

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

ЧЕРНЕГА НАТАЛІЯ ФЕДОРІВНА

УДК 616.36-053/36-092-084-08

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРОБ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ
РАНЬОГО ВІКУ І ПРИНЦИПИ ЇХ ЛІКУВАННЯ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2015

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
Національної академії медичних наук України»

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор
Шадрін Олег Геннадійович,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН
України» (м. Київ), завідувач відділення проблем
харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Крамарьов Сергій Олександрович,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
(м. Київ), завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб

доктор медичних наук, професор
Крючко Тетяна Олександрівна,
Вищий державний навчальний заклад України «Українська
медична стоматологічна академія» (м. Полтава), завідувач
кафедри педіатрії №2

доктор медичних наук, професор
Белоусова Ольга Юріївна,
Харківська медична академія післядипломної освіти
(м. Харків), завідувач кафедри педіатричної
гастроентерології та нутріціології

Захист дисертації відбудеться « 02 » лютого 2016 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Автореферат розісланий « 30 » грудня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хвороби печінки у дітей раннього віку є одними із найменш вивчених та складних у дитячій гастроентерології у цілому світі, у тому числі й у високорозвинених країнах. В Україні відмічається тенденція до збільшення захворювань печінки у дітей, більшість яких є причиною інвалідизації та смертності людей різного віку (М. Ф. Денисова, 2009, С. О. Крамарьов, 2014). Важливе місце хвороби печінки займають і в структурі захворюваності дітей раннього віку. Значимість патології визначається як її широким етіологічним спектром, так і високою ймовірністю несприятливого розвитку процесу з формуванням цирозу печінки (О. Г. Шадрін, 2010, Т. О. Крючко, 2005, В. С. Березенко, 2008).

Серед педіатрів немає єдиного розуміння термінології вроджених і набутих уражень печінки в дітей, особливо першого року життя, не встановлена питома вага окремих нозологічних форм, клініко-параклінічні характеристики найбільш розповсюджених форм захворювання. Профілактика затяжного перебігу й формування фіброзу печінки залишаються головною проблемою наукових досліджень у галузі гепатології, але у дітей раннього віку ці аспекти патогенезу практично не вивчені. Дослідження обміну сполучної тканини, на думку багатьох науковців, дають можливість визначати ступінь її ураження, характер перебігу патології, що є актуальним не лише в терапії захворювань, а й прогнозуванні можливих ускладнень.

Ушкодження гепатоцитів пов'язують із дисбалансом синтезу про- та протизапальних цитокінів, зокрема туморнекротизуючого фактору альфа (TNF- α) та фактору росту гепатоцитів (HGF). Але роботи по вивченню рівня цитокінів у дітей раннього віку при ушкодженні печінки та їх участі в патогенезі неонатального холестазу практично відсутні. Наукові дослідження (О. М. Лук'янова, В. С. Березенко, 2006, W. Нао, О. Y. Wong, 2010) останніх десятиліть доводять регуляторну дію поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у механізмах продукції протизапальних цитокінів. У дорослих хворих виявлений зв'язок таких маркерів запалення, як TNF- α та HGF із порушенням ліпідного спектру крові при запальних ураженнях печінки. Вивчення стану жирнокислотного спектру крові та його аліментарна корекція дозволить підвищити ефективність лікувально-дієтичних заходів у дітей раннього віку з ураженням печінки.

Проведені дослідження (Y. Zhang et al., 2010, X. Liu et al., 2010) показали, що формування і прогресування патології печінки пов'язані зі змінами рівнів певних класів некодуєчих дволанцюгових молекул РНК (miRNAs). Доведена можливість вірусів змінювати їх експресію в печінці. Припускається, що вірусні ураження печінки мають специфічний профіль miRNAs, який може бути використаний у якості діагностичного біомаркеру, а, можливо, і як критерій ступеня ушкодження тканини печінки. Дослідження щодо визначення профілю miRNAs при захворюваннях печінки в дітей є перспективним предметом вивчення в гепатології, особливо в дітей раннього віку.

Наявні рекомендації з дієтичного харчування та медикаментозної корекції при гепатитах у дітей раннього віку досить дискутабельні й суперечливі. Невизначеними

є схеми терапії, тривалість профілактично-лікувальних курсів, результати впливу терапії на гастроінтестинальні та імунні реакції.

Вивчення сучасних клінічних особливостей перебігу хвороб печінки в ранньому дитинстві, патогенетичних аспектів формування затяжного перебігу цієї патології на основі поглибленого вивчення сполучно-тканевих маркерів, цитокінового статусу, жирно-кислотного спектру і циркулюючого профілю miRNAs визначили вибір напрямку, мети і завдання дослідження.

Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «ІПАГ НАМНУ» і є фрагментом теми: «Вивчити клініко-патогенетичні особливості метаболічних та інфекційних захворювань печінки у дітей раннього віку, розробити методи їх профілактики та лікування» (№ держреєстрації 01.11.U002053).

Метою роботи є підвищення ефективності діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього віку з хворобами печінки на підставі вивчення клінічного поліморфізму, обміну сполучно-тканевих маркерів, цитокінового статусу, жирнокислотного спектру крові, особливостей циркулюючого профілю miRNAs, розробки методів ранньої діагностики, диференційованих схем терапії та впровадження їх у практику охорони здоров'я.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз структури захворювань гепатобіліарної системи в дітей раннього віку та вивчити етіологічну структуру захворювань печінки дітей раннього віку за даними госпітальної статистики.
2. Вивчити особливості клініко-лабораторних проявів хвороб печінки в дітей раннього віку.
3. Дослідити функціональний стан біліарної системи в дітей раннього віку з захворюваннями печінки.
4. Вивчити клініко-параклінічні особливості перебігу вродженого гепатиту (ВГ) у грудному віці.
5. Визначити значимість різних методів обстеження при верифікації діагнозу захворювань печінки в дітей раннього віку та створити диференційно-діагностичний алгоритм обстеження хворих із метою ранньої їх діагностики.
6. Вивчити стан сполучної тканини за показниками колагенази, глікопротеїнів (ГП), глікозаміногліканів (ГАГ) у дітей із захворюваннями печінки в залежності від нозології.
7. Визначити особливості функціонального стану печінки за показниками цитокінового статусу.
8. Дослідити стан жирнокислотного спектру крові та його зв'язок із показниками цитокінового статусу в дітей із захворюваннями печінки.
9. Визначити особливості профілю miRNAs (miRNA-21-3p и miRNA-885-5p) у дітей раннього віку при захворюваннях печінки.
10. Обґрунтувати, розробити та оцінити ефективність комплексу лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього віку з ураженням печінки з урахуванням показників стану сполучної тканини, цитокінового статусу, жирнокислотного спектру сироватки крові.

Об'єкт дослідження: перебіг хвороб печінки в дітей раннього віку.

Предмет дослідження: клініко–параклінічні прояви, функціональний стан печінки, стан обміну сполучної тканини, цитокиновий статус, жирнокислотний спектр крові, рівень miRNAs у сироватці крові, динаміка показників у ході лікувальних заходів.

Методи дослідження: системного аналізу (системно-історичний, системно-структурний), епідеміологічний, клінічного спостереження, біохімічний, інструментальний, імунологічний, статистичний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів.

Представлено концепцію механізмів формування ВГ у ранньому дитячому віці, доповнено дані щодо етіології та патогенезу цієї патології.

Вперше на основі вивчення етіологічної структури захворювань печінки у дітей раннього віку за даними госпітальної статистики встановлено провідне місце ВГ цитомегаловірусної (CMV) етіології, який складає 58,0% у структурі гепатобіліарної патології. Визначені основні предиктори ризику розвитку ВГ, які можуть бути вирішальними при реалізації процесу ушкодження печінки у дітей першого року життя.

Встановлено, що ВГ у дітей грудного віку проявляються гепатомегалією (83,9%), диспепсичним (90,8%), абдомінальним (74,2%), холестатичним (81,6%) та інтоксикаційним (79,3%) синдромами. Характерною для ВГ є мінімально-низька (71,3%) активність запального процесу.

Новими є дані про роль порушень моторики біліарного тракту в патогенезі ВГ, що вказує на необхідність проведення діагностики стану моторної функції жовчного міхура та жовчовивідних шляхів та обґрунтовує включення в комплексну терапію препаратів холекінетичної дії.

Вперше встановлено характер змін показників метаболізму сполучної тканини (рівні білковозв'язаного гідроксипроліну (БГП) та вільного гідроксипроліну (ВГП), їх співвідношення та активності колагенази) в залежності від характеру перебігу запального процесу в печінці та доведена можливість використання цих показників для прогнозу перебігу ВГ у дітей раннього віку.

Вперше досліджено та описано характер змін рівнів miRNA-21-3p і miRNA-885-5p в сироватці крові в залежності від етіологічної причини ВГ: рівень miRNA-21-3p визначається найвищим у групі дітей HBV-етіології, що обґрунтовує можливість використання цього показника як діагностичного маркера ураження печінки при ВГ інфекційної етіології. Доведено, що рівень miRNA-885-5p має пряму позитивну залежність від рівня підвищення АЛТ.

Поглиблено існуючі уявлення про характер змін жирового обміну при гепатитах у вигляді перерозподілу вмісту фракцій жирних кислот у бік підвищення частки ненасичених жирних і зниження насичених, а також порушення балансу омега-6 та омега-3 ПНЖК за рахунок підвищення вмісту лінолевої та арахідонової кислот.

Отримано нові дані, що у дітей молодшого віку, які хворіють ВГ, відбуваються виражені зміни цитокинового профілю у вигляді підвищення продукції TNF- α і HGF, які свідчать про порушення регенеративної здатності гепатоцитів. Такі

зміни корелюють із порушеннями жирнокислотного спектру крові незалежно від тривалості процесу ушкодження печінки.

Патогенетично обґрунтовано й доведено ефективність нового методу лікування дітей з ВГ із включенням імуномодуляторів, антифібротичних, дезінтоксикаційних, пробіотичних та коригуючих порушення жирнокислотного спектру препаратів на тлі оптимізованої нутритивної підтримки.

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблений на підставі вивчення клініко-параклінічних особливостей захворювань печінки етапний алгоритм діагностики є доцільним для використання в практичній педіатрії, що буде сприяти підвищенню якості медичної допомоги дітям із ушкодженням печінки.

Запропоновано визначення співвідношення білковозв'язаний ГП/вільний ГП на тлі низької концентрації колагенази, що дозволяє використовувати цей показник як маркер затяжного перебігу запального процесу печінки в дітей раннього віку.

Визначення концентрації TNF- α і HGF у сироватці крові може бути використано в клінічній практиці в якості маркерів активності запального процесу, позитивна кореляційна залежність HGF і БГП визначає високу регенераторну активність печінки.

На підставі виявленого кореляційного зв'язку між показниками цитокінового статусу й жирнокислотного спектру крові, незалежно від тривалості процесу ушкодження, обґрунтована доцільність аліментарної корекції хвороб печінки в дітей раннього віку.

Запропоновано спосіб діагностики стану регенеративної активності печінки у дітей раннього віку, який вирішується шляхом дослідження в сироватці крові кількісного рівня TNF- α і HGF і оцінюється їх співвідношенням (патент на винахід № 105323 «Спосіб діагностики ушкодження печінки у дітей раннього віку», Україна, 2014).

Результати дослідження стали підставою для розробки технології оцінки ліпідних порушень у дітей раннього віку із захворюванням печінки шляхом дослідження у сироватці крові вмісту олеїнової, лінолевої та суми ПНЖК, що оцінює ступінь ліпідних порушень (патент на корисну модель № 65835 «Спосіб оцінки ліпідних порушень у дітей раннього віку із захворюваннями печінки», Україна, 2011).

Запропоновано використання визначення підвищеного рівня miRNA-21-3p в сироватці крові як діагностичного маркера ВГ інфекційної етіології.

При ВГ рекомендовано застосування удосконаленого медикаментозного комплексу з включенням імуномодуляторів (інтерферон-альфа-2 β), антифібротичних (урсодезоксихолева кислота), дезінтоксикаційних (сорбенти), пробіотичних (мультипробіотики) та коригуючих жирнокислотний спектр препаратів (препарат риб'ячого жиру з вмістом докозогексаєнової кислоти не менше 39,5%) на тлі оптимізованої нутритивної підтримки (молочна суміш, жировий компонент якої частково (50%) представлений середньоланцюговими тригліцеридами).

Впровадження результатів роботи в практику.

За матеріалами дисертації розроблений та впроваджений у практичну охорону здоров'я інформаційний лист «Алгоритм діагностики захворювань печінки у дітей раннього віку» (Київ, 2012). Отримано та впроваджено в практичну охорону здоров'я патент на корисну модель: № 65835 «Спосіб оцінки ліпідних порушень у дітей раннього віку із захворюваннями печінки» (Україна, 2011), патент на винахід № 105323 «Спосіб діагностики ушкодження печінки у дітей раннього віку» (Україна, 2014). Матеріали роботи впроваджено в уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення МОЗ України, наказ №59 від 29.01.2013р.

Основні принципи діагностики й терапії дітей із ВГ впроваджені в роботу дитячих лікувально-профілактичних закладів м. Києва, Полтавської, Івано-Франківської, Черкаської, Тернопільської областей.

Особистий внесок здобувача.

Самостійно визначено мету, завдання та напрямок роботи. Проаналізовано медико-біологічні фактори ризику хвороб печінки, клініко-параклінічні особливості перебігу уражень гепатобіліарної системи у дітей раннього віку. Розроблено алгоритм діагностичного пошуку дітей із хворобами печінки. Визначені особливості клінічного перебігу ВГ та обґрунтована й розроблена удосконалена комплексна терапія з включенням імуномодуляторів, антифібротичних, дезінтоксикаційних, пробіотичних та коригуючих жирнокислотний спектр препаратів на тлі оптимізованої нутритивної підтримки. Проведений аналіз і статистична обробка отриманих результатів. Підготовлені до друку наукові праці, виступи, матеріали до впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів.

