

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

ЦАРЬОВА ОЛЕНА ВІКТОРІВНА

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

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

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» та у Комунальній Установі «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної Ради.

Науковий керівник

Доктор медичних наук, старший науковий співробітник
Березенко Валентина Сергіївна, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», завідувача відділенням дитячої гепатології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Дудник Вероніка Михайлівна, Вінницький Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії № 2;

доктор медичних наук, професор
Шостакович-Корецька Людмила Романівна, Дніпропетровська державна медична академія, завідувач кафедри інфекційних хвороб.

Захист дисертації відбудеться «21» березня 2017 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8).

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

Автореферат розісланий «20» лютого 2017 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради



Л.В.Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Хронічні вірусні гепатити (ХВГ) є однією з актуальних проблем сучасної гепатології. У дітей частота хронізації гепатитів залежить від віку інфікування дитини і є максимальною (до 90 %) на першому році життя та в ранньому дитинстві (В.Ф. Учайкин, 2003). Розповсюдженість ХВГ в дитячій популяції складає 0,5 % (І.Л. Бабій та ін., 2001). Хронічний гепатит В (ХГВ) у дітей, набутий при народженні, має безсимптомний перебіг та характеризується тривалою імунотолерантною фазою (І.А. Зайцев, А.А. Заплатана, 2006). У хворих, які були інфіковані у період перших років життя, розвиток активного ХГВ відбувається швидше (S. Yaparli et al., 2014). Хронічний гепатит С (ХГС) у дітей протікає переважно безсимптомно, у 4-6 % хвороба має прогресивний перебіг з розвитком значного фіброзу та цирозу печінки (Z.D. Goodman et al., 2008; S. Wirth, 2012). Протягом 9 років ЦП формується у 1,8 % дітей з ХГС (H-S. Mortada, M.K. Neglaa, 2013). Швидкість прогресування ХВГ у дітей визначається особливостями фіброгенезу в печінці. Темпи прогресування фіброзу печінки є індивідуальними і визначаються як факторами хазяїна (перевантаження залізом, стеатоз, тривалість інфікування та ін.), так і факторами вірусу (генотип вірусу, вірусне навантаження) (S. Voccato et al., 2006; В.С. Березенко, 2007; E. Trepo et al., 2011).

Інформативність неінвазивних методів діагностики фіброзу печінки у дітей практично не досліджена. Значимість прямих (визначення в сироватці крові гіалуронової кислоти (ГК), колагенів I і IV типу, проколагену III типу та ін.) та непрямих (Фібро Тест, Фібро Метр, Фібро Макс та ін.) методів оцінки фіброзу печінки вивчена переважно у дорослих (M.J. Williams, M. Lang-Lenton, 2011, M. Enomoto et al., 2014).

В останні роки з'явилися публікації, присвячені ролі генетичних факторів хазяїна в перебігу ХВГ. Виявлено, що поліморфізм гену IL-28B визначає як можливість прогнозу самочинної елімінації HCV, ефективності противірусної терапії (ПВТ) (A. Rauch et al., 2010). В літературі є лише поодинокі публікації, які присвячені вивченню зв'язку варіанту поліморфізму гену IL-28B з прогресуванням фіброзу у дорослих хворих на ХВГ (H. Abe et al., 2010; C. Fabris et al., 2011). В дитячій гепатології такі дослідження не проводились.

На сучасному етапі вивчення ХВГ у дітей все ще остаточно не визначена їх питома вага у етіологічній структурі хронічних хвороб печінки, потребують подальшого вивчення різноманітні клінічно-морфологічні асоціації та перебіг ХВГ у дитячому віці, предиктори та механізми розвитку фіброзу печінки, а також фактори, які сприяють його прогресуванню. Наведені вище дані були аргументом для проведення даного дослідження.

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

заходи попередження прогресування хронічних вірусних гепатитів В і С у дітей» (№ держреєстрації 01.12.U002129).

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

Завдання дослідження.

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

Об'єкт дослідження – хронічний вірусний гепатит В у дітей, хронічний вірусний гепатит С у дітей.

Предмет дослідження - маркери фіброзу печінки, функціональний стан печінки, варіанти поліморфізму гену ІІ-28В у дітей з ХГС та ХГВ.

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

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше у дітей з ХГВ та ХГС вивчено особливості перебігу захворювання залежно від генотипу вірусу, активності гепатиту, тривалості хвороби та вірусного навантаження. Встановлено, що у дітей з ХГС клінічні прояви гепатиту залежать як від активності хвороби, так і тривалості гепатиту, а активність гепатиту є більшою у дітей з високим вірусним навантаженням. Досліджено, що в імунотолерантній фазі ХГВ знаходяться діти молодшого віку, а HBeAg-негативний гепатит формується у дітей з тривалим перебігом гепатиту.

