛПНЩ, відносно показників у здорових дітей ($p < 0,05$).

4. У хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ вміст остепонтину плазми крові був у 2 рази вищий, ніж у хворих з ХГВ, та у 2,6 рази, ніж у здорових дітей ($p < 0,05$). У хворих основної групи найвище значення ОПН реєструвалось в молодшій віковій групі (3-6 років) – 472,52 [185,18-500,0] нг/мл, на відміну від дітей старшого віку (9-17 років) 218,74 [196,8-258,3] нг/мл ($p < 0,05$). Разом з тим при мінімальній активності запального процесу показники ОПН були в 2 рази вищі, на відміну від пацієнтів з ХГВ ($p < 0,05$). Незалежно від вірусного навантаження, хворі основної групи мали суттєво вищі рівні плазмового ОПН, ніж діти групи порівняння та групи контролю ($p < 0,05$).

5. У 68,3% дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ спостерігався фіброз F1-F3, тоді як у 43,3% хворих з ХГВ – F1-F2. Вираженість фіброзу асоціювалась з достовірно вищими значеннями ОПН. Найвищі рівні ОПН в плазмі крові мали хворі основної групи з фіброзом 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) ($p < 0,05$). Патологічний процес в печінці супроводжувався некрозапальною активністю (A1-A3) у 85,4% хворих основної групи і лише у 43,3% групи порівняння. З наростанням ступеня активності спостерігалось зростання рівня ОПН, при цьому суттєво вищі значення даного показника були у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ, ніж з ХГВ ($p < 0,05$). Наростання фіброзу печінки асоціюється з достовірним підвищенням рівня ОПН у хворих основної групи ($R = 0,721$, $p < 0,0001$) і групи порівняння ($R = 0,769$, $p < 0,0001$). Подібна позитивна кореляція встановлена між концентрацією ОПН і активністю некрозапального

процесу ($R = 0,632 - 0,551$, $p < 0,001$ відповідно).

6. У дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ застосування аргінін-бетаїнового засобу в комплексному лікуванні має антифібротичний ефект, що підтверджується зменшенням ($p < 0,05$) рівня ОПН плазми крові до $104,92 [73,2-146,25]$ проти $178,15 [124,6-389,2]$ нг/мл групи порівняння. Цей ефект поєднується зі значним зниженням ознак цитолітичного синдрому (на момент завершення курсу лікування активність АЛТ у хворих основної групи виявилася в 1,6 разів нижче ($p < 0,05$), ніж в групі порівняння), а також зниженням проявів холестазу та дизліпідемії. Досягнуті біохімічні ефекти лікування сприяли регресу основних клінічних симптомів захворювання за рахунок зменшення ($p < 0,05$) частоти проявів астено-вегетативного (8,6% проти 33,3% групи порівняння), диспептичного (13,1% проти 38,8%), больового (4,3% проти 11,1%) синдромів та гепатомегалії (13,1% проти 38,8%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В практичній діяльності лікарів інфекціоністів та гастроентерологів слід враховувати можливість ранньої діагностики фібротичних змін в печінці шляхом визначення плазмового рівня остеопонтину. Висока чутливість (92%) та специфічність (68%) даного показника дозволяє вважати його раннім неінвазивним маркером фібротичних змін в печінці. У дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ межовий рівень остеопонтину 248,20 нг/мл свідчить про наявність фіброзу печінки (\geq F1).

2. З метою підвищення ефективності патогенетичної терапії та досягнення її антифібротичного ефекту у хворих з хронічним гепатитом В в ремісії лімфобластного лейкозу старше 3 років доцільно до комплексного лікування включати аргінін-бетаїновий засіб в дозі по 1 саше або 1 скляному контейнеру, розведеному в 1/2 склянці питної води (100 мл) 3 рази на добу після їжі, курсом лікування впродовж 2 місяців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В. Клиническая гепатология. 2005. № 1(2). С. 21–29.
2. Абдурахманов Д.Т. Противовирусная терапия и регресс фиброза при хроническом гепатите В. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2010. Т. 20. № 1. С. 14–20.
3. Абдурахманов Д.Т., Русских А.В. Внепеченочные проявления гепатита хронической HBV-инфекции. Клиническая фармакология 2003. № 12(1). С. 18–22.
4. Анастасий И.А. Неинвазивные методы оценки фиброза печени. Новости медицины и фармации. Инфекционные болезни, гепатология. 2009. №281. С. 5–14.
5. Аутоиммунная реактивность у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С / Толкачева Н.И. и др. Медицинский альманах. 2010. №2 (11) С. 103–105.
6. Березенко В.С. Клініко-патогенетичні особливості фіброгенезу печінки при хронічних гепатитах у дітей та шляхи його медикаментозної корекції : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: 14.01.10. Київ, 2007. 37 с.
7. Березенко В. С., Царьова О. В. Характеристика фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом с за окремими прямими та непрямими маркерами. Вісник морфології. 2016. Т. 22. № 1. С. 113–117.
8. Бойко Я.Є. Клініко-імунологічна характеристика дітей з гострою лімфобластною лейкемією та хронічним гепатитом В та С. Онкологія. 2000. Т.2. № 1–2. С. 80–82.
9. Бойко Я.Є. Особливості пошкодження печінки у дітей з гострою лімфобластною лейкемією в процесі протокольної терапії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.31. Київ, 2001. 16 стр.
10. Болезни печени и желчевыводящих путей / под ред. В.Т. Ивашкина.

Москва : Издательский дом «М-Вести», 2002. Гл.4.1. С. 416.

11. Буеверова Е.Л., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Атерогенная дислипидемия. Российские медицинские вести. 2008. Том XIII. №1. С. 17–23.