Апробація результатів дисертації.

Матеріали дисертації були висвітлені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Невиношуваність вагітності і проблеми виходжування дітей з малою масою тіла» (Київ, 2011), «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» (Одеса, 2011), «Мультидисциплінарний підхід в педіатрії та сімейній медицині» (Київ, 2015), медичному форумі-2012 (Київ, 2012), IV Українському гастроентерологічному тижні «Від наукових досягнень до клінічної практики» (Київ, 2011), V конгресі педіатрів країн СНГ (Кишинів, 2013), науковому симпозіумі з міжнародною участю «Проблемні питання медичної допомоги дітям та підліткам» (Київ, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті академіка Б. Я. Резніка, «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині» (Одеса, 2014), V з'їзді ГО «Українська гастроентерологічна асоціація» (Київ, 2014), науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої гастроентерології і нутриціології» (Київ, 2014), науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої гастроентерології» (Київ, 2015), VI конгресі педіатрів країн СНД (Мінськ, 2014), науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ 2015), науково-практичній конференції «Медико-соціальні аспекти діагностики, лікування та реабілітації захворювань у дітей» (Київ, 2015).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 33 роботи, із них 23 статті в журналах та збірниках наукових праць, що рекомендовані ДАК України, 7

тез доповідей на з'їздах та конференціях, інформаційний лист, одержано 1 патент України на винахід та 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг роботи.

Робота виконана на 290 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел, який включає 322 посилання (34 сторінки), із них 138 кирилицею, 184 латиницею. Робота ілюстрована 36 таблицями та 15 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Об'єкт та методи дослідження. Робота виконана на базі відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України». Для вирішення поставлених завдань проведено обстеження 220 дітей раннього віку, які були направлені у відділення впродовж 2005-2015 років із діагнозом «Гепатит». Із спостереження виключені хворі з ураженням печінки в результаті ускладненого перебігу неонатального періоду, післяопераційного стану, системного поліорганного запалення, токсичного ураження. Сформовано групи: I - 87 дітей з ВГ; II - 23 дитини з ураженнями печінки, обумовленими вродженими порушеннями обміну і спадковими захворюваннями; III - 15 дітей з ураженнями, обумовленими вродженими аномаліями розвитку гепатобіліарної системи; IV - 25 дітей із хронічними гепатитами (ХГ). 20 здорових дітей аналогічного віку склали групу контролю та 70 дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею (ПКЖ) – групу порівняння. З метою вивчення перебігу гепатиту в дітей раннього віку з перинатальним інфікуванням HBV і HCV, у тому числі обтяженого HIV, проведене клінічне обстеження 21 дитини у віці від 1 місяця до 3 років, які були народжені матерями, інфікованими HBV, HCV та HIV.

Робота включала 3 етапи дослідження.

На першому етапі вивчались етіологічна структура ушкоджень гепатобіліарної системи в дітей раннього віку за даними госпітальної статистики й клініко-параклінічні особливості перебігу захворювань. Оцінювалась частота різних факторів, які впливають на стан плода й дитини в анте-, інтра- і постнатальному періодах, соматичний і акушерсько-гінекологічний анамнези матері, антропометричні дані, стан при народженні, терміни виявлення перших симптомів захворювання. Оцінювались показники крові та сечі, рівні загального білка та білкових фракцій, функціональний стан печінки (загальний білірубін, фракції білірубину, рівень трансаміназ: аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), синтетична функція печінки (альбумін, фібриноген, протромбіновий індекс), дані УЗД органів черевної порожнини. Оцінка нутритивного статусу пацієнтів включала аналіз вигодовування дитини на першому році життя, апетиту, параметрів фізичного розвитку (масово-ростові показники) та результатів лабораторного обстеження (вміст загального білка та альбуміну, концентрація глюкози крові, дані копрограми). Про наявність холестазу у хворих судили по рівню білірубину (кон'югованого), гамаглутамілтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази в сироватці крові.

Другий етап дослідження включав визначення показників цитокінів (HGF і TNF- α), концентрації продуктів обміну сполучної тканини (БГП, ВГП, ГАГ, колагеназа), спектру жирних кислот ліпідів, рівнів miRNAs (miRNA-21-3p і miRNA-885-5p) у сироватці крові дітей із захворюваннями печінки.

Третій етап роботи присвячений розробці терапії дітей із ВГ. Клінічні та лабораторно-інструментальні дослідження були проведені у 87 дітей із ВГ, серед них у 29 дітей застосована удосконалена комплексна терапія, у 58 дітей оцінювали загальноприйняте лікування.

Діагностика ураження печінки проводилась на основі аналізу анамнезу, клінічних проявів (жовтяниця, гепатоспленомегалія, геморагічний синдром), клініко-біохімічних показників сироватки крові (концентрації білірубину і його фракцій за методом L. Jendrasik, P. Yrof, активності органоспецифічних ферментів (АЛТ, АСТ) за S. Reitman, A. Frankel). Діагноз установлювався згідно з сучасними протоколами МОЗ України. ВГ діагностували при реалізації захворювання в перші 6 місяців життя. Критеріями включення дітей до групи ВГ виступало ураження печінки без аномалій розвитку жовчовивідних шляхів. Хронічний перебіг гепатиту визначався тривалістю запального процесу в печінці, більше ніж 6 місяців. ПКЖ діагностувалась у випадку некон'югованої гіпербілірубінемії, яка визначалась після 14 дня життя в доношеної та після 21 дня життя в недоношеної дитини при відсутності ознак гемолізу, органічної патології гепатобіліарної системи та гіпотиреозу.

Виключення вроджених порушень обміну з ураженням печінки проводились шляхом проведення спеціальних методик: визначення амінокислотного та вуглеводного спектрів сироватки крові, α 1-антитрипсину, генетичних досліджень. Вірусні гепатити діагностували методом імуноферментного аналізу за наявністю маркерів: HBV (HBsAg, HBeAg, анти-HBcIgM), HCV (анти-HCV IgM) та методом ампліфікації з використанням полімеразної ланцюгової реакції: HBV (DNA HBV), HCV (RNA HCV). Серологічне обстеження матері і новонародженого проводили для виключення TORCH-інфекції (токсоплазмоз, краснуха, герпетична, цитомегаловірусна інфекція), а також інших (HIV, сифіліс, туберкульоз) за показаннями. Діагностика ВГ із групи TORCH-інфекцій проводилась на підставі імуноферментного аналізу, який дозволяє дослідити специфічні антитіла до вірусів класів M і G та полімеразної ланцюгової реакції з дослідженням у крові, сечі, слині. Вроджену CMV інфекцію діагностували при виявленні у хворих маркерів CMV інфекції (anti-CMV Ig M і anti-CMV Ig G, DNA CMV в крові), вроджену Епштейн-Барр інфекцію - при виявленні у хворих маркерів Епштейн-Барр інфекції (anti-EBV Ig M і anti-EBV Ig G, DNA EBV у крові), вроджену HSV $\frac{1}{2}$ інфекцію - (anti- HSV $\frac{1}{2}$ Ig M и anti- HSV $\frac{1}{2}$ Ig G, DNA HSV $\frac{1}{2}$ у крові), вроджену HHV 6 тип, HHV 8 тип інфекції - (anti- HHV 6 тип Ig G, anti- HHV 8 тип Ig G, DNA HHV 6 тип, DNA HHV 8 тип у крові) відразу ж після народження або протягом перших 6 місяців життя дитини і при виявленні маркерів цих інфекцій у матері. Підвищення титрів Ig G (у разі відсутності Ig M) у чотири рази і більше у парних сироватках, дослідження яких проведено з інтервалом не менше 10 днів, підтверджувало активну інфекцію в пацієнта. Діагностика аутоімунного генезу захворювання базувалась на підставі

відсутності маркерів вірусної реплікації в сироватці крові та змінами в біохімічних та імунологічних тестах (наявності специфічних антитіл, гіперглобулінемії, підвищення концентрації IgG, циркулюючих імунних комплексів, тимолової проби).

Активність запального процесу в печінці оцінювалась за концентрацією трансаміназ: мінімальна характеризувалась підвищенням трансаміназ до 1,5-2 норм, низька – до 3-5 норм, помірна – до 9 норм і висока – вище 10 норм.

УЗД гепатобіліарної системи проводилось на апараті Sonoline G-40 (Siemens) із застосуванням конвексних датчиків 2,5-5 МГц і лінійних – 6,2-10 МГц. При неможливості за даними УЗД встановити рівень та/або причину блоку жовчовиділення проводилась магнітно-резонансна холангіографія. Для визначення функціонального стану біліарної системи проводилось ультразвукове динамічне дослідження жовчного міхура з харчовим навантаженням. УЗД проводили натще, після чого дитину годували і повторно досліджували на 5, 10, 20, 30 та 40 хвилинах. Об'єм (V) жовчного міхура розраховували за наступною формулою: $V=0,523 \times L \times D^2$, де L – довжина, а D – ширина в найбільш широкій частині.

Визначення показників цитокінів (HGF і TNF- α) у сироватці крові виконувалось на базі ДВНЗ «Івано-Франківський Національний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини №1 із курсом клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка. Дослідження проводились на аналізаторі імуноферментному Stat Fax. Кількісне визначення людського HGF засноване на методі твердофазного імуноферментного аналізу. Кількісне визначення людського TNF- α проводилось із застосуванням ферментозв'язаного імуносорбентного аналізу.

Для характеристики стану СТ в сироватці крові визначали концентрацію продуктів її обміну: фракції гідроксипролінів за методом Frey S. (1965), Stegemann H.J. (1952), концентрацію ГАГ за Кляцкіним С.А. і Ліфшиць Р.І. (1989), концентрацію колагенази за методом Lindy S., Halme J. (1973). Дослідження проводились у біохімічній лабораторії інституту травматології і ортопедії НАМН України, застосовували апарат КФК-3-01.

Для оцінки стану жирнокислотного спектру крові визначали показники жирних кислот ліпідів сироватки крові методом газохроматографічного аналізу, який здійснювали на газовому хроматографі серії «Цвет-500» методом нормування, в ізотермічному режимі, шляхом вимірювання площі піків етильованих похідних жирних кислот та визначення їх складу у відсотках (%). Похибка визначення становила $\pm 10,0$ %. Дослідження проводились у науково-дослідному лабораторному центрі Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України.

Дослідження рівнів miRNAs в сироватці крові виконувалось на базі відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України методом зворотної транскрипції і полімеразної ланцюгової реакції (набори «High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit» і TaqMan MicroRNA Assays («Applied Biosystems», USA) за методикою TaqMan. Концентрацію РНК вимірювали на спектрофотометрі «NanoDrop ND1000». Концентрацію miRNA-21-3p і miRNA-885-5p розраховували за формулою $(2\Delta Ct * 100)$, нормалізували до U6 snRNA і представляли в умовних одиницях. Аналіз результатів здійснено за допомогою програмного забезпечення «7500 Fast Real-time PCR», USA.

Визначення порушень мікробіоценозу кишечника проводили із застосуванням селективних бактеріологічних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів за методами та вимогами Наказу № 535 МОЗ СРСР від 22.04.1985 р. та Наказу № 59 МОЗ України від 16.04.2003.

Статистичний аналіз результатів досліджень проводився у середовищі пакетів прикладних програм: Microsoft Excel та Statistica за допомогою параметричних та непараметричних статистичних методів. Параметричність даних оцінювалась за критерієм χ^2 -Пірсона. В описовій статистиці при оцінюванні довірчих інтервалів часток у випадку суттєвого відхилення розподілу бінарної ознаки від біноміального закону використовувалась методика ϕ -Фішера, тобто інтервали наводились у вигляді асиметричних відрізків. Для визначення ефективності запропонованих методик лікування використовувались параметричні та непараметричні критерії (t-Ст'юдента, Манна-Уїтні та Вілкоксона) у випадку кількісних ознак, а при порівнянні часток зверталися до критеріїв t-Ст'юдента або Фішера точному, як найбільш універсальному з точки зору обсягів вибірок та наявності маленьких часток, близьких до нуля. Кореляційний зв'язок оцінювався за непараметричним коефіцієнтом Спірмена. Результати аналізу впливів та зв'язків уважалися статистично значущими при $p \leq 0,05$. В окремих випадках при наявності клінічної значущості результатів достатнім вважався рівень $0,05 \leq p \leq 0,1$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз структури захворювань печінки у 220 дітей раннього віку за даними госпітальної статистики визначив, що переважну більшість - 150 дітей - (68,2 %) становлять запально-дистрофічні ураження печінки, відповідно у 70 дітей (31,8 %) діагностовано ПКЖ. Запально-дистрофічні ураження у 58,0 % дітей представлені ВГ, 16,7 % дітей мають ХГ, 15,3 % - ураження, пов'язані з вродженими порушеннями обміну та перебігом спадкових захворювань, 10,0 % - ураження, обумовлені аномаліями розвитку гепатобіліарної системи.

ВГ становлять переважну частку в структурі органічної патології гепатобіліарної системи в дітей раннього віку: 87 із 150 дітей (58,0 %). Серед дітей із ВГ у 19 випадках (21,9 %) маніфестацію захворювання діагностовано в періоді новонародженості, у 46 дітей (52,9 %) у період від 1 до 4 місяців, у 22 (25,2 %) - від 4 до 6 місяців. У 28 дітей (32,2 %) ВГ виявлений у зв'язку з перебігом супутньої патології, у тому числі затяжного перебігу неонатальної жовтяниці. Діти з реалізацією хвороби після 6 місяців життя у випадку вірусного інфікування в жодному разі не мали зв'язку серологічних маркерів ураження з показниками інфікування матері.