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

Вперше у дітей з ХГС та ХГВ вивчено особливості поліморфізму гену ІІ-28В та встановлено їх вплив на перебіг хвороби та процеси фіброзу у даного контингенту хворих. Не виявлено відмінностей в клінічному перебігу хвороби

залежно від варіантів поліморфізму гену ІІ-28В. Встановлено, що у дітей з ХГС несприятливими в плані прогресування фіброзу є генотипи ТТ й СТ (rs12979860) та TG/GG (rs8099917) гену ІІ-28В, а у хворих на ХГВ - генотипи СТ/ТТ (rs12979860) гену ІІ-28В.

Вперше на основі проведеного математичного аналізу отриманих результатів дослідження встановлено предиктори прогресування гепатиту та діагностичні критерії виразного фіброзу (\geq F2 по METAVIR) для ХГС та ХГВ у дітей. Розроблено алгоритм діагностичних заходів, що дозволить визначити ризик прогресування гепатиту та диференційовано підійти до призначення противірусної терапії.

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

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

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

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

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

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 170 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 170 наукових праць, які займають 19 сторінок. Робота ілюстрована 44 таблицями і 7 рисунками, які займають 9 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт і методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 181 дитини (92 дітей хворих на ХГВ, 89 дітей хворих на ХГС) віком 4-18 років, які склали основну групу та 20 здорових дітей того ж віку та статі.

Вірусна етіологія ХВГ була підтверджена наявністю маркерів HBV (HBsAg, HBeAg, anti-HBeAg, anti-HBs, DNA HBV), HCV (anti-HCV, RNA HCV) методами ІФА та ПЛР. Вірусне навантаження при ХГС оцінювали як низьке при показниках RNA HCV в сироватці крові <600000 МО/мл, а високе - >600000 МО/мл. Діти з ХГС були поділені на групи залежно від генотипу HCV (1 генотип - 60 дітей, 2 та 3 генотип - 29 дітей). Всім хворим було проведено загальноклінічне та біохімічне дослідження крові для визначення основних біохімічних синдромів ХГ (цитолізу, холестазу, печінково-клітинної недостатності, мезенхімально-запального). Активність гепатиту визначалась за показниками трансаміназ або за індексом гістологічної активності по R. Knodell при морфологічному дослідженні біоптатів печінки (В.Ф. Учайкин та ін., 2003; R. Knodell et al., 1981).

За рекомендаціями ВООЗ (2015) обстежені діти з ХГВ поділені за фазами: імунотолерантна, імуноактивна (HBeAg-позитивний хронічний гепатит), імуного контролю (неактивний ХГВ), уникнення імунової відповіді (HBeAg-негативний ХГВ), реактивації (G. Sarri et al., 2013; Guidelines, 2015). Серед обстежених дітей з ХГВ 7 знаходились в імунотолерантній фазі (HBsAg+; HBeAg+; ДНК ВГВ>200000 МО/мл; анти-HBeAg негативний; нормальний або мінімально підвищений рівень АЛТ); 45 дітей мали імуноактивну фазу (HBsAg+; HBeAg+; ДНК ВГВ>2000 МО/мл; анти-HBeAg негативний; підвищений рівень АЛТ); у 11 дітей встановлений HBeAg-негативний ХГВ (уникнення імунової відповіді) - HBsAg+; HBeAg-; анти HBeAg-/++; ДНК ВГВ>20000 МО/мл, підвищений рівень АЛТ; у 29 дітей діагностовано фазу імуного контролю (неактивний ХГВ) - HBsAg+; HBeAg-; анти-HBeAg+; ДНК ВГВ<2000 МО/мл; стійкий нормальний рівень АЛТ.

Фіброгенез в печінці оцінювали за вмістом гіалуронової кислоти (ГК) і профіброгеного цитокіну TGF- β_1 в сироватці крові та за розрахунковим індексом APRI. Вміст ГК в сироватці крові визначали методом ІФА (ELISA) з використанням набору «HyaluronicAcid (HA)» (Corgenix, Inc., США). Вміст TGF- β_1 визначали методом ІФА (ELISA) за набором «TGF- β_1 » (Biosource, Europe S.A.). Індекс APRI АСТx100/(верхня межа АСТ)/тромбоцити (10^9 /л).