12. Булиева Н.Б. Особенности вирусных гепатитов у больных гемобластозами. Мир науки, культуры, образования. 2012. №1 (32). С. 260–264.

13. Булыгин В.Г. Параметры липидного спектра в клетках печени и лимфоцитах периферической крови у детей, больных хроническим вирусным гепатитом В. РЖГГК. 2011. №3. С. 24–27.

14. Вирусные гепатиты В и С у детей с онкогематологической патологией / Крамарев С.А. и др. Актуальная инфектология. 2016. № 1(10). С. 53–58.

15. Висоцька О.І., Голубовська О.А. Актуальні питання протидії поширенню соціально-небезпечних гемоконтактних вірусних інфекцій в сучасній системі громадського здоров'я України: роль первинної медичної допомоги. Україна. Здоров'я нації. 2018. № 3 (50). С. 11–16.

16. Вірусний гепатит В у дітей. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги. Київ, 2016. 44 стр.

17. Господарський І.Я., Грушко В.В., Волинець К.В. Можливості і проблеми застосування гепатопротекторів у хворих на хронічний гепатит С після завершення противірусної терапії. Сучасна гастроентерологія. 2015. № 2(82). С. 57–60.

18. Денисова М.Ф., Музыка Н.М. Порівняльна клініко-параклінічна характеристика дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С. Child's Health. 2008. № 5 (14).

19. Денисова М.Ф., Чернега Н.Ф., Музыка Н.Н. Бетаргин в комплексном лечении ацетонемического синдрома у детей. Современная педиатрия. 2014. №8 (64). С.1–6.

20. Деякі маркери регенерації печінки в дітей раннього віку з уродженим і хронічним гепатитом / Шадрін О.Г. та співав. Здоров'я ребенка.

2014. № 5. С.7–12.

21. Диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов В, С и Д у детей / Баранов А.А. и др. Вопросы современной педиатрии. 2004. Т.3. №6. С. 35–38.

22. Дудник В.М., Мороз Л.В., Медражевская Я.А. Нарушение липидного обмена у детей при хроническом гепатите С. Международный медицинский журнал. 2009. № 1. С. 118–122.

23. Діагностика та лікування хронічного гепатиту у дітей, хворих на злоякісні новоутворення / Желудкова О.Г. і співавт. Педіатрія. 2003. № 4. С. 42–45.

24. Естественное течение хронической ВГВ-инфекции / Оскирко А.Н., Ключарева А.А., Зинович Я.И., Калюта В.К. Клиническая инфектология и паразитология. 2012. №1 (01). С. 79–92.

25. Ефективність комбінованого гепатопротектора Форслів у лікуванні хронічних дифузних захворювань печінки / Степанов Ю.М. та ін. Гастроентерологія. 2014. №4 (54). С. 64–72.

26. Застосування «Бетаргіну» в комплексному лікуванні дітей з хронічним гепатитом В на тлі гострого лімфобластного лейкозу / Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О. Вісник морфології. 2017. Т. 23, №2. С. 342–347.

27. К вопросу о клиническом применении неинвазивной диагностики фиброза печени при хроническом гепатите В / Павлов Ч.С. и др. РЖГГК. 2016. № 2. С. 19–23.

28. Клініко-параклінічні особливості перебігу гепатитів В і С у дітей раннього віку з перинатальним інфікуванням / Шадрін О.Г. та ін. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014. Т.IV. № 2 (12). С. 96–100.

29. Колесникова Е.В. Современный пациент с заболеванием печени и патологией сердечно-сосудистой системы: какой выбор сделать? Сучасна гастроентерологія. 2014. №2 (76). С. 20–29.

30. Колеснікова О.В., Потапенко А.В. Динаміка кардіометаболічних

показників на тлі комплексної терапії у хворих на субклінічний гіпотиреоз в поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки. Український журнал медицини, біології та спорту. 2016. №3 (5). С. 71–75.

31. Крючко Т.О., Несін І.М. Сучасні аспекти діагностики та терапії хронічного вірусного гепатиту при вірусній етіології у дітей. Дитячий лікар. 2012. № 8. С. 29–33.

32. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник под ред. В.В. Меньшикова. Москва, 1987. 368 с.

33. Лечение хронических гепатитов В и С у детей с онкогематологическими заболеваниями рекомбинантным интерфероном $\alpha 2b$ / Россина А.Л. и соавт. Детские инфекции. 2003. № 1. С. 27–28.

34. Мороз Л.В., Сінгх Ш. Особливості перебігу хронічного гепатиту В у дітей на тлі онкогематологічної патології. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю створення кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (Львів, 13.12.2016 р.). Львів, 2016. С. 146–147.

35. Музика Н.М. Порівняльна клініко-параклінічна характеристика хронічних вірусних гепатитів у дітей та удосконалення їх патогенетичної терапії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.10. Київ, 2006. 25 с.

36. Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О. Роль остеопонтину в розвитку фібротичних змін у печінці у дітей з хронічним вірусним гепатитом В. Biomedical and biosocial anthropology. 2017. №29. С. 154–160.

37. Неінвазивні методи діагностики фіброзу печінки / Сірчак Є.С. та ін. Ukrainian journal of surgery. 2012. 1 (16) С. 76–83.

38. Ніколаєнко В.Б. Вірусні гепатити у дітей: сучасні досягнення діагностики, лікування і профілактики. Український медичний часопис (online). 2017. <https://www.umj.com.ua/article/108877/virusni-gepatiti-u-ditej-suchasni-dosyagnennya-diaagnostiki-likuvannya-i-profilaktiki> (дата звернення: 25.05.2017).