Порівняльний аналіз анамнестичних даних у дітей із ВГ і здорових дітей першого року життя виявив чинники, які могли сприяти ушкодженню гепатобіліарної системи у внутрішньоутробному й перинатальному періодах. 81,6 % матерів хворих дітей мали обтяжений акушерський анамнез (медичні аборти, викидні, інфекційно-запальні захворювання сечостатевої системи) проти 35,0 % в групі здорових дітей ($p < 0,05$), порушення перебігу вагітності (загроза переривання) у 52,9 % жінок проти 15,0 % ($p < 0,05$); пізній гестоз – у 28,7 % проти 15,0 %; анемія – у 51,7 % проти 30,0 % ($p < 0,05$). У 44,8 % матерів хворих дітей діагностовано

фетоплацентарну недостатність проти 15,0 % у групі здорових ($p < 0,05$). У 41,4 % матерів хворих дітей в анамнезі виявлені захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічний холецистит, панкреатит, гастродуоденіт, гепатит неясної етіології) проти 20,0 % матерів здорових дітей, алергічні захворювання у 8 (9,2 %) проти 2 дітей (10,0 %) відповідно. Обтяжений спадковий анамнез виявлений у 11,5 % матерів дітей із ВГ проти 1 випадку серед здорових.

Аналіз перебігу пологів та інтранатального періоду показав, що помірну інтранатальну асфіксію мали 67,8 % проти 30,0 % серед здорових ($p < 0,05$). Внутрішньоутробну гіпотрофію виявлено у 32,2 % дітей із ВГ ($p < 0,05$), недоношеними народились 16,1 % дітей. Масово-ростові показники майже половини (51,7 %) дітей із ВГ не мали суттєвих відмінностей від показників здорових, діти народжені з масою тіла 3106 ± 520 гр, ростом $51 \pm 1,8$ см. У 59 дітей (67,8 %) стан при народженні розцінений як задовільний, 61 дитина (70,1 %) виписана додому протягом перших 7 діб, 26 (29,9 %) - у більш пізні терміни, що було обумовлено недоношеністю, загальним станом, включаючи жовтяницю. У 2 дітей відмічені ендокринні порушення у вигляді транзиторного гіпотиреозу. Відсутність суттєвих відмінностей масово-ростових показників новонароджених дітей із ВГ від показників здорових відрізняє дітей з ізольованим ушкодженням печінки від пацієнтів із реалізацією системної внутрішньоутробної інфекції, яка частіше протікає на тлі ускладненого перебігу вагітності та призводить до затримки внутрішньоутробного розвитку.

Аналіз стану харчування дітей із ВГ показав, що у 41,4 % виявлені розлади травлення, у тому числі гіпотрофія I ступеня - у 25 (28,7 %), паратрофія - у 11 дітей (12,6 %). Зниження апетиту встановлено у 46,0 % дітей, наявність стеатореї за даними копрограми у 75,9 %, тенденцію до зниження рівня глюкози (менше 3,3 ммоль/л) у 18,4 % випадків. Такі дані свідчать, що у дітей із ВГ відбуваються порушення всмоктування жирів, підвищення катаболічних процесів. При аналізі раціонів харчування дітей із ВГ у жодному випадку не знайдено вказівки на застосування будь-яких спеціалізованих лікувальних сумішей.

Серед дітей із маніфестацією ВГ в неонатальному віці відносно задовільний стан відмічений у 3 (15,8 %), середньої важкості - у 10 (52,6 %), важкий - у 6 дітей (31,5 %). Серед дітей, у яких прояви гепатиту з'явилися у віці від 1 до 4 місяців, відносно задовільний стан відмічений у 18 (39,1 %), середньої важкості - у 22 (47,8 %), важкий - у 6 випадках (13,1 %). Діти з маніфестацією ВГ у періоді від 4 до 6 місяців життя у 81,9 % випадків мали стан середньої важкості, у 18,1 % - відносно задовільний, випадків важкого стану не відмічалось.

Провідними у дітей із ВГ були: гепатомегалія - у 73 дітей (83,9%), диспепсичний синдром - у 79 дітей (90,8 %) %, холестатичний - у 71 дитини (81,6%), інтоксикаційний - у 69 дітей (79,3 %), абдомінальний - у 63 дітей (72,4%), геморагічний - у 21 дитини (24,1 %). Гепатомегалія стабільно тривала за період спостереження, ступінь гепатомегалії не завжди співвідносився зі ступенем важкості захворювання. У 43,7 % дітей із гепатомегалією мало місце збільшення селезінки. Геморагічний синдром виявлявся переважно при високоактивному процесі, проявами були петехіальна висипка, кровоточивість із місць ін'єкцій.

Диспепсичний синдром мав домінуючий характер (90,8 %) і зустрічався у рівному співвідношенні серед груп дітей із ВГ. Абдомінальний синдром був найменш вираженим (55,9 %) серед дітей із криптогенними гепатитами. Інтоксикаційний синдром характеризувався блідістю, млявістю, поганим апетитом, зригуванням, втратою маси тіла, м'язовою гіпотонією, гіпореклексією, здуттям живота, порушенням смоктання. Активність запального процесу в дітей із ВГ була мінімально-низькою в 71,3 % випадків, помірно-високою - у 28,7 %. Синтетична функція печінки у 73,6 % випадків залишалася в межах норми.

У 49 дітей із ВГ (56,3 %) етіологічними чинниками були віруси групи TORCH інфекцій, серед них основну частку становила моноінфекція CMV - 39 дітей (79,5 %), у 10 випадках (20,4 %) CMV інфекція поєднувалась з інфікуванням токсоплазмою і герпетичними вірусами. Більшість дітей із CMV-гепатитом (83,6 %) народились доношеними, у 36,7 % випадків виявлено внутрішньоутробну гіпотрофію. У 61,2 % дітей стан при народженні розцінений як задовільний, більшість (77,6 %) виписані додому протягом перших 7 діб. 22,4 % дітей виписані з пологового будинку в більш пізні терміни, що було обумовлено загальним станом, включаючи прояви неонатальної жовтяниці. 4 дитини мали прояви ВГ на тлі інших проявів внутрішньоутробного інфікування: ураження легень, мозку. Маркери реплікації цитомегаловірусу виявлялись у різних комбінаціях (сечі, слині, крові). 36,7 % дітей при поступленні мали відносно задовільний стан, 55,1 % - стан середньої важкості, у 4 дітей (8,2 %) відмічався важкий стан. Перші прояви захворювання відмічені появою жовтяниці майже в половини дітей (44,9 %), епізодами світлого стільця у 10,2 % випадків. У 20,4 % дітей захворювання виявилось при обстеженні у зв'язку з затяжним перебігом неонатальної жовтяниці, визначенні збільшених розмірів печінки до 2,5-3,0 см нижче реберної дуги (12,2 %), наявності супутньої патології (8,2 %). У біохімічному аналізі крові дітей із CMV-гепатитом визначалось підвищення рівня загального ($178,6 \pm 79,3$) ммоль/л і прямого ($63,8 \pm 15,5$) ммоль/л білірубіну. Відсоток прямого білірубіну від вмісту загального білірубіну у всіх випадках був вищим 20,0 % і становив у середньому ($45,0 \pm 13,0$)%. Холестатичний синдром спостерігався у 81,6 % дітей і тривав у середньому 56 днів, рівень загального білірубіну не залежав від активності запального процесу. При біохімічному дослідженні крові співвідношення АСТ/АЛТ перевищувало 1, рівень загального білку відповідав нормі в дітей першого року життя. Рівні трансаміназ були вище 2-х норм у 36,7 % випадків, у більшості - (51,0 %) активність реєструвалась низькою, у 10,2 % - помірною, 1 дитина мала високий рівень активності.

У значної частки дітей (39,1 %) із ВГ етіологічний чинник хвороби не було виявлено, за ознаками перебігу діагностувався криптогенний гепатит. Більшість дітей (82,4 %) з криптогенним гепатитом народжені доношеними, масово-ростові показники відповідали фізіологічним нормам у 52,9 % дітей. 19 дітей (55,9 %) виписані додому протягом перших 7 діб. Виписані з пологового будинку пізніше 15 дітей (44,1 %), причинами були недостатня прибавка маси тіла у 6 (40,0 %), пролонгована жовтяниця у 9 дітей (60,0 %). Клінічні прояви у дітей із криптогенними гепатитами принципово не відрізнялись від групи дітей із CMV-

гепатитами і характеризувались симптомами інтоксикації (85,3%), холестазу – (84,2%), гепатомегалії – (82,4%), диспепсичними - (85,3 %) і абдомінальними проявами (55,9 %). Стан при поступленні визначався як відносно задовільний у 47,1 % дітей, середньої важкості - у 29,4 %, важкий - у 23,5 % дітей. У 29,4 % перші прояви захворювання спостерігались у неонатальному періоді, у 20,6 % - у періоді від 2 до 4 місяців життя, у 44,1 % – після 4 місяців життя. Активність трансаміназ у дітей із криптогенними гепатитами корелювала із важкістю перебігу. У більшості хворих (52,9 %) відмічався помірно-високий рівень запальної активності, у 47,1 % - мінімально-низький. Слід відзначити значні коливання активності трансаміназ: АЛТ від 70 до 505 од/л (від 1,7 до 12,5 норм), АСТ від 75 до 532 од/л (від 1,5 до 13,0 норм). При проведенні кореляційного аналізу не вдалося виявити залежності між ступенем підвищення трансаміназ і маркерів холестазу. Рівень загального білірубіну у дітей із криптогенними гепатитами залежав від активності запального процесу ($p < 0,05$). Така варіабельність клінічного поліморфізму й біохімічного синдрому цитолізу в дітей із криптогенними гепатитами засвідчує багатофакторну етіологію ушкодження печінки в даній групі дітей.

Перинатальний гепатит В і С у загальній структурі уражень печінки в ранньому віці встановлено в 4 дітей (4,5 %) (по 2 дитини з кожним видом гепатиту). Вивчення структури перинатального інфікування гепатотропними вірусами серед дітей, народжених матерями, інфікованими HBV і HCV, виявило, що перинатальна HBV – інфекція була зареєстрована у 3 дітей із 8 (37,5 %), перинатальна HCV-інфекція - у 4 дітей з 13 (30,8 %). Перинатальна HCV-інфекція, обтяжена HIV інфекцією, формує перинатальне інфікування в більшому відсотку (42,8 %) (3 випадки в 7 дітей). Перинатальна HBV інфекція в дітей, які народились від матерів із групи ризику, має як гострий із помірною активністю, так і малосимптомний перебіг, які відмічаються в однакових відсотках. В обох випадках відзначається формування первинно-хронічного гепатиту. Клінічною особливістю перебігу HCV у дітей, які народились від матерів з коінфікуванням HCV і HIV і реалізували перинатальне інфікування HCV, виявилась відсутність важких, фульмінантних форм. При динамічному спостереженні розвиток ХГ HCV діагностовано в 100 % (у віці 18 місяців). Клінічна картина хронічного перебігу гепатиту С у дітей характеризувалась мінімальною симптоматикою при відсутності жовтяниці. Елімінація материнських антитіл у випадку коінфікування HCV і HIV мала більш пізні терміни в порівнянні з дітьми, інфікованими лише HCV.

Структура гематологічних змін при ВГ визначалась різноманітністю, гематологічні зміни носили неспецифічний характер. У 51,8 % дітей спостерігалась анемія, у переважної кількості (68,9 %) середнього ступеня, важкого - у 6,9 %. У всіх випадках анемія мала гіпохромний характер. За показниками лейкоцитарної формули у 25,0 % визначалась абсолютна нейтропенія, у 41,1 % - лейкоцитоз нейтрофільного характеру, у 16,1 % - лейкопенія. У 37,9 % дітей із ВГ рівень лейкоцитів був у межах вікової норми. У значної кількості хворих (26,4 %) визначалась еозинофілія. У 71,4 % хворих кількість тромбоцитів була в межах норми (вище 180×10^9 /л), у 28,7 % - виявлялась помірна тромбоцитопенія (120×10^9 /л – 180×10^9 /л). У третини дітей із ВГ (32,1 %) відзначалась схильність до

гіпокоагуляції у вигляді подовження протромбінового часу більше 15 с (17,2 %), зниження рівня протромбінового індексу (12,5 %), подовження активованого часткового тромбoplastинового часу більше 35 с (16,1 %), часу рекальцифікації плазми більше 120 с (23,0 %). Загальний фібрин у 70,1 % дітей залишався в нормі.

Характеристика мікробіоценозу кишечника у дітей із ВГ визначалась зниженням кількості біфідо- ($<10^9$ КУО/г) і лактобактерій ($<10^7$ КУО/г) (відповідно 54,0 % і 67,8 % дітей), пригніченням кишкової палички (73,6 %), зміною її ферментативних властивостей (51,7 %). Такі зміни супроводжувались збільшенням кількості питомої ваги умовно-патогенної флори, у 64,4 % встановлена асоціація кількох видів умовно-патогенних мікроорганізмів у різних комбінаціях. Виявлені зміни відповідали показникам дисбіозу I-III ступеня, а саме: дисбіозу I ступеня (51,7 %), II ступеня (40,2 %), III ступеня - у 8,1 % дітей.