Для оцінки концентрації ГК та TGF- β_1 в сироватці крові використовували референтні значення, які були отримані в результаті дослідження 20 здорових дітей, що склали контрольну групу. Вміст ГК і TGF- β_1 визначили у 131 дитини (70 - з ХГВ, 61 - з ХГС). Морфологічне дослідження біоптату печінки проводили з використанням загально гістохімічного методу. Стадію захворювання оцінювали за гістологічним індексом склерозу по METAVIR (D.M. Bissel, J.J Maher, 2002). Як альтернативу біопсії використовували розрахунковий метод Фібро Тест, який за величинами сироваткових біомаркерів шляхом розрахунків дозволяв оцінити стадію фіброзу печінки та ступінь активності гепатиту. Результат розраховується за допомогою алгоритму, який містить такі параметри як вік, зріст, вага пацієнта, рівень АЛТ, аполіпопротеїн А1, загальний білірубін, альфа 2-макроглобулін, гаптоглобін. За даними компанії розробника (Bio Predictive (France)), цей метод валідизований у дітей з 2 років (B. Hermeziu et al., 2010). Біопсію печінки з морфологічним дослідженням біоптатів проведено у 40 хворих (25 - з ХГВ, 15- з ХГС). Оцінка фіброзу за результатами Фібро Тесту була проведена у 92 дітей (46 - з ХГВ, 46 - з ХГС).

Генетичне дослідження з визначення генотипів простих нуклеотидних поліморфізмів в локусах rs8099917 і rs12979860 гену ІІ-28В людини проводили методом ПЛР з детекцією у режимі «реального часу» за допомогою комплексу реагентів для визначення генетичних поліморфізмів ІІ-28В (НПО «ДНК-Технологія», Росія) у 127 дітей (66 - з ХГВ, 61 - з ХГС). При поліморфізмі rs12979860 ІІ-28В виділяли 3 генотипи: СС, СТ і ТТ; при поліморфізмі rs8099917 ІІ 28В: генотипи ТТ, ТГ і GG.

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

Результати досліджень та їх обговорення.

За результатами клініко-параклінічного обстеження встановлено, що середній вік хворих з ХГС - 13 (9-17) років, а 94,3 % склали діти шкільного віку. Гострий початок захворювання з подальшою хронізацією виявлений у 10,1 % дітей. Середня

тривалість захворювання у дітей при ХГС складала 8,0 років (Me 6,0 (4-11)). У 15,8 % мала місце супутня онкогематологічна патологія в періоді ремісії.

ХГС у дітей характеризувався переважно безсимптомним перебігом (37,1%), або з мінімальною симптоматикою. Виразність астеновегетативного та диспепсичного синдромів була більшою у дітей з активним запальним процесом в печінці (52 % проти 24 %, $p < 0,05$ та 38 % проти 12 %, $p < 0,05$). Нормальні показники трансаміназ мали 37,1 % дітей з ХГС, мінімальну активність діагностовано у 32,5 %, низьку - 28,1 %, помірну - у 2,2 %. Лише у 16,1 % дітей з активним ХГС мав місце мезенхімально-запальний синдром.

Встановлено, що представленість клінічних симптомів ХГС зростає з тривалістю хвороби, так прояви диспепсичного синдрому, малі печінкові знаки, гепато- та спленомегалію частіше виявляли у дітей з тривалістю хвороби більше 10 років. Відповідно, зі збільшенням тривалості ХГС зменшувалась кількість дітей з відсутністю скарг. У дітей з ХГС та високим вірусним навантаженням превалював активний перебіг ХГС (81 % проти 52 %, $p < 0,05$). В групі хворих на ХГС з супутнім онкогематологічним захворюванням достовірно частіше мала місце спленомегалія (28 % проти 7 %, $p < 0,05$), а більшість дітей мали незмінні показники трансаміназ (64,2 %).

Серед хворих на ХГВ переважали діти середнього та старшого шкільного віку (71,7 %). У 18,5 % хворих в анамнезі мав місце гострий вірусний гепатит В з подальшою хронізацією процесу. Дикий (HBeAg+) штам вірусу виявлено у більшості хворих (59,5 %), тоді як HBeAg- (мутантний) - у 12 %. У 52,1 % хворих на ХГВ діагностовано мінімальну та низьку ступінь активності, у 10,9 % - помірну, високу - у 1,1 %. Нормальні показники трансаміназ мала третина хворих (35,9 %). Супутні онкогематологічні захворювання у стадії ремісії мали місце у 21,7 % дітей.