39. Основные причины поражения печени при остром лимфобластном

лейкозе у детей / Высоцкая Т.А. и др. Педиатрия. 1999. №3. С. 34–38.

40. Охотнікова О.М., Усова О.І. Хронічні гепатити в практиці педіатра (частина 1). Дистанційне навчання. МЛ 2010. №2 (68). <http://www.health-medix.com/articles/misteztvo/2010-02-28/10OM OVPP>.

41. Павлов Ч.С. Фиброз печени с хроническим вирусным гепатитом В и С: автореф. дис. на соис. науч. степени д-ра мед. наук : 14.01.13. Москва, 2009. 49 с.

42. Павлов Ч.С. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. Т. 18. № 2. С. 43–52.

43. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Как оценить и снизить риск возникновения фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатита В и С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. Т.17. №.5. С. 16–24.

44. Плазмовий остеопонтін як біомаркер фіброзу печінки у дітей з хронічним гепатитом В / Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш, Сінгх О.О. Гепатологія. 2018. №1 (39). С. 12–20.

45. Особенности поражения печени у больных гемобластозами в отдаленном периоде клинко-гематологической ремиссии. Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы / Поспелова Т.И., Лосева М.И., Агеева Т.А., Солдатова Г.С. Информационный бюллетень. 2000. №2 (9). С.1–11.

46. Особливості перебігу хронічних гепатитів у дітей з онкогематологічними захворюваннями / Сторожук І.В., Дудник В.М., Шаламай М.О., Андрікевич І.І. Biomedical and Biosocial Antropology. 2014. №23. С. 210–212.

47. Пирогова И.Ю. Диагностика фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В и С и его клиническое значение: автореф. дис. на соис. науч. степени д-ра мед. наук : 14.01.04. Москва, 2012. 29 с.

48. Причини розвитку, діагностика та підходи до лікування стеатозу печінки та неалкогольного стеатогепатиту у дітей / Березенко В.С, Михайлюк

- Х.З., Дибба М.Б., Ткалик О.М. Современная педиатрия. 2014. №4 (60). С. 1–6.
49. Рейзис А.Р., Нурмухамедова Е.А. Клиническая онкогематология. ГЭОТАР. 2001. Гл.37. С. 539–553.
50. Рейзис А.Р. Принципы интерферонотерапии вирусных гепатитов у детей с онкогематологическими заболеваниями. Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2002. № 1. С. 48–50.
51. Рикало Н.А. Патогенетична характеристика імунного статусу при хронічних вірусних гепатитах В і С у дітей. Annals of Mechnikov Institute. 2015. С. 234–235.
52. Романова О.Н., Коломиец Н.Д., Гущина Л.М. Хронические вирусные гепатиты у детей со злокачественными новообразованиями. Клиническая инфектология. Паразитология. 2013. № 2 (5). С. 129–136.
53. Рябченко В.В., Чемич М.Д. Система цитокінів та поліморфізм генів при вірусних гепатитах (огляд літератури). Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2013. №1. С. 21–27.
54. Сергеева Т.А. Епідеміологія гепатиту В в Україні: офіційна статистика, реалії, проблеми, перспективи. Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. 2017. 5 (102). с. 9–20.
55. Соломенник А.О. Сложные липиды крови у больных хроническим гепатитом С. Экспериментальна та клінічна медицина. 2013. №3 (60). С. 99–104.
56. Спосіб прогнозування перебігу хронічного вірусного гепатиту С у дітей : пат. 107350 Україна : МПК G01N 33/48. № а 2012 12454; заявл. 14.03.2016 ; опубл. 25.05.2016, Бюл. №10.
57. Сравнительный анализ эффективности комбинированной и монотерапии хронических вирусных гепатитов у детей с онкогематологическими заболеваниями / Сигарева И.А. и др. Hematology. 2007.http://www.hematology.ru/bases/biological_immunotherapy/publication/003.htm.
58. Строкова Т.В. Нарушение липидного обмена у детей с

заболеваниями печени. Эффективная фармакотерапия. Гастро-энтерология. Спецвыпуск «Детская гастроэнтерология». 2016. № 16. С. 34–38.

59. Татарова Т.Б. Клинико-метаболические параллели обмена липидов при хроническом вирусном гепатите В у детей : автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. мед. наук : 14.00.09. Ставрополь, 1995. 17 с.

60. Тетерина Н.В. Патоморфологическое и клиническое исследование печени при лимфопролиферативных заболеваниях и острых лейкозах: дис. ...канд. мед наук : 14.00.09. Ставрополь, 2015. 136 с.

61. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до ТTV у детей. Москва : Новая волна, 2003. 432 с.

62. Функціональний стан печінки у дітей з лейкозом / Одинець Ю.В. та ін. Матеріали міжрегіональної науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, яка присвячена 45-річчю заснування спеціалізованої гематологічної допомоги дітям Слобожанщини «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 28.03.2013 р.). Харків, 2013. С. 104–111.

63. Харченко В.В. Вплив L-аргініну та бетаїну на структурно-функціональний стан еритроцитів, вміст ліпідів та гомоцистеїну в крові хворих на неалкогольний стеатогепатит. Сучасна гастроентерологія. 2016. №4 (90). С. 69–75.

64. Харченко Н.В., Анохіна Г.А., Харченко В.В. Печінкові та позапечінкові ефекти лікувального комплексу з L-аргініном та бетаїном у хворих із метаболічним синдромом. Сучасна гастроентерологія. 2015. №3 (83). С. 32–39.

65. Царьова О.В. Клініко-діагностичні критерії прогресування хронічних вірусних гепатитів В та С у дітей: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. Київ, 2017. 21 с.