У структурі запально-дистрофічних уражень у ранньому дитинстві на ХГ припадає 16,7 %. Етіологія ХГ у ранньому дитинстві представлена переважно (56,0 %) вірусними чинниками. У 20,0 % дітей виявлені віруси гепатиту В, стільки ж дітей - віруси гепатиту С. У 16,0 % випадків ХГ був асоційований із вірусами групи TORCH інфекцій. Більш як у третини дітей (36,0 %) із ХГ причина ураження печінки залишається невизначеною, у 4,0 % випадків діагностувався аутоімунний гепатит та вроджений фіброз. Провідною клінічною ознакою ХГ є гепатомегалія (88,0 %), яка у 28,0 % випадків супроводжувалась збільшенням селезінки. Холестатичні явища виявляються у 72,0 % як перші клінічні прояви і зберігаються у 70,0 % дітей із криптогенним гепатитом, у 60,0 % - із ХГ HBV і HCV етіології відповідно. У дітей із ХГ цитомегаловірусної і герпесвірусної етіології холестатичні явища спостерігаються у 25,0 % випадків. Геморагічні явища спостерігались у 2 дітей: з аутоімунним та криптогенним гепатитом. Позапечінкові знаки такі, як телеангіектазії, венозний малюнок на животі і грудній клітині, пальмарна еритема, відмічались у всіх дітей із ХГ HBV, у 20,0 % - із ХГ HCV і в 10,0 % дітей із криптогенним гепатитом. Абдомінальний больовий синдром, який спостерігався в переважній кількості дітей із ХГ (76,0 %), був маловираженим, не мав постійної локалізації, супроводжувався диспепсичними проявами в 76,0 % випадків. Диспепсичний синдром зустрічався у всіх дітей із ХГ HBV (100,0 %), у 80,0 % дітей із ХГ HCV і у 60,0 % із хронічним криптогенним гепатитом. Клінічна картина ХГ, за виключенням гепатомегалії, характеризувалась вираженою лабільністю клінічних симптомів і чим вища активність процесу була в печінці, тим більш вираженими були клінічні симптоми. Ступінь гепатомегалії співвідносився зі ступенем важкості захворювання. У хворих із малоактивним процесом у печінці спостерігалось збільшення правої частки на 1,5-2,0 см, при відсутності змін її консистенції при пальпації, при високій активності - збільшення печінки супроводжувалося змінами консистенції і розмірів.

Патологія печінки, пов'язана з вродженими порушеннями обміну речовин та спадковими захворюваннями, мала місце у 23 із 150 дітей (15,3 %), серед них у 11 дітей (47,8 %) випадки ушкодження печінки були пов'язані з вродженими порушеннями обміну: глікогенова хвороба, галактоземія, тирозинемія, альфа-1 антитрипсинова недостатність, хвороба Байлера, синдром Алажиля. У 12 дітей (52,2

%) виявлялись вроджені спадкові захворювання. Серед них 6 дітей і целиакією, 6 - із муковісцидозом. Діагностичне значення при вроджених порушеннях обміну мають патологічні зміни зі сторони інших органів і систем, порушення загального стану, гіпоглікемія, метаболічний ацидоз, порушення жирового обміну у вигляді гіпертригліцеридемії. Такі зміни виражені у дітей із галактоземією, тирозинемією, глікогенозом. У дітей із альфа-1 антитрипсиноюю недостатністю хвороба мала перебіг у різних варіантах, як стертому, так і середньо-важкому. При стертому варіанті мали місце транзиторні лабораторні відхилення показників трансаміназ, середньо-важкий перебіг характеризувався більш високою і стабільною активністю запального процесу в печінці. У дітей із целиакією на тлі типових проявів глютенної ентеропатії (синдром мальабсорбції) при обстеженні виявлялась мінімально-помірна активність за рівнем трансаміназ. Серед дітей із муковісцидозом у 16,6 % дітей захворювання маніфестувало з холестатичних проявів, клініко-лабораторні прояви мали широкий діапазон коливань, у більшості випадків (50,0 %) визначалась помірна активність запального процесу. Показники, що відображають синтетичну функцію печінки у дітей із целиакією і муковісцидозом, залишались у межах норми. Цінність активного виявлення спадкових захворювань і вроджених порушень обміну пояснюється тим, що на тлі лікування основного захворювання зникають або суттєво зменшуються прояви запально-дистрофічних змін печінки.

У структурі запально-дистрофічних уражень печінки в 10,0 % випадків діагностовані вроджені вади розвитку гепатобілярної системи. Не дивлячись на явні клінічні прояви хвороби із жовтяницею, ахолічним стільцем і гепатомегалією, виявлено високу частку (46,7 %) пізньої діагностики білярної атрезії (у віці старше 12 тижнів життя).

На ПКЖ у структурі госпіталізованих із приводу гепатиту дітей раннього віку припадає 31,8 % випадків. Клініко-параклінічний перебіг ПКЖ визначався відносно задовільним та середнього ступеня важкості станом у 42,8 % та 57,2 % немовлят відповідно. У структурі супутньої патології у порівнянні із здоровими дітьми статистично значущими були гіпоксичне ураження ЦНС та функціональні порушення ШКТ ($p < 0,05$). Так, у переважної більшості відмічалась неврологічна симптоматика: синдром вегето-вісцеральних порушень (65,7%), синдром підвищеної нейро-рефлекторної збудливості (54,2 %), синдром рухових порушень (42,9 %). У 58,6 % виявлені прояви функціональних порушень шлунково-кишкового тракту (зригування, кишкові кольки, метеоризм, закреп). Порівняльний аналіз біохімічних показників дітей із ПКЖ виявив певні особливості. Підвищення рівня загального білірубину відбувалось за рахунок непрямой фракції, середні значення показників склали $(223,9 \pm 21,3)$ мкмоль/л і $(187,23 \pm 9,4)$ мкмоль/л відповідно. Середній показник прямого білірубину не перевищував 20 % від рівня загального білірубину і становив $(19,8 \pm 5,3)$ мкмоль/л у 91,4 % дітей. У 8,6 % дітей рівень прямого білірубину перевищував 20 % від рівня загального білірубину, середній показник складав $(37,4 \pm 7,8)$ мкмоль/л. Активність АЛТ була в межах норми в 58 дітей (82,8 %) і становила $(28,7 \pm 1,92)$ од/л. Підвищена активність АЛТ відмічалась у 12 дітей (17,1 %) з ПКЖ і становила $(43,5 \pm 7,1)$ од/л. Рівень АСТ у межах норми визначався у 40 дітей (57,1 %) і становив $(36,7 \pm 7,3)$ од/л, у 30 дітей (42,9 %) був підвищеним і

становив $(67,3 \pm 9,5)$ од/л. Підвищення активності трансаміназ свідчить, що всупереч сприятливому прогнозу перебігу ПКЖ, зміни, які відбуваються негативно впливають на паренхіму печінки.

Проведення ультразвукового дослідження гепатобіліарної системи дітям із хворобами печінки встановило наявність ряду патологічних змін. За даними УЗД, у дітей із ВГ гепатомегалія реєструвалась у 94,3 % випадків, у переважній більшості за рахунок правої частки органу. За даними літератури, збільшення печінки при гепатитах є клінічним еквівалентом активності запального процесу і відображає реакцію ретикулоендотеліальної системи. Ступінь гепатомегалії у дітей із ВГ не завжди співвідносився зі ступенем важкості захворювання на відміну від показників дітей із ХГ. Так, при ВГ гепатомегалія у вигляді збільшення передньо-заднього розміру правої частки печінки більш, як 2,5 см від норми, визначалась у 84,0 % дітей із помірно-високою активністю запального процесу й у 98,4 % - із мінімально-низькою активністю. У дітей із ХГ спостерігались наступні показники: у разі помірно-високої активності гепатомегалія визначалась у всіх дітей, а серед дітей із мінімально-низькою активністю – у 73,6 % випадків. У дітей із ВГ гепатомегалія за даними УЗД супроводжувалась збільшенням селезінки у 38 (43,7 %) дітей, із ХГ – у 7 (28,0 %). Якісні ознаки ураження гепатобіліарної системи за даними УЗД спостерігалися в обох групах дітей з гепатитами. Паренхіма печінки в 64,4 % дітей із ВГ була підвищеної ехогенності ($p < 0,05$), у 23,0 % визначалась дрібновогнищева неоднорідність паренхіми ($p < 0,05$), у 12,6 % - зниження ехогенності паренхіми. Ступінь цих змін залежав від активності процесу. У дітей із ХГ визначались зміни ехогенності: підвищення (80,0 %), дрібновогнищева неоднорідність (76,0 %) ($p < 0,05$), середньовогнищеві зміни (у 1 дитини з активним процесом і тривалим перебігом). Достовірно нижча частка ($p < 0,05$) дітей з ознаками неоднорідності паренхіми печінки при ВГ у порівнянні з дітьми хворими ХГ засвідчує зворотність процесу ушкодження. У 17,2 % дітей із ВГ відмічені збільшені розміри ($> 2,5 \text{ см}^3$) жовчного міхура, а у 42,5 % дітей виявлялись зменшеними ($< 1,5 \text{ см}^3$). У групі дітей із ХГ збільшені розміри жовчного міхура реєструвались у 8 випадках (32,0 %), що не мало суттєвої різниці між дітьми із ВГ, випадків зменшення розмірів не виявлялось. У переважній більшості (66,6 %) дітей із біліарною атрезією жовчний міхур не виявлявся, у 20,0 % - виявлявся у вигляді гіперехогенного тяжу, а у 13,3 % – мав зменшені розміри ($< 1,5 \text{ см}^3$). Симптом «трикутного рубця», патогномонічний для біліарної атрезії визначався майже в половині (46,7 %) дітей із біліарною атрезією ($p < 0,05$), і в жодному випадку не зафіксований серед дітей із гепатитами. Здорові діти у 15,0 % випадків мали зменшення розмірів жовчного міхура, збільшення не відмічено в жодному випадку. Аномалії розвитку жовчного міхура у вигляді перегинів у області дна, тіла, а також S-подібної форми спостерігались з однаковою частотою серед дітей із ВГ і ХГ – (64,4 % і 72,0 % відповідно), що не відрізняло їх від здорових дітей, серед яких аномалії розвитку виявлялись у 80,0%.

При аналізі результатів УЗД жовчного міхура у дітей із ПКЖ і ВГ виявлено достовірно відмінні ознаки щодо його об'єму у порівнянні зі здоровими дітьми. Так, об'єм у здорових дітей у середньому становив $(1,7 \pm 0,30) \text{ см}^3$, у дітей із ПКЖ і ВГ об'єм жовчного міхура натщесерце був майже вдвічі меншим, ніж у здорових дітей –

($0,94 \pm 0,10$ і $0,76 \pm 0,17$) см^3 відповідно, ($p < 0,01$). У 11 дітей (55,0 %) із ПКЖ об'єм жовчного міхура натщесерце - $\leq 1,0 \text{ см}^3$, у 4 дітей (20,0 %) - $\leq 0,5 \text{ см}^3$, що вказує на перебування його в частково скороченому стані. У 12 дітей (60,0 %) з ВГ об'єм жовчного міхура натщесерце - $\leq 1,0 \text{ см}^3$, а у 2 дітей (10,0 %) - $\leq 0,5 \text{ см}^3$. Такі дані вказують на перебування жовчного міхура в дітей із ПКЖ і ВГ у частково скороченому стані. Скорочення жовчного міхура після харчової стимуляції у здорових дітей відбувалось протягом 30 хвилин (у середньому на $62,3 \pm 4,6$ %), а відновлення розміру відмічалось на 40-й хвилині дослідження у переважній більшості (85,0 %) дітей. При обстеженні немовлят із ПКЖ було виявлено, що у більшості скорочення було менш інтенсивним (у середньому на $38,6 \pm 8,4$ %) та менш тривалим (до 10-20-й хвилини) в порівнянні із групою здорових. У дітей із ВГ: скорочення відбувалось повільно (в середньому на $27,6 \pm 3,8$ %) і тривало протягом 35-40 хвилин. Звертала на себе увагу затримка відновлення початкових розмірів жовчного міхура у дітей із ПКЖ - на 40-й хвилині вона була відмічена тільки у 7 дітей (35,0 %), у 3 дітей (15,0 %) - навпаки через 30-40 хвилин після стимуляції відмічене надмірне збільшення розмірів міхура - в 1,5-2,0 рази по відношенню до початкового показника. У дітей із ВГ відновлення розмірів на 40 хвилині відмічені лише у 5 дітей (25,0 %), збільшення розмірів у жодному випадку не зареєстровано.

Виявлені дані за показниками УЗД гепатобіліарної системи у дітей із ВГ вказують на високу клініко-діагностичну і прогностичну значимість дослідження, однак не визначають специфічних УЗ симптомів. Малоактивний процес при ВГ може не мати змін консистенції за ультразвуковими характеристиками, а ступінь гепатомегалії не завжди співвідноситься зі ступенем важкості захворювання, на відміну від показників дітей раннього віку з ХГ, коли збільшення печінки є клінічним еквівалентом активності процесу. Зміни щодо розмірів жовчного міхура при ВГ демонструють важливість їх визначення розмірів у випадку диференціальної діагностики ВГ і біліарної атрезії та засвідчують порушення моторної функції жовчовивідних шляхів у дітей із ВГ, незалежно від тривалості запального процесу та «малих» аномалій розвитку жовчного міхура. Достовірно менші об'єми жовчного міхура натщесерце у дітей із ВГ вказують на перебування його в частково скороченому стані. Більш тривале й менш інтенсивне скорочення жовчного міхура при ВГ у відповідь на харчову стимуляцію на відміну від дітей із ПКЖ вказує на необхідність проведення діагностики моторної функції жовчного міхура у дітей раннього віку при ураженні гепатобіліарної системи з метою корекції лікування з включенням препаратів холекінетичної дії.

На підставі вивчення етіологічної структури і клініко-параклінічних особливостей захворювань гепатобіліарної системи створено етапний алгоритм діагностики хвороб печінки у дітей раннього віку (рис.1).