Аналіз клінічного перебігу ХГВ проводився з урахуванням фази інфекційного процесу. Наймолодшими були хворі в імунотолерантній фазі - 7,0 (5-9) років, найстаршими були діти у фазі імунного контролю - 14 (10-17) років, ($p < 0,05$). Діти в імунотолерантній фазі мали найменшу тривалість хвороби, та майже у половини хворих (43 %) в анамнезі встановлений вертикальний шлях інфікування. У цих хворих протягом всього періоду спостереження не було клінічних та біохімічних проявів гепатиту. Більшість дітей (75,8 %) з ХГВ, у яких відбулась сероконверсія (фаза імунного контролю) були старші 10 років та 91 % з них мали нормальні показники трансаміназ. Хворі в імуноактивній фазі були віком старше 10 років (73 % - середнього та старшого шкільного віку) та мали низьку і мінімальну активність гепатиту (79 %). В групі дітей з HBeAg-негативним гепатитом переважали діти підліткового віку з тривалістю хвороби більше 10 років (91%) та низькою активністю гепатиту.

Прояви астеновегетативного, диспепсичного, мезенхімально-запального синдромів, збільшення печінки і селезінки достовірно частіше діагностовано при HBeAg-негативному гепатиті та в імуноактивній фазі ХГВ порівняно з іншими фазами хвороби. Встановлений зворотній кореляційний зв'язок між тривалістю ХГВ та вірусним навантаженням ($R = -0,49$; $p < 0,05$), що може бути свідченням зменшення активності вірусної реплікації у дітей зі збільшенням тривалості ХГВ та зростанням

ймовірності самостійної елімінації вірусу. У групі дітей з ХГВ та супутньою онкогематологічною патологією достовірно частіше діагностувався астеновегетативний синдром (55 % проти 28 %, $p < 0,05$), більшість хворих (65 %) мали активний перебіг гепатиту та високе вірусне навантаження (80 % проти 42 %, $p < 0,05$).

ХГС та ХГВ у дітей супроводжуються активним фіброгенезом. У обстежених дітей з ХГС, порівняно з контрольною групою, в сироватці крові встановлено достовірне підвищення концентрації ГК, TGF- β_1 , індексу APRI (рис. 1).

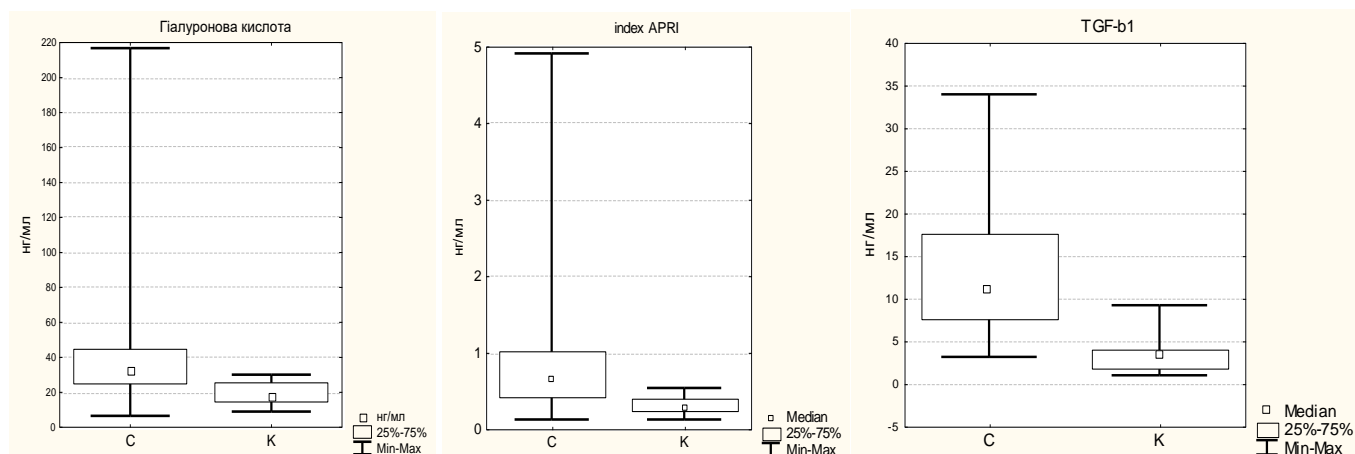


Рис. 1 Показники серологічних маркерів фіброзу та індекс APRI у хворих на ХГС (С) та здорових дітей (К)

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

Аналіз величин досліджуваних показників фіброзу залежно від генотипу вірусу показав, що у дітей з 1 генотипом HCV при природньому перебігу захворювання (не отримували ПВТ) фіброзні зміни в печінці більш виразні як за даними серологічних маркерів фіброзу, так і за морфологічними даними, ніж у дітей з 2 та 3 генотипом HCV. 50 % хворих з 1 генотипом мали фіброз $\geq F2$, а в групі дітей з 2 та 3 генотипом таку стадію фіброзу діагностовано лише у 12,5 % дітей, $p=0,035$ (точний критерій Фішера); (OR 7,0; 95 % CI 1,28-38,36). Це свідчить, що 1 генотип HCV є більш несприятливим в плані прогресування гепатиту, ніж 2 та 3 генотипи. У дітей з ХГС та супутньою онкогематологічною патологією досліджувані маркери фіброзу не мали достовірної відмінності з хворими без цієї патології.