66. Чернега Н.Ф. Сучасні підходи до діагностики і лікування вірусних гепатитів у дітей раннього віку. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2014. Вип. 2 (50). С.190–195.

67. Чернега Н.В., Денисова М.Ф. Динаміка якості життя у дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит В, під впливом оптимізованої терапії. Современная педиатрия. 2013. №5 (53). С. 156–161.

68. Особливості перебігу хронічних гепатитів у дітей раннього віку / Шадрін О.Г, Ковальчук А.А., Дюкарева С.В., Басараба Н.М. Дитячий лікар. 2013. №4 (25). С.46–49.

69. Эффективность гепатопротекторной терапии бетаин-аргининовым комплексом «Бетаргин» при применении у детей с неалкогольной жировой болезнью печени / Абатуров А.Е., Крючко Т.А., Кривуша Е.Л., Пода О.А. Современная педиатрия. 2018. №3 (91). С. 1-9.

70. Abbas Z., Siddiqui A.R. Management of hepatitis B in developing countries. World Journal of Hepatology. 2011. № 3 (12). С. 292–299.

«Дослідження біоптатів печінки в цю фазу вказують на значні запально-некротичні зміни, розвиток фіброзу та цирозу печінки».

71. Abeer M.N., Hala I.M. Hussien, Heba F.P. Clinical Utility of Plasma Osteopontin in HCV-Related Chronic Liver Disease Patients. Medical journal of Cairo University. 2011. Vol. 79. № 1. P. 233–236.

72. Agbecha A., Usoro C.A. , Etukudo M.H. Serum lipids in chronic viral hepatitis B patients in Makurdi. Original article. Nigeria, 2017. Vol.4. Issue 2. P. 81–86.

73. Albanis E., Friedman S.L. Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy. Clin. Liver Dis. 2001. Vol. 5. P. 315–334.

74. Association of circulating osteopontin levels with clinical outcomes in postoperative biliary atresia / Honsawek S. et al. Pediatric Surgery International. J. 2011. Vol. 27 (3). P. 283–288.

75. Bhattacharya P.K., Tomke R.D., Saikia H. Lipid profile in acute viral hepatitis: A study from north eastern India. International Journal of Biomedical and Advance Research. 2016. № 7(8). P. 379–382.

76. Birth order and risk of hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: a case-control study in The Gambia / Shimakawa Y. et al. Liver Int.

2015. Vol. 35 (10). P. 2318–2326.

77. Chronic hepatitis B in children with or without malignancies: A 13-year follow-up / Usta M., Urgancı N., Yıldırım Z.Y., Vural S.D. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(7): 2073-2079.

78. Clinical Utility of Plasma Glypican-3 and Osteopontin as Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma / Lee H.J. et al. *Gut and Liver.* 2014. Vol.8. P. 177–185.

79. Comparison of treatments of chronic hepatitis B in children with lamivudine and alpha-interferon combination and alpha-interferon alone / Dikici B. et al. *Pediatr Int.* 2002. Vol. 44. P. 517–521.

80. Current therapeutic approaches in childhood chronic hepatitis B infection: a multicenter study / Dikici B. et al. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004. Vol. 19. P. 127–133.

81. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: A 20-year follow-up study / Chang M.H. et al. *J Natl Cancer Inst.* 2009. Vol. 101. P. 1348–1355.

82. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2012. № 30 (2). doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.

83. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatology.* 2017.

84. Elevated plasma osteopontin levels in patients with hepatocellular carcinoma / Kim J. et al. *American Journal of Gastroenterology.* 2006. Vol. 101. P. 2051–2059.

85. Elevated Serum Levels of Osteopontin in HCV-Associated Lymphoproliferative Disorders / Libra M. et al. *Cancer Biol Ther.* 2005. Vol. 4 (11). P. 1192–1194.

86. Effects and regulation of osteopontin in rat hepatic stellate cells / Lee S.H. et al. *Biochem. Pharmacol.* 2004. Vol. 68 (12). P. 2367–2378.

87. Features of clinical course of chronic hepatitis in children with oncological diseases / Nezgoda I.I., Moroz L.V., Singh S., Singh O.O. *Journal of Education, Health and Sport.* 2017. №7 (4). P. 880–896.

88. Fiorino S., Bacchi-Reggiani L., de Biase D. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015. Vol. 7. Issue 21(45). P. 12896-953.
89. Global Hepatitis Report. World Health Organization. Geneva, 2017. 67p.
90. Golubovska O. Local situation in Ukraine. 3rd Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV. *Reviews in Anviral therapy & Infectious Diseases (Ljubljana, Slovenia, 27-28.09.2017).* Ljubljana, 2017.
91. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. World Health Organization. Geneva, 2015.
92. Helmy A.S., Shereen A.S., Heba M.A. Plasma osteopontin as a biomarker test in predicting liver fibrosis in Genotype 4 Chronic Hepatitis C infected patients. *International Journal of Microbiology and Immunology Research.* 2015. Vol. 3(3). P. 036-044.
93. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. *Weekly Epidemiological Record,* 2017. № 27. P. 369-392.
94. *Hepatology. A clinical textbook. 7th Edition 2016 / Mauss S. et al.* Hamburg : Medizin Fokus Verlag. 2016. 709 p.
95. Hind I. Fallatah. Noninvasive Biomarkers of liver fibrosis: an overview. *Advances in Hepatology.* 2014. Vol. 5. 15p.
96. Histological evidence of altered distribution of osteocytes and bone matrix synthesis in klotho-deficient mice / Suzuki H. et al *Arch Histol Cytol.* 2005. Vol. 68 (5). P. 371-381.
97. Hyung J.Y., Lok A. Suk-Fong. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005. *AASLD.* 2006. <https://doi.org/10.1002/hep.20956>.
98. Identification of Osteopontin as a novel marker for early hepatocellular carcinoma / Shang S. et al. *Hepatology.* 2012. Vol. 55. № 2. P. 483–490.
99. Is Osteopontin a Friend or Foe of Cell Apoptosis in Inflammatory

Gastrointestinal and Liver Diseases? / Iida T., Wagatsuma K., Hirayama D., Nakase H. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 19 (1) 7. P. 1–15. Doi: 10.3390/ijms19010007.