Результати дослідження особливостей обміну метаболітів сполучної тканини за показниками ГП (ВГП та БГП), ГАГ та колагенази засвідчили значимі порушення метаболізму в дітей раннього віку з хворобами печінки (таблиця 1). Підвищення концентрації колагенази, яка є загальним показником ушкоджень сполучної тканини, спостерігалось у дітей як із ВГ, так і ХГ. У дітей із ВГ активність колагенази в порівнянні із показниками норми зростає в більшому відсотку, ніж у

дітей із ХГ, і становило 132,5 % ($p < 0,05$) і 110,5 % відповідно. Значуще підвищення рівня колагенази засвідчує потенційно високий рівень метаболічних процесів у результаті деструктивних змін гепатоцитів у дітей із ВГ.

Таблиця 1.

Показники обміну сполучної тканини в сироватці крові обстежених дітей,
($M \pm m$)

Групи дітей	Значення показника			
	Колагеназа, мкмоль/л×год	Фракції гідроксипроліну		ГАГ, г/л
		ВГП, мкмоль/л	БГП, мкмоль/л	
ВГ, n=37	4,16±0,39*	4,33±0,28*	11,75±0,68	0,050±0,008*
ХГ, n=16	3,47±0,25#	5,47±0,56#	13,65±0,50*#	0,032±0,007#
ПКЖ, n=20	4,37±0,42*	4,91±0,41	12,40±0,55	0,040±0,001*
Здорові діти, n=20	3,14±0,14	5,32±0,21	11,80±0,59	0,031±0,001
Примітка: * - достовірність різниці ($p \leq 0,05$) зі здоровими дітьми # - достовірність різниці ($p \leq 0,05$) між ВГ і ХГ				

Аналіз результатів фракцій ГП, як маркерів синтезу й розпаду колагену, показав різноспрямовані зміни в обох групах дітей із гепатитами. Концентрація БГП як маркеру синтетичної фази обміну у дітей із ВГ не відрізнялась від показників норми: (11,75±0,68) мкмоль/л проти (11,80±0,59) мкмоль/л відповідно, однак мала значущу різницю в порівнянні з групою ХГ: (11,75±0,68) мкмоль/л проти (13,65±0,50) мкмоль/л відповідно, ($p < 0,05$)

Концентрація ВГП, як показника утворення «молодого» колагену і маркеру катаболічної фази у дітей із ВГ, була знижена (4,33±0,28) мкмоль/л відносно показників у здорових (5,32±0,21) мкмоль/л ($p < 0,05$), при цьому показники у дітей із ХГ і здорових не мали суттєвої різниці: (5,47±0,56) мкмоль/л і (5,32±0,21) мкмоль/л відповідно.

Збільшення співвідношення білковозв'язаного і вільного ГП розцінюється як результат активації фіброгенезу в сполучній тканині (G. W. Mc Caughan, 2004, M. I. Баканов, 2010). Показник співвідношення білковозв'язаний/вільний ГП у дітей із ВГ визначався найвищим і становив (2,71±0,31) проти (2,21±0,24) у здорових дітей та (2,49±0,53) у дітей з ХГ. Виявлена висока «профібротична» активність за даними фракцій ГП у дітей із ВГ, на відміну від дітей із ХГ, урівноважується високою активністю колагенази, яка відмічається достовірно вищою відносно рівня при ХГ. Можна припустити, що активність колагенази є чутливим і специфічним індикатором процесу формування затяжного перебігу захворювань печінки й подальшого формування фіброзних змін.

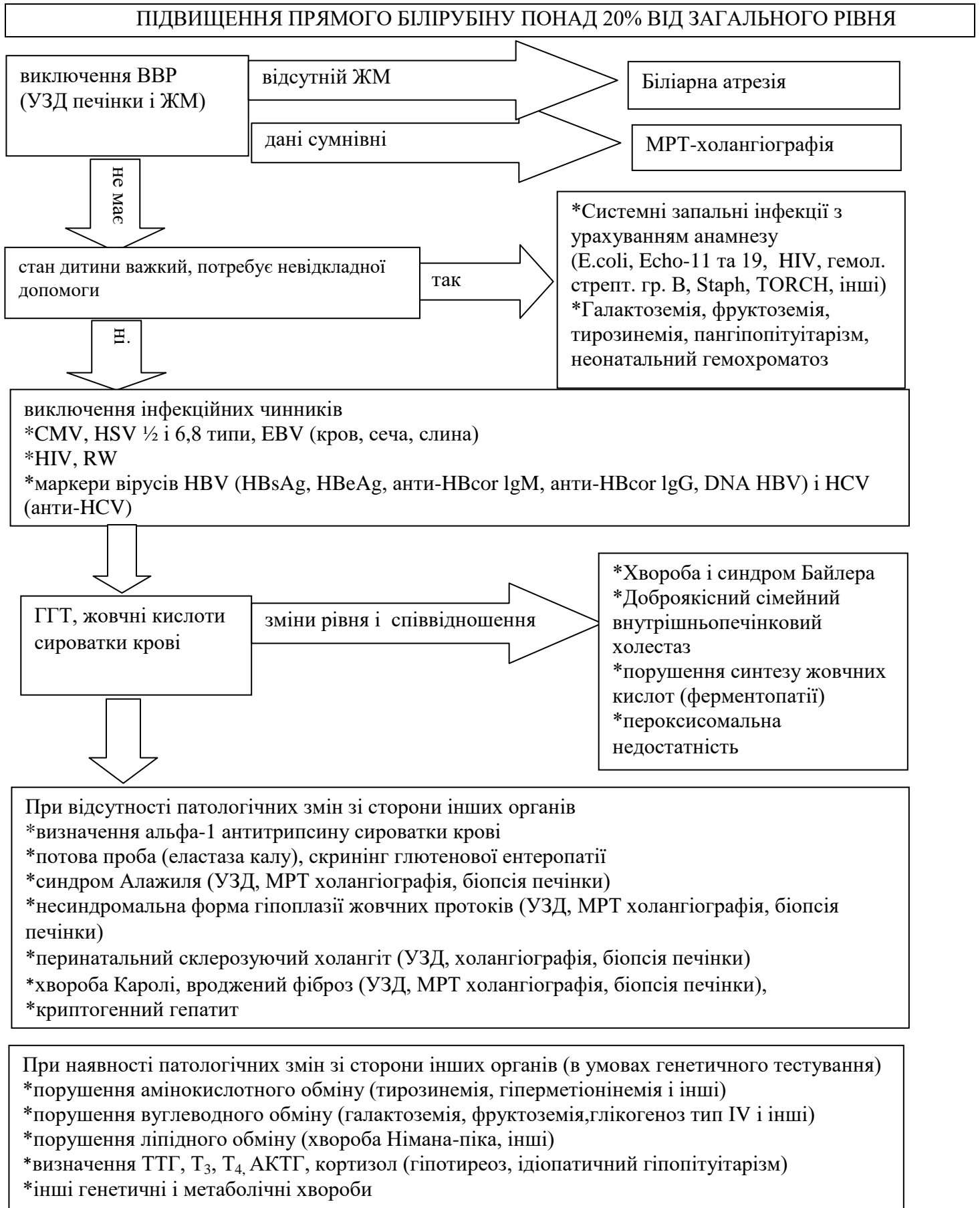


Рисунок 1. Алгоритм діагностики уражень гепатобіліарної системи у дітей раннього віку.

Визначення продуктів обміну сполучної тканини у дітей із ПКЖ підтверджують прогностичну роль співвідношення показників колагенази і ГП як неспецифічних маркерів затяжного запального процесу. Діти з ПКЖ мали найбільш високу активність колагенази, яка перевищувала значення у дітей із ВГ, а відносно показників здорових підвищення становило 140 %. Концентрація БГП мала тенденцію до підвищення ($12,40 \pm 0,55$) мкмоль/л, наближаючись до показників при ХГ ($13,65 \pm 0,50$) мкмоль/л, а вільний ГП - до зниження ($4,91 \pm 0,41$) мкмоль/л. Співвідношення білковозв'язаний/вільний ГП практично не відрізнялося від рівня у дітей із ХГ, однак активність колагенази у дітей із ПКЖ була високою ($4,37 \pm 0,42$) мкмоль/л \times год, що було характерним для показників дітей із ВГ і відрізняло характер змін при ХГ.

Рівень ГАГ як вуглеводних складових протеогліканів відображає зміни паренхіми печінки при ушкодженні. За отриманими даними, у дітей із ВГ визначалась висока концентрація ГАГ ($0,050 \pm 0,008$) г/л відносно рівня здорових дітей ($0,031 \pm 0,001$) г/л ($p < 0,05$), у дітей із ХГ вона практично не змінювалась ($0,032 \pm 0,007$) г/л ($p < 0,05$). Такі дані можуть пояснюватись високою активністю гепатоцитолізу при ВГ, а зниження рівня загальних ГАГ у дітей із ХГ відображає затяжний перебіг ушкодження. Аналіз даних зв'язку між рівнями сироваткових маркерів і активністю запального процесу у дітей із ВГ і ХГ не виявив статистично достовірних відмінностей ($p > 0,05$), що свідчить про виражені зміни порушень метаболізму сполучної тканини у дітей першого року життя незалежно від активності запального процесу в печінці.

В умовах будь-якого ушкодження печінки визначаються порушення синтезу про- та протизапальних цитокінів, взаємодія між якими визначає процес формування фіброзної тканини. В останні роки виділені основні білки, які пов'язані в бокових ланцюгах конкретними ГАГ і доведено, що рівень їх експресії регулюється цитокінами, серед яких значну роль відіграють TNF- α і HGF. Результати проведеного дослідження рівнів сироваткових TNF- α і HGF визначили, що діти з ураженням печінки мають відмінності від практично здорових дітей (таблиця 2). Діти з ВГ мали статистично достовірну різницю за показником TNF- α відносно рівня здорових дітей, що становило ($127,1 \pm 13,8$) пг/мл проти ($38,4 \pm 3,48$) пг/мл відповідно ($p < 0,05$). Рівень TNF- α у дітей із ХГ виявився більш високим по відношенню до рівня у дітей із ВГ і становив ($515,4 \pm 11,4$) пг/мл.

Таблиця 2.

Показники TNF- α і HGF в сироватці крові обстежених дітей, пг/мл, (M \pm m)

Показник	Групи дітей			Здорові діти, (n=20)
	ВГ, (n=37)	ХГ, (n=16)	ПКЖ, (n=20)	
TNF- α	127,1 \pm 13,8*	515,4 \pm 11,4*	22,1 \pm 6,21	38,4 \pm 3,48
HGF	1044,8 \pm 35,6*	1242,5 \pm 24,6*	430,0 \pm 19,5	421,0 \pm 21,6
TNF- α /HGF	0,121 \pm 0,012*	0,414 \pm 0,17*	0,051 \pm 0,012	0,091 \pm 0,005

Примітка: * - достовірність різниці ($p \leq 0,05$) зі здоровими дітьми

Цікавим є факт, що в умовах хронічного запалення вищим реєструвався рівень TNF- α . Таку особливість можна пояснити не стільки тривалістю процесу, скільки незрілістю імунної системи у дітей перших місяців життя, що, можливо, є позитивним з огляду на утримання низької активності запального процесу і пояснює малосимптомну клінічну картину у дітей раннього віку.

Високим у дітей із ВГ реєструвався рівень HGF як одного з основних мітогенних факторів і становив $(1044,8 \pm 35,6)$ пг/мл ($p < 0,05$). Рівень HGF у дітей із ХГ становив $(1242,5 \pm 24,6)$ пг/мл, що не мало достовірної різниці між групами. Загальне підвищення HGF у дітей із гепатитами засвідчує високу регенераторну активність гепатоцитів і прогресування фіброзних процесів, а відсутність суттєвої різниці між групами ВГ і ХГ- високу фіброзну направленість запального процесу в печінці незалежно від тривалості перебігу.

З огляду на суперечливий характер отриманих показників, проведено вивчення співвідношення між прозапальними факторами та факторами регенерації на основі показників TNF- α і HGF. Виявлено, що за однакових показників HGF у дітей групи вроджених і хронічних гепатитів, співвідношення TNF- α /HGF виявилось вищим у групі дітей із ХГ і склало $(0,414 \pm 0,17)$ проти $(0,121 \pm 0,012)$ у дітей із ВГ ($p < 0,05$).

Діти з ПКЖ мали тенденцію до зниження за показником TNF- α $(22,1 \pm 6,21)$ пг/мл проти рівня здорових дітей $(38,4 \pm 3,48)$ пг/мл, а концентрація HGF відповідала концентрації у здорових: $(430,0 \pm 19,5)$ пг/мл і $(421,0 \pm 21,6)$ пг/мл відповідно. Тенденція до зниження TNF- α в групі дітей із ПКЖ свідчить про компенсаторний захист клітин печінки при порушеннях її екскреторної функції, які обумовлені сукупністю патологічних факторів перинатального періоду та морфофункціональною незрілістю печінки.

Оцінка взаємозв'язку між рівнями цитокінів і показниками метаболітів сполучної тканини показала, що єдиними із пов'язаних середнім кореляційним зв'язком ($\rho = 0,50$) визначені БГП і HGF у дітей із ХГ. БГП відображає швидкість колагеноутворення в організмі та є колагеноподібним білок-компонентом системи компліменту, який відноситься до гострофазових білків і відображає реакцію організму на запалення (О. Я. Бабак, 2011). Виявлена залежність демонструє тісний зв'язок між ступенем запалення і секрецією одного з головних мітогенних факторів, який бере участь у регенерації і фіброзоутворенні в печінковій тканині. Відсутність такого зв'язку у дітей із ВГ засвідчує високу зворотність процесу регенераторної активності в печінці.

В умовах запального процесу в печінці відбувається процес деградації фосфоліпідів клітинної мембрани гепатоцитів, який супроводжується вивільненням ПНЖК. Зміни співвідношення ПНЖК сприяють синтезу про- та протизапальних цитокінів. Вивчення стану жирнокислотного спектру крові як механізму впливу на розлади у системі цитокінів дає змогу точніше визначатися щодо проведення лікувально-дієтичних заходів у дітей раннього віку з ураженням печінки. У дітей із ВГ і ХГ відмічалось зниження частки НЖК: $(53,9 \pm 1,9)$ % і $(49,0 \pm 2,25)$ % відповідно та підвищення НеЖК: $(46,5 \pm 2,1)$ % і $(50,6 \pm 3,15)$ % відповідно, проти показників у здорових дітей: $(56,9 \pm 2,3)$ % і $(43,1 \pm 1,8)$ % відповідно (таблиця 3).

Таблиця 3.

Показники обміну жирних кислот у сироватці крові обстежених дітей, %, (M±m)

Показник	Значення показника в групах		
	Вроджений гепатит, n=37	Хронічний гепатит, n=16	Здорові діти, n=20
НЖК	53,9±1,9	49,0±2,25*	56,9±2,3
НеЖК	46,5±2,1	50,6±3,15*	43,1±1,8
ПНЖК	26,4±2,5*#	29,6±1,8*	18,8±1,6
Олеїнова	17,0±1,6*#	20,9±1,1	24,3±2,6
Лінолева	23,3±1,7*	19,9±1,3*	15,7±1,4
Ліноленова	0,9±0,2*	1,2±0,3*	0,3±0,1
Арахідонова	5,2±0,4*#	8,9±0,8*	2,8±0,3
Примітка * - достовірність різниці ($p \leq 0,05$) із здоровими дітьми # - достовірність різниці ($p \leq 0,05$) з групою дітей з ХГ			

Аналіз співвідношення фракцій жирних кислот показав, що у дітей із гепатитами відбуваються зміни в бік підвищення частки НеЖК. Вміст ПНЖК у дітей із ВГ мав достовірне підвищення їх концентрації відносно норми: (26,4±2,5) % проти (18,8±1,6) % відповідно, ($p < 0,05$). Підвищення відбувалось переважно за рахунок сімейства омега-6 ДЛ ПНЖК, зокрема лінолевої та арахідонової кислот: (23,3±1,7) % і (5,2±0,4) % проти показників у здорових дітей: (15,7±1,4) % і (2,8±0,3) % відповідно, ($p < 0,05$). Характер змін співвідношення фракцій жирних кислот у дітей із ХГ відповідав аналогічним у дітей із ВГ, що засвідчувало погіршення їх перерозподілу залежно від тривалості патології. Відносна частка ліноленової кислоти, яка є представником сімейства омега-3 ПНЖК у дітей із ВГ і ХГ, визначалась вищою у порівнянні із здоровими дітьми: (0,9±0,2) % і (1,2±0,3) % проти (0,3±0,1) % відповідно, ($p < 0,05$). Підвищення рівня ліноленової кислоти, можливо, обумовлено гальмуванням використання її як субстрату на тлі високих рівнів арахідонової і лінолевої кислот, які є більш конкурентно спроможними у використанні циклоксигеназного й ліпоксигеназного шляхів, результатом чого є активація синтезу прозапальних цитокінів.

З огляду на взаємозв'язок між станом жирнокислотного спектру і цитокіновим профілем проведений кореляційний аналіз між рівнями арахідонової кислоти та цитокінів. Відмічений зв'язок між рівнями арахідонової кислоти і TNF- α у дітей із ВГ ($r_s = 0,564$), ($p < 0,05$) та у дітей із ХГ ($r_s = 0,743$), ($p < 0,05$). Існування певної залежності засвідчує, що виявлені порушення жирнокислотного обміну у дітей із гепатитами сприяють активації синтезу прозапальних цитокінів, а тривалість перебігу поглиблює ці зміни.

Вивчення циркулюючих miRNAs у сироватці крові відкриває новий клас потенціальних маркерів для малоінвазивної діагностики й моніторингу функціонального стану печінки. Дослідження показують, що miRNAs беруть участь

у модуляції експресії генів і реплікації гепатотропних вірусів (R. T. Marquez et al., 2010, J. Wei, L. Feng, et al., 2013). Аналіз проведених досліджень виявив достовірну відмінність між рівнями miRNA-21-3p і miRNA-885-5p у дітей з ураженням печінки CMV-етіології і здоровими: miRNA-21-3p - 2,2728 [0,0579; 58,8070] УО проти 0,6516 [0,0133; 5,3708] УО; miRNA-885-5p - 1,7244 [0,1297; 28,5153] УО проти 0,1801 [0,0122; 1,5653] УО відповідно ($p < 0,05$). Відмінностей не виявлено між рівнями miRNA-21-3p і miRNA-885-5p у дітей з криптогенними гепатитами і здоровими: miRNA-21-3p - 1,0032 [0,0357; 6,9270] УО проти 0,6516 [0,0133; 5,3708] УО; miRNA-885-5p - 0,4215 [0,0635; 8,4391] УО проти 0,1801 [0,0122; 1,5653] УО відповідно ($p > 0,05$). У дітей з HBV-гепатитом спостерігався високий рівень miRNA-21-3p: 38,9124 [14,9408; 58,8070] УО проти 0,6516 [0,0133; 5,3708] УО показників здорових дітей ($p < 0,05$). Рівень miRNA-885-5p не мав значущої відмінності проти показників у здорових дітей: 1,7244 [0,2458; 10,5819] УО проти 0,1801 [0,0122; 1,5653] УО.

Дослідженою функцією miRNA-21-3p є стимуляція клітинної проліферації й життєдіяльності гепатоцитів, а за окремими даними (T. N. Winther et al., 2013) гепатотропні віруси викликають вивільнення miRNA-21-3p до оптимальних умов реплікації. Підвищення вмісту miRNA-21-3p при вірусних ураженнях печінки вказує на її вагомую роль у регуляції імунної відповіді й може бути використано в якості діагностичного біомаркери. Найвищий рівень miRNA-21-3p у групі дітей із HBV-гепатитами вказує на більш глибоке залучення імунних механізмів, що визначає перебіг патології.

Для оцінки взаємозв'язку між рівнями miRNAs і показниками активності запального процесу у дітей із вірусними гепатитами, зокрема рівнем АЛТ, використаний метод кореляційних структур Спірмена. У групі дітей із CMV-гепатитом встановлений позитивний помірний зв'язок між активністю АЛТ і секрецією miRNA-885-5p ($r_s = 0,48$), ($p < 0,05$). Рівень miRNA-885-5p у дітей із рівнем АЛТ до 150 од/л склав 0,2458 [0,1297; 0,9219] УО, із рівнем АЛТ 151 од/л і вище - 2,1926 [0,9219; 16,1750] УО ($p < 0,05$). На тлі статистично значущої кореляції можна зробити висновок, що рівень miRNA-885-5p має пряму позитивну залежність від рівня підвищення АЛТ. У дітей із HBV-гепатитом кореляційний зв'язок був відсутнім, що можливо, обумовлено обмеженою кількістю дітей. Експресія miRNA-885-5p, згідно з дослідженнями, визначається профіброгенною відповіддю організму щодо паренхіми печінки. Підвищення рівня miRNA-885-5p при вірусних ураженнях печінки і залежність її від ступеня активності запального процесу в дітей раннього віку вказує, що процеси регенерації печінкової тканини відбуваються в прямій залежності від ступеня мембранодеструкції гепатоцитів. Ступінь вірусного ураження печінки в дітей є клінічною проблемою. Діагностика ступеня вірус-індукованого ураження печінки за рівнем АЛТ, особливо на межі нормального рівня, на сьогодні піддається сумніву. Деякі дослідження свідчать, що плазмові рівні деяких miRNAs є більш чутливими маркерами ураження печінки. Значима кореляційна залежність між рівнями miRNA-885-5p і АЛТ може вказувати, що miRNA-885-5p є чутливим маркером низького ступеня запального процесу в печінці. Подальші дослідження можуть визначити прогностичну чутливість miRNA-885-5p у

якості маркера ураження печінки в дітей при вірусних гепатитах, що може мати позитивні клінічні наслідки.

Проведені дослідження доводять значення імунних механізмів у патогенезі розвитку затяжного перебігу захворювань печінки в дітей раннього віку. Базуючись на результатах досліджень патогенетичних ланок процесу ушкодження печінки, розроблено та проведено оцінку ефективності удосконаленого лікувального комплексу, який включав імуномодулятори (інтерферон-альфа 2 β), антифібротичні (урсодезоксихолеву кислоту в дозі 20 мг/кг маси тіла добу), дезінтоксикаційні (ентеросгель), пробіотичні (мультипробіотики) та коригуючі жирнокислотний спектр препарати (препарат риб'ячого жиру) у дітей із ВГ. Для нутритивної підтримки незалежно від виду вигодовування застосовували суміш, жировий компонент якої частково (50 %) представлений середньо-ланцюговими тригліцеридами. Діти основної групи (n=29) отримували удосконалений лікувальний комплекс, діти групи порівняння (n=58) - загальноприйняте лікування, яке включало гепатопротектори (урсодезоксихолеву кислоту в дозі 10 мг/кг маси тіла добу), за показаннями вітаміни А, Д, Е, групи В, дезінтоксикаційну інфузійну терапію, інтерферонотерапію. Ефективність застосування комплексної терапії оцінювали за динамікою зникнення основних клінічних симптомів захворювання, динамікою активності запального процесу, даних мікрофлори кишечника, стану гепатобілярної системи за даними УЗД. Показники сполучно-тканевих маркерів, цитокінів і жирно-кислотного спектру крові оцінювали в динаміці лікування. Динаміка клініко-лабораторних показників проводилась після 28 дня застосування терапії.

За отриманими даними можна констатувати більш швидкі темпи нормалізації основних клінічних проявів у дітей із ВГ, які отримували удосконалену комплексну терапію. Так, в основній групі кількість дітей із проявами холестазу зменшилась на 62,1 % дітей проти 41,4 % в групі порівняння ($p<0,05$), диспепсичний синдром зменшився у 62,5 % проти 37,9 % дітей відповідно ($p<0,05$). Темпи усунення гепатомегалії в обох групах були мало вираженими й не мали достовірних розбіжностей: 13,8 % основної групи проти 17,2 % групи порівняння. Суттєве зменшення в обох групах мав інтоксикаційний синдром, більш позитивні зміни відмічені в основній групі: 62,1 % проти 41,4 % групи порівняння ($p<0,05$). Усунення абдомінального синдрому відмічалось у значної частки дітей: в основній групі кількість дітей зменшилась на 51,7 % проти 32,8 % в групі порівняння ($0,05\leq p\leq 0,1$). Геморагічний синдром не мав суттєвих змін за період лікування в обох групах і був усунений у 2 дітей [0,3;17,7]% основної і у 13,8 % дітей групи порівняння.

Зниження активності запального процесу в печінці відмічалось у дітей обох груп, однак більш значимого поліпшення досягли діти основної групи. Так, кількість дітей із високо-помірною активністю в основній групі зменшилась у 20,7 % і у такої ж кількості (20,7 %) відзначено нормалізацію рівня трансаміназ. Результати вірогідно відрізнялись від групи порівняння, у якій не вдалося досягти значущих змін: високо-помірна активність зменшилась у 13,8 % випадків, нормалізація рівня трансаміназ спостерігалась лише у 2 дітей ($p<0,05$).

Зміни мікрофлори розцінювались як важливий показник ефективності терапії. Більший відсоток нормалізації рівня популяцій біфідобактерій і лактобактерій досягли пацієнти основної групи: 55,2 % і 51,7 % відповідно проти 24,0 % і 27,6 % групи порівняння ($p < 0,05$). Зафіксовано значне зменшення кишкової палички зі зміненими властивостями (34,5 % дітей основної групи проти 13,8 % у порівняльній групі) ($p < 0,05$), нормалізація рівня ентерококів в основній групі відмічалась майже вдвічі вище, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). Зниження умовно-патогенної флори в основній групі спостерігалось у більшій частки дітей: рівень золотистого стафілококу знизився в 55,2 % дітей проти 25,9 % групи порівняння ($p < 0,05$).

Оцінку ефективності лікувального харчування сумішшю із підвищеним вмістом середньоланцюгових тригліцеридів та збагаченого ДЛ ПНЖК за рахунок риб'ячого жиру проводили шляхом аналізу динаміки антропометричних показників. Відмічалось достовірне збільшення маси тіла й, відповідно, зменшення її дефіциту в дітей основної групи ($p < 0,05$).

До лікування у всіх дітей із ВГ відмічений підвищений рівень TNF- α і HGF ($p < 0,05$) відносно рівня із ВГ знизився і становив ($64,8 \pm 12,4$) пг/мл, що наближало до показників групи здорових дітей ($0,05 \leq p \leq 0,1$). Рівень HGF мав тенденцію до зниження, однак залишався високим і становив ($932,3 \pm 41,1$) пг/мл. Позитивні зміни жирнокислотного профілю сироватки крові спостерігались у дітей після лікування. Відмічене підвищення рівня НЖК: від ($49,4 \pm 2,4$)% до ($53,2 \pm 2,4$)%, зниження рівня НеЖК: від ($51,6 \pm 1,6$)% до ($46,8 \pm 1,7$)%, вірогідне зниження відносної кількості лінолевої з ($25,3 \pm 1,5$)% до ($17,9 \pm 1,3$)% ($p < 0,05$), і зниження арахідонової кислоти з ($5,2 \pm 0,4$)% до ($4,9 \pm 0,7$)% опосередковано свідчило про вирівнювання балансу жирнокислотного спектру крові. Під впливом удосконаленої терапії у дітей із ВГ активність колагенази й концентрація ГАГ знизились і становили ($3,88 \pm 0,23$) мкмоль/л \times год і ($0,04 \pm 0,003$) г/л відповідно, відмічалось підвищення концентрації ВГП ($5,02 \pm 0,30$) мкмоль/л, що наближало значення цих показників до рівня у здорових дітей.