100. Jonas M.M., Lok Anna.S.F. Antiviral Therapy in Management of Chronic Hepatitis B Viral Infection in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology*. 2016. Vol. 63. P. 307–318.

101. Kelleher T.B., Afdhal N. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Clin. Liver Diseases*. 2005. Vol. 9, № 4. P. 667–683.

102. Komatsu H., Inui A., Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment. *Annals of translational medicine*. 2017. Vol. 5 (3) 37. P. 1–13.

103. Law M.F., Ho R., Cheung C.K. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. *World J Gastroenterol*. 2016. Vol. 22 (28). P. 6484–500. DOI: 10.3748/wjg.v22.i28.6484.

104. Lipid profiles and hepatitis C viral markers in HCV-infected Thalassemic patients / Seyed-Moayed Alavian et al. *Gut Liver*. 2011. Vol. 5 (3). P. 348–355.

105. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology*. 2009. Vol. 50. P. 661–662.

106. MacLachlan J.H, Cowie B.C. Hepatitis B Virus Epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015. Vol. 5 (5): a021410. DOI: 10.1101/cshperspect.a021410.

107. Management of chronic hepatitis B in childhood. — ESPGHAN clinical practice guidelines / Sokal E.M. et al. *J. Hepatol*. 2013. № 59 (4). P. 814–829. DOI:10.1016/j.jhep.2013.05.016.

108. McMahon B.J. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009. P. S45–55.

109. Mieli-Vergani G., Vergani D. Treatment of hepatitis B virus in children: why, whom, how? *Indian Journal of Gastroenterology*. 2006. Vol. 25. P. 121–124.

110. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of

hepatitis C infection in infants, children, and adolescents / Mack C.L. et al. *J. Pediatr Gastroenterol. Nutr.* 2012. № 54 (6). P. 838–55. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318258328d.

111. New diagnostic markers for the degree of liver fibrosis in children with chronic viral hepatitis / Nezgoda I.I., Moroz L.V., Singh S., Singh O.O. *Journal of Education, Health and Sport.* 2017. Vol.7 (6). P. 1040–1055.

112. Nezgoda I., Singh S., Singh O. Clinical features of chronic hepatitis B and C in children. 3rd Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV. *Reviews in Anviral therapy & Infectious Diseases 2017_9* (Ljubljana, Slovenia, 27-28.09.2017). Ljubljana, 2017. P. 20.

113. Nezgoda I., Singh S., Singh O. Results of pegylated interferon alfa-2b treatment in children with chronic hepatitis C. 15th edition of the European Meeting on HIV & Hepatitis – Treatment Strategies & Anviral Drug Resistance. *Reviews in Anviral therapy & Infectious Diseases 2017_4* (Rome, Italy, 7-9.06.2017). Rome, 2017. P. 85.

114. Nguyen D., Talwalkar J.A. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology.* 2011. P. 2107–2110.

115. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement: a prospective multicentre study in patients with chronic hepatitis C / Ziol M. et al. *Hepatology.* 2005. Vol. 41. № 1. P. 48-54.

116. Noninvasive serum fibrosis markers for screening and staging chronic hepatitis C virus patients in a large US cohort / Holmberg S.D. et al. *Clin Infect Dis.* 2013. Vol. 57(2). P. 240-246.

117. Osteopontin and Latent-TGF β Binding-Protein 2 as potential diagnostic markers for HBV-related Hepatocellular Carcinoma / Nogueira da Costa A. et al. *International Journal of Cancer.* 2015. Vol. 136 (1). P.172–181.

118. Osteopontin is induced by hedgehog pathway activation and promotes fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis / Syn W.K. et. al. *Hepatology.* 2011. Vol. 53. P. 106–115.

119. Osteopontin: its potential role in cancer of children and young adults /

Karpinsky G. et al. *Biomark Med.* 2017. Vol. 11 (4). P. 389–402.

120. Plasma osteopontin concentration correlates with the severity of hepatic fibrosis and inflammation in HCV-infected subjects / Huang W. et al. *Clin Chim Acta.* 2010. Vol. 411 (9-10). P. 675-678.

121. Plasma osteopontin level as a diagnostic marker of hepatocellular carcinoma in patients with radiological evidence of focal hepatic lesions / Khalil A. et al. *Tumori.* 2013. Vol. 99 (1). P. 100-107.

122. Q. Ashton Acton. *Liver Fibrosis: New Insights for the Healthcare Professional: 2013 Edition.* Scholarly Editions. 2013. 95p.

123. Ramaiah S.K., Rittling S. Pathophysiological Role of Osteopontin in Hepatic Inflammation, Toxicity, and Cancer. *Toxicological Sciences.* 2008. Vol. 103 (1). P. 4–13.

124. Role of Osteopontin in Liver Diseases / Wen Y., Jeong S., Xia Q., Kong X. *Int J Biol Sci.* 2016. Vol. 12(9). P. 1121-1128.