Серед методів візуалізації гепатобіліарної системи діагностично інформативною на етапі етіологічного пошуку є УЗД, тому доцільним було вивчення динаміки змін, які спостерігались при первинному обстеженні. Так, серед дітей із ВГ, які отримували комплексну терапію гепатомегалія у вигляді збільшення передньо-заднього розміру правої частки печінки, визначалась у всіх дітей, а після лікування – у 73,1 % дітей. У дітей із ВГ спостерігались суттєві зміни за якісними ультразвуковими характеристиками: зниження ехогенності відбулося у 7 із 14 дітей (50,0 %) та знизилась кількість дітей із посиленням судинним малюнком з 12 до 5 (41,7 %) ($p \leq 0,05$). За іншими ехографічними показниками суттєвих змін не визначалось. Можливо, це пов'язано з коротким періодом спостереження у відношенні ультразвукових характеристик.

Таким чином, доведено позитивний вплив на клініко-лабораторні прояви та прогностично сприятливі зміни за показниками імунної відповіді, жирнокислотного спектру та метаболізму сполучної тканини при застосуванні удосконаленої комплексної терапії у дітей раннього віку з ВГ. Розроблений удосконалений медикаментозний комплекс на тлі оптимізованої нутритивної підтримки при

застосуванні у дітей із ВГ дозволяє досягти повної клініко-лабораторної ремісії у 20,7 % хворих дітей проти 3,5 % хворих, які отримували симптоматичну терапію ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Діти раннього віку складають 29,6 % всіх дітей із патологією печінки. Профілактика затяжного перебігу хвороб печінки залишається головною проблемою наукових досліджень в галузі гепатології, а у дітей раннього віку ці аспекти патогенезу практично не вивчені. Пошук нових лікувально-діагностичних заходів є актуальною проблемою сучасної педіатрії.

2. Згідно з результатами ретроспективного клініко-статистичного аналізу в структурі захворювань гепатобіліарної системи в дітей раннього віку переважають ВГ (58,0 %), ХГ займають (16,7 %), гепатити пов'язані з перебігом спадкових захворювань і вроджених порушень обміну (15,3 %), аномалії розвитку гепатобіліарної системи становлять (10,0 %).

3. Клініко-лабораторні ознаки ВГ у 52,9 % хворих виявляються у період від 1 до 4 місяців життя, при цьому у 32,2 % діагностується у зв'язку з перебігом супутньої патології, у тому числі затяжного перебігу неонатальної жовтяниці, яка в структурі патології гепатобіліарної системи у дітей грудного віку складає 31,8 %. Провідне місце (56,3 %) серед ВГ займає CMV-гепатит, у 20,4 % випадків CMV інфекція поєднується з інфікуванням токсоплазмою і герпетичними вірусами. У 39,1 % дітей етіологія ураження залишається невизначеною, 4,5 % випадків займають віруси гепатитів В і С.

4. Обтяжений акушерський анамнез, порушення перебігу вагітності, фетоплацентарна недостатність, анемія визначаються достовірно значущими в групі дітей із ВГ ($p < 0,05$), що дозволяє розглядати їх як фактори, що сприяють реалізації ВГ. У 41,4 % хворих перебіг ВГ супроводжується розладами травлення, гіпотрофією (28,7 %), стеатореєю (75,9 %), тенденцією до зниження рівня глюкози в крові (18,4 %), що обґрунтовує необхідність їх нутритивної підтримки.

5. ВГ у дітей грудного віку проявляється гепатомегалією (83,9 %), диспепсичним (90,8 %), абдомінальним (74,2 %), холестатичним (81,6 %), інтоксикаційним (79,3 %) синдромами. Активність запального процесу у хворих на ВГ переважно мінімально-низька (71,3 %). Помірно-висока активність запального процесу більш характерна для криптогенних гепатитів і відмічається у 52,9 % випадків.

6. Перинатальна HBV - інфекція реалізується у 37,5 % дітей, народжених від матерів із HBV - інфекцією, перинатальна HCV-інфекція - у 30,8 % дітей, народжених від матерів з HCV - інфекцією. Перинатальна HCV-інфекція, обтяжена інфікуванням вірусом імунодефіциту людини, реалізується в більшому відсотку (42,8 %). Перинатальна HBV - інфекція у дітей, які народились від матерів із групи ризику, має як гострий із помірною активністю, так і малосимптомний перебіг, які відмічаються з однаковою частотою. Елімінація материнських антитіл у випадку коінфікування HCV і HIV має більш пізні терміни у порівнянні з дітьми, інфікованими лише вірусом гепатиту С.

7. У 70,0 % хворих на ВГ виявляються функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді, збільшення печінки реєструється у 94,3 % дітей, ступінь гепатомегалії не корелює зі ступенем важкості захворювання.

8. У дітей раннього віку з ВГ має місце порушення метаболізму сполучної тканини. Підвищення показника співвідношення білковозв'язаного ГП ($13,65 \pm 0,50$) мкмоль/л до вільного ГП ($5,47 \pm 0,56$) мкмоль/л на тлі низької концентрації колагенази ($3,47 \pm 0,25$) мкмоль/л \times год вказує на затяжний перебіг запального процесу в печінці, а підвищення показника співвідношення білковозв'язаного ГП ($11,75 \pm 0,68$) мкмоль/л до вільного ГП ($4,33 \pm 0,28$) мкмоль/л на тлі високої концентрації колагенази ($4,16 \pm 0,39$) мкмоль/л \times год вказує на сприятливий щодо регенеративної активності процес. Показники фракцій ГП і активність колагенази можуть визначатись як прогностичні критерії при патології печінки у дітей раннього віку.

9. У дітей із ВГ має місце підвищення концентрації TNF- α ($127,1 \pm 13,8$) пг/мл і HGF ($1044,8 \pm 35,6$) пг/мл відносно рівня здорових дітей. Визначення концентрації TNF- α і HGF у сироватці крові може бути використано в клінічній практиці в якості маркерів запального процесу, але не визначає ступінь ураження печінки. Доведений кореляційний зв'язок між рівнями HGF і БГП ($\rho=0,50$) обґрунтовує можливість використання цих показників як маркерів високої регенераторної активності печінки, зв'язок між якими збільшується з тривалістю патологічного процесу.

10. У дітей із ВГ відбуваються зміни жирнокислотного спектру крові, які характеризуються перерозподілом фракцій жирних кислот у бік підвищення частки ненасичених жирних кислот ($46,5 \pm 2,1$)% і зниження насичених жирних кислот ($53,9 \pm 1,9$)%, відмічається порушення балансу омега-6 та омега-3 ПНЖК за рахунок підвищення представників омега-6 ПНЖК: лінолевої ($23,3 \pm 1,7$)% та арахідонової кислот ($5,2 \pm 0,4$)%.

11. У дітей раннього віку з ВГ вірусної етіології спостерігається підвищення рівня miRNA-21-3p - $2,2728 [0,0579; 58,8070]$ УО і miRNA-885-5p - $1,7244 [0,1297; 28,5153]$ УО у сироватці крові. Рівень miRNA-21-3p визначається достовірно високим у групі дітей HBV-етіології у порівнянні з дітьми CMV-етіології ($p < 0,05$), що обґрунтовує можливість його використання як діагностичного маркера ураження печінки при ВГ інфекційної етіології. Рівень miRNA-885-5p має пряму позитивну залежність від рівня підвищення АЛТ ($p < 0,05$).

12. Розроблений удосконалений медикаментозний комплекс із включенням імуномодуляторів, антифібротичних, дезінтоксикаційних, пробіотичних та коригуючих жирнокислотний спектр препаратів на тлі оптимізованої нутритивної підтримки у дітей із ВГ дозволяє досягти повної клініко-лабораторної ремісії у 20,7 % хворих проти 3,5 % хворих дітей, які отримували симптоматичну терапію ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Розроблений на підставі вивчення клініко-параклінічних особливостей хвороб печінки у дітей раннього віку етапний алгоритм діагностики є доцільним для

- використання в практичній педіатрії і буде сприяти підвищенню якості медичної допомоги дітям із ушкодженням печінки.
2. Підвищення показника співвідношення білковозв'язаний ГП/вільний ГП на тлі низької концентрації колагенази може використовуватись як маркер зтяжнього перебігу запального процесу печінки у дітей із ВГ.
 3. Визначення концентрації TNF- α і HGF в сироватці крові може бути використано в клінічній практиці в якості маркерів запального процесу. Позитивна кореляційна залежність між рівнем HGF і білковозв'язаним ГП визначає високу регенераторну активність печінки.
 4. Підвищення рівня miRNA-21-3p в сироватці крові може використовуватись як діагностичний маркер ВГ інфекційної етіології.
 5. При ВГ рекомендовано застосування удосконаленого медикаментозного комплексу з включенням імуномодуляторів, антифібротичних, дезінтоксикаційних, пробіотичних та коригуючих жирнокислотний спектр препаратів на тлі оптимізованої нутритивної підтримки.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шадрін О. Г. Структура та особливості перебігу захворювань печінки у дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, Н. М. Басараба, Н. Ф. Чернега // Современная педиатрия. - 2011.- №3 (37).- С. 108-109 (аналіз наукової літератури, участь у проведенні дослідження, аналіз результатів).
2. Шадрін О. Г. До питання діагностики захворювань печінки в дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, Н. М. Басараба, Н. Ф. Чернега // Здоровье ребенка. - 2011.- №5 (32).- С. 53-56 (аналіз наукової літератури, участь у проведенні дослідження, статистична обробка результатів).
3. Шадрін О. Г. Гепатопротектори в комплексній терапії гепатобіліарної системи у дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, Н. Ф. Чернега, В. О. Шадрін // Современная педиатрия.- 2011.- №4 (38).- С. 144-146 (аналіз наукової літератури, участь у проведенні дослідження, підготовка до друку, участь у формулюванні висновків, статистична обробка результатів).
4. Басараба Н. М. Клініко-параклінічні особливості вродженого гепатиту у дітей / Н. М. Басараба, Н. Ф. Чернега, А. В. Ленченко, Т. Л. Марушко // Перинатология и Педиатрия.- 2011.- №3 (47).- С. 101-103 (аналіз наукової літератури, участь у проведенні дослідження, участь у формулюванні висновків).
5. Шадрін О. Г. Застосування методів сорбції при захворюваннях печінки асоційованих з дисбактеріозом кишечника у дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, Н. Ф. Чернега // Сучасна педиатрія.- 2012.- №4 (44).- С. 145-148 (аналіз наукової літератури, набір матеріалу, участь у проведенні дослідження, участь у формулюванні висновків, підготовка до друку).
6. Шадрин О. Г. К характеристике цитокинового статуса у детей с пролонгированной коньюгационной желтухой / О. Г. Шадрин, Н. Ф. Чернега, А. В. Ленченко, Л. В. Игнатко, Т. Л. Марушко // «Педиатрия», Восточная Европа.- 2013.- №3 (03).- С. 52-59 (аналіз наукової літератури, участь у плануванні та проведенні дослідження, участь у формулюванні і аналізі отриманих результатів).

7. Шадрін О. Г. Особливості функціонального стану гепатобіліарної системи у дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею / О. Г. Шадрін, А. В. Ленченко, Н. Ф. Чернега // Здоров'я дитини.- 2013.- №5 (48).- С. 35-38 (*набір матеріалу, участь у формулюванні і аналізі отриманих результатів, участь у формулюванні висновків*).

8. Шадрін О. Г. Стан гепатобіліарної системи у дітей раннього віку з ураженням печінки за даними ультразвукової діагностики / О. Г. Шадрін, Н. Ф. Чернега, Б. А. Тарасюк // Перинатология и педиатрия.- 2014.- №1 (57).- С. 56-58 (*аналіз наукової літератури, збір даних, статистична обробка результатів, підготовка до друку*).

9. Шадрин О. Г. Особенности обмена соединительной ткани у детей раннего возраста с заболеваниями печени / О. Г. Шадрин, А. А. Магомедов, Н. Ф. Чернега, Н. М. Басараба, С. В. Дюкарева, А. А. Ковальчук, Р. В. Марушко // «Педиатрия», Восточная Европа.- 2013.- №4 (04).- С. 42-49 (*збір даних, статистична обробка результатів, підготовка до друку*).

10. Шадрін О. Г. Клініко-параклінічні особливості перебігу гепатитів В і С у дітей раннього віку з перинатальним інфікуванням / О. Г. Шадрін, Н. Ф. Чернега, С. В. Дюкарева, О. І. Могильний // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина.- 2014.- Т.IV.- №2 (12).- С. 96-100 (*аналіз наукової літератури, участь у формулюванні і аналізі отриманих результатів, статистична обробка результатів, підготовка до друку*).

11. Чернега Н. Ф. Шляхи підвищення ефективності терапії запальних захворювань печінки у дітей раннього віку / Н.Ф. Чернега // Проблеми безперервної медичної освіти та науки.- 2014.- №3 (15).- С. 21-25 (*авторська стаття*).

12. Шадрін О. Г. Деякі маркери регенерації печінки у дітей раннього віку з вродженими і хронічними гепатитами / О. Г. Шадрін, Н. Ф. Чернега, О. О. Магомедов, Н. М. Басараба, С. В. Дюкарева, А. А. Ковальчук // Здоров'я ребенка.- 2014.- 5 (56).- С. 7-15 (*збір даних, участь у аналізі отриманих результатів, статистична обробка результатів, підготовка до друку*).

13. Шадрін О. Г. МікроРНК як біомаркери функціонального стану гепатоцитів у дітей при пролонгованій кон'югаційній жовтяниці / А. В. Ленченко, Н. Ф. Чернега, О. Г. Шадрін, В. Є. Досенко // Сучасна педіатрія.- 2014.- №3 (59).- С. 116-120 (*аналіз наукової літератури, збір даних, проведення дослідження, аналіз отриманих результатів, статистична обробка результатів, підготовка до друку*).

14. Шадрин В. О. Особенности экспрессии туморнекротизирующего фактора альфа и фактора роста гепатоцитов у детей с герпесвирусным поражением печени / В. О. Шадрин, Н. Ф. Чернега // Сучасна гастроентерологія. - 2014. – №5 (79).- С. 38-44 (*аналіз наукової літератури, збір даних, проведення дослідження, аналіз отриманих результатів*).

15. Шадрин О. Г. Оптимизация лечения синдрома холестаза при заболеваниях печени у детей раннего возраста / О. Г. Шадрин, Н. Ф. Чернега, В. Н. Мисник // Педиатрия Восточная Европа.- 2014.- №2 (06).- С. 141-149 (*аналіз наукової літератури, участь у аналізі та узагальненні отриманих результатів, статистична обробка результатів, підготовка до друку*).

16. Чернега Н. Ф. Сучасні підходи до діагностики і лікування вірусних гепатитів у дітей раннього віку / Н. Ф. Чернега // Науковий вісник Ужгородського університету випуск.- 2014.- №2 (50).- С. 190-195 (авторська стаття).

17. Шадрін О. Г. Стан жирно-кислотного спектру крові у дітей із захворюванням печінки та його зв'язок з показниками цитокінового статусу / О. Г. Шадрін, Н. Ф. Чернега, Р. В. Марушко, Т. С. Брюзгіна // Вісник проблем біології і медицини.- 2015.- випуск 1 (117).- С. 193-198 (аналіз наукової літератури, участь у аналізі та узагальненні отриманих результатів, підготовка до друку).

18. Шадрин О. Г. Нарушения жирнокислотного спектра крови и пути его коррекции у детей с врожденными гепатитами / О. Г. Шадрин, Н. Ф. Чернега, Р. В. Марушко // Сучасна педіатрія.- 2014.- № 8 (64).- С. 98-104 (аналіз наукової літератури, статистична обробка результатів, підготовка до друку).

19. Чернега Н. Ф. Информативность изменений содержания микроРНК-21-3р и микроРНК-885-5р при цитомегаловирусных гепатитах у детей раннего возраста / Н. Ф. Чернега, О. Г. Шадрин, В. Л. Гурьянова, В. Е. Досенко // «Педиатрия» Восточная Европа.- 2015.- №1 (09).- С. 70-78 (аналіз наукової літератури, збір даних, проведення дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка до друку).

20. Шадрін О. Г. МікроРНК-21-3р і мікроРНК-885-5р як маркери вірусних гепатитів у дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, Н. Ф. Чернега, В. Л. Гурьянова, В. Є. Досенко // Сучасна педіатрія.- 2015.- №1 (65).- С. 96-102 (аналіз наукової літератури, набір матеріалу, проведення дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка до друку).

21. Чернега Н. Ф. Етіологічна структура і клініко-параклінічна характеристика вірусних гепатитів у дітей раннього віку / Н. Ф. Чернега // Перинатологія та педіатрія. -2014. - №4 (60).- С. 57-60 (авторська стаття).

22. Шадрін О. Г. Шляхи оптимізації терапії пролонгованої кон'югаційної жовтяниці в дітей грудного віку / О. Г. Шадрін, Н. Ф. Чернега // Здоров'є ребенка.- 2015.- № 6 (66).- С 19-22 (збір даних, участь у проведенні дослідження, аналіз результатів).

23. Шадрін О. Г. Мікробіота та захворювання гепатобіліарної системи: нові можливості лікування дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, Н. Ф. Чернега // Здоров'є ребенка.- 2015.- № 5 (65).- С. 23-29 (аналіз наукової літератури, участь у проведенні дослідження, аналіз результатів).

24. Патент на винахід № 105323 Україна, UA, А61В 10/00. Спосіб діагностики ушкодження печінки у дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, Р. В. Марушко, Н. Ф. Чернега, Т. Л. Марушко. Власник: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України. - № а 2013 05106; заяв. 19.04.2013; опуб. 25.04.2014, Бюл. № 8.

25. Патент на корисну модель № 65835 Україна, UA. G01N 33/48 (2006.01) / Спосіб оцінки ліпідних порушень у дітей раннього віку із захворюваннями печінки / О. Г. Шадрін, Р. В. Марушко, Т. С. Брюзгіна, Т. Л. Марушко, Н. Ф. Чернега. Власник: НМУ імені О. О. Богомольця. - № u 2011 09131; заяв. 21.07.2011; опуб. 12.12.2011, Бюл. № 23.

26. Інформаційний лист «Алгоритм діагностики захворювань печінки у дітей раннього віку» / Н. Ф. Чернега, Н. М. Басараба, В. О. Шадрін //№ 451-2012.

АНОТАЦІЯ

Чернега Н.Ф. Клініко-патогенетичні особливості хвороб печінки у дітей раннього віку і принципи їх лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – Педіатрія.- ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Київ, 2015.

Дисертаційна робота присвячена вивченню патогенетичних аспектів прогресування хвороб печінки в дітей раннього віку з метою підвищення ефективності діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Автором показано, що запально-дистрофічні ураження печінки у дітей раннього віку в переважній більшості представлені вродженими uszkodженнями, причинними факторами яких є віруси групи TORCH інфекцій, серед них основну частку становить цитомегаловірус. На основі проведених досліджень вивчений стан сполучної тканини, цитокіновий профіль та показники жирно-кислотного спектру сироватки крові хворих дітей з ураженнями гепатобіліарної системи. Визначені окремі показники фракцій гідроксипролінів і активності колагенази, які можуть визначатись як прогностичні критерії uszkodження печінки. Виявлено кореляційний зв'язок між показниками цитокінового статусу і жирнокислотного спектру крові незалежно від тривалості процесу uszkodження, що обґрунтовує можливість аліментарної корекції хвороб печінки. Доведена роль порушень моторики біліарного тракту у дітей в патогенезі вродженого гепатиту, що обґрунтовує доцільність застосування засобів із холекінетичними властивостями в комплексі терапії. У результаті проведеного дослідження рівня miRNAs при гепатитах отримані нові дані щодо можливості використання miRNA-21-3p як діагностичного біомаркера вірусних уражень печінки, а miRNA-885-5p як показника ступеню ураження.

На основі отриманих результатів розроблений підхід до комплексного лікування дітей із вродженими гепатитами з включенням імуномодуляторів, антифібротичних, дезінтоксикаційних, пробіотичних та коригуючих жирнокислотний спектр препаратів на тлі оптимізованої нутритивної підтримки та показана ефективність його застосування.

Ключові слова: захворювання печінки, діти раннього віку, вроджений гепатит, патогенез, цитокіни, сполучна тканина, жирнокислотний спектр, miRNA, сироватка крові, лікування.

АННОТАЦИЯ

Чернега Н.Ф. Клинико-патогенетические особенности болезней печени у детей раннего возраста и принципы их лечения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – Педиатрия.- ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Киев, 2015.

Диссертация посвящена изучению патогенетических аспектов прогрессирования болезней печени у детей раннего возраста с целью повышения эффективности диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. В работе представлена концепция механизмов формирования врожденных гепатитов в раннем детском возрасте, дополнены данные относительно этиологии и патогенеза данной патологии. Автором показано, что воспалительно-дистрофические заболевания печени у подавляющего большинства детей раннего возраста представлены врожденными поражениями, причинными факторами среди которых являются вирусы группы TORCH инфекций, основная часть представлена цитомегаловирусом. Выявлены основные предикторы риска развития врожденных гепатитов, которые могут быть решающими при реализации процесса поражения печени у детей первого года жизни.

Установлено, что врожденные гепатиты у детей грудного возраста клинически проявляются гепатомегалией (83,9 %), диспепсическим (83,8 %), абдоминальным (74,2 %), холестатическим (81,6 %) и интоксикационным (79,3 %) синдромами. Врожденный гепатит цитомегаловирусной этиологии характеризуется минимально-низкой (71,3 %) активностью воспалительного процесса.

На основе проведенных исследований изучены состояние соединительной ткани, цитокиновый профиль и показатели жирно-кислотного спектра сыворотки крови больных детей с поражениями гепатобилиарной системы. Определены отдельные показатели фракций гидроксипролина и активности коллагеназы, которые могут определяться как прогностические критерии повреждения печени, доказана возможность их использования для прогноза течения врожденного гепатита у детей раннего возраста.

У детей раннего возраста с заболеваниями печени выявлены нарушения жирно-кислотного спектра крови в виде перераспределения содержания фракций жирных кислот в сторону повышения доли ненасыщенных жирных и снижения насыщенных, а также нарушения баланса омега-6 и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

Поражения печени у детей раннего возраста сопровождаются изменениями цитокинового профиля, что проявляется повышением продукции тумонекротизирующего фактора альфа и фактора роста гепатоцитов. Выявлена корреляционная связь между показателями цитокинового статуса и жирно-кислотного спектра крови независимо от продолжительности процесса повреждения, что обосновывает необходимость алиментарной коррекции болезней печени.

В патогенезе врожденного гепатита доказана роль нарушений моторики билиарного тракта, что указывает на необходимость проведения диагностики состояния моторной функции желчного пузыря и желчевыводящих путей и обосновывает включение препаратов с холекинетическими свойствами в комплексную терапию.

У детей с врожденными гепатитами определяется высокий уровень miRNA-21-3p, наивысший – в группе детей с вирусными гепатитами, что позволяет использовать данный показатель в качестве диагностического биомаркера вирусных

поражений печени. Уровень miRNA-885-5p имеет прямую позитивную зависимость от уровня повышения аланинаминотрансферазы, что указывает на возможность использования его как показателя степени поражения печени.

На основе полученных результатов разработан подход к комплексному лечению детей с врожденными гепатитами с включением иммуномодуляторов, антифибротических, дезинтоксикационных, пробиотических и корригирующих жирно-кислотный спектр препаратов на фоне оптимизированной нутритивной поддержки и показана эффективность его применения.

Ключевые слова: заболевания печени, дети раннего возраста, врожденный гепатит, патогенез, цитокины, соединительная ткань, жирнокислотный спектр, miRNA, сыворотка крови, лечение.

SUMMARY

Chernega N.F. Clinical and pathogenetic features of liver diseases of early-aged children and the principles of their treatment. - Manuscript.

Thesis for a Doctor's degree, specialty 14.01.10 – pediatrics. - SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, 2015

The thesis is devoted to studying of the pathogenic aspects of liver diseases progression of early-aged children in order to improve diagnostic and preventive methods. The author shows that inflammatory and degenerative liver diseases, which have early-aged children in their vast majority are congenital lesions. The causal factors are viruses of the group of TORCH infections, including cytomegalovirus. At the heart of the studies it is examined the state of connective tissue, cytokine profile and the children's indicators of fatty-acid spectrum of blood serum who have diseases of the hepatobiliary system. It is identified the individual indicators of some fractions of hydroxyproline and collagenase activity that can be defined as prognostic criteria of liver damage. It is defined the correlation between indicators of cytokine status and fatty acid spectrum of blood, regardless of the duration of the damage. This fact justifies the possibility of the nutritional correction of liver diseases. It is proven the role of motility disorders of the children's biliary tract in the pathogenesis of congenital hepatitis and prolonged conjugation jaundice. It gives grounds to prove the usage of methods with holekinetic properties in composite therapy. It is shown that functional disorders of the hepatobiliary system of babies are accompanied by the changes of cytokine status. This might cause its high prevalence in this period and indicate the need of proper treatment of this disease.

The study of miRNAs levels with the diagnosis hepatitis has shown new data concerning the possibility of using miRNA-21-3r as a diagnostic biomarker of liver diseases, and miRNA-885-5r as an indicator of the degree of damage.

Having based on the results, it was developed an approach to the comprehensive treatment of children with congenital hepatitis with the inclusion of immunologic response modifier, a spectrum of medications that have antifibrotic, detoxificative and corrective characteristics for fatty acid level. On the background of an optimized nutritional support this method is quite efficient.

Keywords: liver diseases, early-aged children, congenital hepatitis, pathogenesis, cytokines, connective tissue, fatty-acid spectrum, miRNA, blood serum, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	-аланінамінотрансфераза
АСТ	-аспартатамінотрансфераза
БГП	-білковозв'язаний гідроксипролін
ВГ	-вроджені гепатити
ВГП	-вільний гідроксипролін
ГАГ	-глікозаміноглікани
ГГТ	-гамаглутамілтрансфераза
ГП	-гідроксипролін
ДЛ ПНЖК	-довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти
НЖК	-насичені жирні кислоти
НеЖК	-ненасичені жирні кислоти
ПКЖ	-пролонгована кон'югаційна жовтяниця
TORCH	-інфекції обумовлені (Т-токсоплазма, О-інші, R-краснуха, С- цитомегаловірус, Н-вірус простого герпесу)
УЗД	-ультразвукова діагностика
ХГ	-хронічні гепатити
CMV	-цитомегаловірус
EBV	-Епштейн-Барр вірус
IgG, IgM	-імуноглобуліни
miRNA	-клас некодуючих дволанцюгових молекул РНК
HBV	-вірус гепатиту В
HCV	-вірус гепатиту С
HIV	-вірус імунодефіциту людини
HSV, HHV	-віруси родини герпесвірусів
HBsAg, Анти-HBS, HBeAg, Анти-HBc IgM, DNA HBV	-маркери вірусу гепатиту В
Анти-HCV IgM, RNA HCV	-маркери вірусу гепатиту С
HGF	-фактор росту гепатоцитів
TNF- α	-фактор некрозу пухлин альфа

Підписано до друку 29.12.2015
Формат 90x60/16. Папір офсетний 80 г/м
Ум.друк.арк. 1,125
Друк різнографічний
Тираж – 100 шт.
Замовлення 2912/5

Поліграфічний центр «Геопринт»
Україна, 03680, м. Київ, вул. Червоноармійська, 69,
тел. 502-80-60