125. Samiullah S., Bikharam D., Musarat K. Validity of Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio index as predictor of early viral response in patients with hepatitis C treated by interferon-based therapy. Original Article. *Journal of Pakistanian Medical Assotiation.* 2012. Vol. 62. №10. p. 1008–1011.

126. Samy A.H., Saleh S.A., Abdella H.M. Plasma osteopontin as a biomarker test in predicting liver fibrosis in Genotype 4 Chronic Hepatitis C infected patients. *International Journal of Microbiology and Immunology Research.* 2015. Vol. 3(3). P. 036–044.

127. Sase S.P., Ganu J.V., Nagane N. Osteopontin: a novel protein molecule. *Indian Medical Gazette.* 2012. P. 62–66.

128. Serum osteopontin predicts degree of hepatic fibrosis and serves as a biomarker in patients with hepatitis C virus infection / Matsue Y. et al. *PLOS ONE.* 2015. DOI:10.1371/journal.pone. 0118744.

129. Talat M.A., ElSaid H.H. The role of osteopontin in children with systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol.* 2015. Vol. 13 (2). P. 65-71.

130. The impact of hepatitis viruses on chronic lymphoproliferative disorders--preliminary results / Vladareanu A.M. et al. *J Med Life*. 2010. Vol. 3(3). P. 320-329.
131. The Osteopontin Level in Liver, Adipose Tissue and Serum Is Correlated with Fibrosis in Patients with Alcoholic Liver Disease / Patouraux S. et al. *PLoS ONE*, 2012. Vol.7 (4). P. 35612.
132. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in United States patient selection and therapeutic options / Jonas M.M. et al. *Hepatology*. 2010. P. 1–14.
133. Trépo C., Chan H.L., Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014. Vol. 384 (9959). P. 2053–2063.
134. Wai-SunWong V., Janssen Harry L.A. Can we use HCC risk scores to individualize surveillance in chronic hepatitis B infection? / *Journal of Hepatology*. 2015. Vol. 63, Issue 3. P. 722-732.
135. Weber G.F., Lett G.S., Haubein N.C. Categorical meta-analysis of osteopontin as a clinincal cancer marker. *Oncology Reports* 25. 2011. P. 433-441.
136. Weber G.F. The cancer biomarker osteopontin: combination with other markers. *Cancer Genomics Proteomics*. 2011. Vol.8. P. 263–288.
137. Weber G.F. The metastasis gene OPN: A candidate target for cancer therapy. *Biochem. Biophys. Acta*. 2001. Vol. 1552. P. 61-85.
138. Wirth S. Treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents. *Hot Topucs Viral Hep*. 2010. Vol. 6. № 19. P. 19-23.
139. Wiśniewska-Ligier M., Konopka A., Woźniakowska-Gęsicka T. Lipid and carbohydrate parameters in children with chronic hepatitis C. *Advances in Medical Science*. 2011. Vol. 56(2). P. 180-185.
140. Yazici O., Sendur M.A.N., Aksoy S. Hepatitis C virus reactivation in cancer patients in the era of targeted therapies. *World J. Gastroenterol*. 2014. № 20 (22). P. 6716-6724. DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6716.

ДОДАТОК А

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова
Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня

КАРТА

хворого на хронічний вірусний гепатит В

ПІП _____

Вік _____, стать _____

Адреса _____

Діагноз

Основний _____

Супутній _____

	Дата	
Маркери		
HBsAg		
HBeAg		
ПЛР (кільк.)		
antiHBe		
antiHBc IgG		
ФіброТест, АктіТест		
Маса тіла		
Зріст		
УЗД печінки:		
N		
+0,5		
+1,5		
+2,0		
Селезінка:		
+0,5		
+1,0		

Дата взяття на дисп. облік		Тривалість ремісії по ЛБЛ	
По яким критеріям поставлено гепатит		Тривалість HBV-інфекції	
Через який проміжок час від початку лікування виявилися маркери гепатиту		Яка програма лікування ЛБЛ, її тривалість	
Чи переривалося лікування ЛБЛ при підвищенні АЛТ, АСТ		Які препарати підтрим. терапії отримував	

Дата	АЛТ	АСТ	ГГТ	Заг. білірубін	Прямий білірубін	Непрям. білірубін		Лужна фосфатаза	Холес-терин	ЛПВЩ	ЛПНЩ	Триглі-цериди	Остеопонтін	
Дата	Ер.	Лейкоц.	Нв	Нейтроф.	Лімфоц.	Еоз.	Пал.	Моноц.	Тромбоц.	ШОЕ	Заг. білок	Альбумін	Фібриноген	Протромб. індекс

Дата				
Астеновегетативний синдром				
- Кволість				
- Підвищена стомлюваність				
- Сонливість				
- Дратівливість				
- Відсутність апетиту				
Диспептичний синдром				
- Блювота				
- Нудота після застосування їжі				
- Гіркота в роті				
- Метеоризм				
- Діарея				
- Нестійкий стілець				
- Біль в животі				
- Біль в правому підребер'ї після прийому їжі				
- Збільшена печінка, селезінка				
Імунозапальний синдром				
- Висипка				
- Артралгії				
- Лімфаденопатія				
- Сухість губ				
- Заїди				
Лікування				
- Бетаргін				
<i>Ферменти</i>				
- Креон				
- Мезим-форте				
<i>Пробіотики</i>				
- Біогайя				
- Лацидофіл				
<i>Гепатопротектори</i>				
- Галстена				

Анамнез життя	
Вагітність	
Пологи	
Вага при народженні	
Патологія вагітності, пологів	
Перенесені захворювання	
Чи були в родині родичі, хворі на онкопатологію?	
Чи були в родині хворі на гепатит?	
Супутня патологія	
Жовтяниця при народженні	
<u>Епіданамнез</u>	
- Трансфузії	
- Операції	
- Стоматологія	

ДОДАТОК Б

Список публікацій здобувача:

1. Застосування «Бетаргіну» в комплексному лікуванні дітей з хронічним гепатитом В на тлі гострого лімфобластного лейкозу / Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О. Вісник морфології. 2017. Т. 23. №2. С. 342–347.
2. New diagnostic markers for the degree of liver fibrosis in children with chronic viral hepatitis / Nezgoda I.I., Moroz L.V., Singh S., Singh O.O. Journal of Education, Health and Sport. 2017. № 7 (6). P. 1040–1055.
3. Роль остеопонтину в розвитку фібротичних змін у печінці у дітей з хронічним вірусним гепатитом В / Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О. Biomedical and biosocial anthropology. 2017. № 29. С. 154–160.
4. Features of clinical course of chronic hepatitis in children with oncological diseases / Nezgoda I.I., Moroz L.V., Singh S., Singh O.O. Journal of Education, Health and Sport. 2017. № 7 (4). P.880–896.
5. Плазмовий остеопонтін як біомаркер фіброзу печінки у дітей з хронічним гепатитом В / Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О. Гепатологія. 2018. № 1 (39). С. 12–20.
6. Мороз Л.В., Сінгх Ш. Особливості перебігу хронічного гепатиту В у дітей на тлі онкогематологічної патології. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю створення кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (Львів, 13.12.2016 р.). Львів, 2016. С. 146–147.
7. Nezgoda I., Singh S., Singh O. Results of pegylated interferon alfa-2b treatment in children with chronic hepatitis C. 15th edition of the European Meeting on HIV & Hepatitis – Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance. Reviews in Antiviral therapy & Infectious Diseases 2017_4 (Rome, Italy, 7-9.06.2017). Rome, 2017. P. 85.

8. Nezgoda I., Singh S., Singh O. Clinical features of chronic hepatitis B and C in children. ^{3rd} Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV. Reviews in Antiviral therapy & Infectious Diseases 2017_9 (Ljubljana, Slovenia, 27-28.09.2017). Ljubljana, 2017. P. 20.

ДОДАТОК В

Апробація результатів дослідження:

- IX з'їзд інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці», м. Тернопіль, 7-9 жовтня 2015 року;
- науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 60-річчю створення кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів, 12-13 травня 2016 року;
- Всеукраїнська науково-практична конференція «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги», м. Вінниця, 29-30 вересня 2016 року;
- науково-практична конференція «Актуальні питання дитячої гепатології», м. Київ, 17 травня 2017 року;
- 15-е щорічне Європейське зібрання з проблеми ВІЛ та гепатитів – Стратегії лікування та резистентність до противірусної терапії (15th edition of the European Meeting on HIV & Hepatitis – Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance), 7 - 9 червня 2017, м. Рим, Італія;
- 3-є щорічне зібрання з проблеми вірусних гепатитів та ВІЛ ко-інфекції у країнах Центральної та Східної Європи (3rd Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV), 27-28 вересня 2017 року, м. Любляна, Словенія;
- Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів «Епідеміологічні і клінічні ускладнення інфекційних та паразитарних хвороб у сучасних умовах», м. Житомир, 5-6 жовтня 2017 року;
- науково-практична конференція «Актуальні питання дитячих інфекційних хвороб», м. Вінниця, 25 жовтня 2017 року.

ДОДАТОК Г

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар Івано-Франківської
обласної клінічної інфекційної
лікарні

Оетяк Р.С.

14 03 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб визначення перебігу хронічного вірусного гепатиту В у дітей.
2. Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я та по-батькові авторів: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; кафедра дитячих інфекційних хвороб, д.мед.н., професор І.І. Незгода, здобувач кафедри Ш. Сінгх.
3. Джерело інформації: Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О. Сучасні маркери діагностики ступеня фіброзу печінки при хронічних гепатитах у дітей/ Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – 7(6):1040-1055.
4. Місце впровадження: Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня.
5. Термін впровадження: 2017 – 2018 рік.
6. Переважність впровадженої пропозиції: розроблений спосіб дозволяє прогнозувати перебіг хронічного вірусного гепатиту В у дітей.
7. Ефективність впровадження: Клінічна – розроблено алгоритм діагностичних заходів, який дозволяє без проведення пункційної біопсії у дітей з хронічним вірусним гепатитом В діагностувати виражений фіброз та визначитись з необхідністю призначення протівірусної терапії. Економічна – зменшення кількості хворих, які потребують проведення пункційної біопсії печінки, і відповідно, зменшення затрат на лікування.
8. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря з
медичної частини Андрусишин Л.І.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар
 КУ Житомирської обласної
 дитячої клінічної лікарні
 Довгополий Ю.Д.
 “ 8 ” 02 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб визначення фібротичних змін в печінці у дітей з хронічним вірусним гепатитом.
2. Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я та по-батькові авторів: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; кафедра дитячих інфекційних хвороб, д.мед.н., професор І.І. Незгода, здобувач кафедри Ш. Сінгх.
3. Джерело інформації: Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О. Роль остеопонтину в розвитку фібротичних змін у печінці у дітей з хронічним вірусним гепатитом В./ Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2017. – 29: с. 154 – 160.
4. Місце впровадження: Житомирська обласна клінічна дитяча лікарня.
5. Термін впровадження: 2017-2018 рік.
6. Переважність впровадженої пропозиції: розроблений спосіб дозволяє встановити стадію фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом В.
7. Ефективність впровадження: Клінічна – застосування неінвазивного метода визначення фіброза печінки у дітей, (остеопонтін в крові) дасть можливість визначити ступінь враження печінкової клітини та визначитись з необхідністю противірусної терапії. Економічна – зменшення кількості дітей, які потребують проведення пункційної біопсії печінки, зменшення кількості хворих з необґрунтованим призначенням противірусної терапії.
8. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальний за
 впровадження:

.....
 (підпис)

Обласний позаштатний
 дитячий інфекціоніст
 Марченко О.А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Вінницької обласної
дитячої клінічної лікарні

Паненко В.В.

« 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Новий неінвазивний метод визначення ступеня фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом В.

2. Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я та по-батькові авторів: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; кафедра дитячих інфекційних хвороб, д.мед.н., професор, І.І. Незгода, здобувач кафедри Ш. Сінгх.

3. Джерело інформації: Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О. Плазмовий остеопонтін як біомаркер фіброзу печінки у дітей з хронічним гепатитом В / Гепатологія. – 2018. – № 1. – с. 12-20.

4. Місце впровадження: Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня.

5. Термін впровадження: 2018 рік.

6. Переважність впровадженої пропозиції: розроблений спосіб дозволяє визначити ступінь фібротичних змін в печінці у дітей з хронічним вірусним гепатитом В.

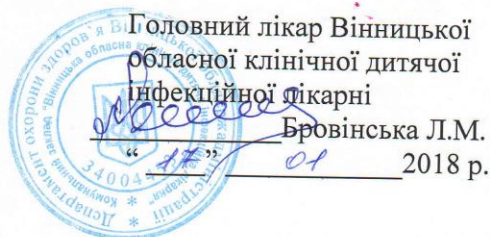
7. Ефективність впровадження: Клінічна – застосування неінвазивного діагностичного методу (визначення остеопонтину плазми крові) дозволяє без проведення пункційної біопсії печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом В діагностувати виражений фіброз та визначитись з необхідністю призначення протівірусної терапії. Економічна – зменшення кількості хворих, які потребують проведення пункційної біопсії печінки, і відповідно, зменшення затрат на лікування.

8. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальний за впровадження:
відділенням Калінчук О.О.

Завідуючий гематологічним

ЗАТВЕРДЖУЮ



Головний лікар Вінницької
обласної клінічної дитячої
інфекційної лікарні
Бровінська Л.М.
2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб визначення ступеня фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом В.
2. Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я та по-батькові авторів: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; кафедра дитячих інфекційних хвороб, д.мед.н., професор І.І. Незгода, здобувач кафедри Ш. Сінгх.
3. Джерело інформації: Nezgoda I. I., Moroz L. V., Singh S., Singh O. O. New diagnostic markers for the degree of liver fibrosis in children with chronic viral hepatitis / Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – 7(6):1040-1055.
4. Місце впровадження: Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня.
5. Термін впровадження: 2017 – 2018 рік.
6. Переважність впровадженої пропозиції: розроблений спосіб дозволяє встановити стадію фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом В у дітей.
7. Ефективність впровадження: Клінічна – розроблено алгоритм діагностичних заходів, який дозволяє без проведення пункційної біопсії у дітей з хронічним вірусним гепатитом В діагностувати виражений фіброз та визначитись з необхідністю призначення противірусної терапії. Економічна – зменшення кількості хворих, які потребують проведення пункційної біопсії печінки, і відповідно, зменшення затрат на лікування.
8. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач боксовим відділенням
Колеснік А.М.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар Хмельницької
міської інфекційної лікарні

Піддубна О.В.

“ 26 ” _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб удосконалення патогенетичної терапії хронічними гепатитами у дітей.
2. Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я та по-батькові авторів: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; кафедра дитячих інфекційних хвороб, д.мед.н., професор І.І. Незгода, здобувач кафедри Ш. Сінгх.
3. Джерело інформації: Джерело інформації: Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О. Застосування «Бетаргіну» в комплексному лікуванні дітей з хронічним гепатитом В на тлі гострого лімфобласного лейкоза / Вісник морфології. – 2017. – Т. 23 – № 2 – с.342 – 347.
4. Місце впровадження: Хмельницька міська інфекційна лікарня.
5. Термін впровадження: 2018 рік.
6. Переважність впровадженої пропозиції: удосконалений спосіб лікування дасть можливість зменшити тривалість клінічної симптоматики захворювання. Зменшить термін перебування в стаціонарі.
7. Ефективність впровадження: Клінічна: запроваджена схема лікування дасть можливість зменшити ознаки астеновегетативного та диспепсичного синдромів, а також покращити лабораторні показники. Економічна: зменшення терміну перебування хворих в стаціонарі і відповідно, зменшення затрат на лікування.
8. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач інфекційним відділенням
Яруш Л.І.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
проф. Гумінський Ю.Й.



16 березня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: *Спосіб визначення ступеня фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом В.*
2. Найменування установи, що розробила впровадження: *Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; кафедра дитячих інфекційних хвороб, д.м.н., проф. Незгода І.І., здобувач кафедри Сінгх Ш.*
3. Джерело інформації: *Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О. Сучасні маркери діагностики ступеня фіброзу печінки при хронічних гепатитах у дітей/ Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – 7(6): 1040-1055.*
4. Де та коли впроваджено: *Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 2018 р.*
5. Ефективність впровадження: *Застосування наукового впровадження дає можливість покращити діагностику фіброзу печінки у дітей хворих на хронічні гепатити.*
6. Відображені в статті розробки показали, що ефективність даного впровадження відповідає всім належним критеріям.
7. Зауваження, пропозиції: *не має.*

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри дитячих
інфекційних хвороб ВНМУ
ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор Незгода І.І.