У дітей з ХГВ досліджувані показники фіброзу, як і у хворих з ХГС, були вірогідно вищі, ніж в контрольній групі (ГК 29,8 (19,7-50,3) і 17,8 (14,8-25,6), TGF- β_1 12,7 (8,8-21,7) і 3,0 (1,9-4,2) та індекс APRI 0,55 (0,4-0,9) і 0,24 (0,23-0,4), $p < 0,005$. Аналіз досліджуваних маркерів фіброзу у дітей хворих на ХГВ з різними фазами

інфекційного процесу показав, що діти, які знаходились в імунотолерантній фазі, мали найнижчі показники TGF- β_1 та ГК в сироватці крові порівняно з пацієнтами з інших груп (табл. 1). У хворих в імуноактивній фазі, порівняно з групою дітей в імунотолерантній, достовірно підвищені в сироватці крові показники ГК та TGF- β_1 , $p < 0,05$. Хворі в фазі імунного контролю мали достовірно нижчу концентрацію ГК в сироватці крові порівняно з групою дітей в імуноактивній фазі, $p < 0,05$. Отримані дані свідчать про те, що у дітей з сероконверсією HBeAg сповільнюються темпи прогресування ХГВ. Найбільш несприятливим в плані прогресування ХГВ є HBeAg негативний гепатит, що підтверджується наявністю у 85,7 % дітей фіброзу \geq F2 по METAVIR та найвищих показників ГК та TGF- β_1 в сироватці крові, які відрізнялись від аналогічних показників в інших групах хворих, $p < 0,05$. Варто зазначити, що у дітей з ХГВ в імунотолерантній фазі, на відміну від контрольної групи, встановлене достовірне підвищення TGF- β_1 та індексу APRI, що може бути свідченням фіброгенезу в печінці навіть в цій фазі інфекційного процесу.

Таблиця 1

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

Показник	Імунотолерантна фаза (n=7)	Імуноактивна фаза (n=33)	HBeAg негативний гепатит (n=7)	Фаза імунного контролю (n=23)	Контрольна група (n=20)
Індекс APRI	0,4 (0,34-0,52)•◆	0,6 (0,5-1,0)***	1,3 (0,5-1,5)	0,5 (0,4-0,7)**	0,24 (0,23-0,4)••
TGF- β_1 , нг/мл	6,2 (4,8-6,7)•◆	13,3 (9,1-21,7)***	24,6 (21,7-29,6)*	11,5 (7,3-4,2)**	3,0 (1,9-4,2)••
ГК, нг/мл	18,1 (13,7-25,4)•◆	36,2 (23,8-79,6) ***	163 (29,8-248)*	25 (19,2-32,1) **	17,8 (14,8-25,6)

Примітки: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Мана-Уїтні між HBeAg негативним гепатитом та імуноактивною фазою; ** - між фазою імунного контролю та HBeAg негативним гепатитом; *** - між імуноактивною фазою та фазою імунного контролю; • - між імунотолерантною фазою та HBeAg негативним гепатитом; ◆ - між імунотолерантною фазою та імуноактивною фазою; •• - між контрольною групою та імунотолерантною фазою.

За результатами проведеного кореляційного аналізу Спірмена встановлено, що у дітей з ХГВ показники фіброзу (ГК, TGF- β_1 , індекс APRI) між собою мають прямі кореляційні зв'язки помірної сили (ГК і TGF- β_1 $R=0,78$; ГК і індекс APRI $R=0,6$; TGF- β_1 і індекс APRI $R=0,42$). Встановлено пряму кореляцію між величинами ГК, TGF- β_1 , індексом APRI та АЛТ ($R=0,54$, $R=0,41$, $R=0,62$ відповідно, $p < 0,01$), що свідчить про пряму залежність фіброгенезу в печінці у цих хворих від активності гепатиту.

За нашими даними, протівірусна терапія пригнічує фіброгенез в печінці. Так хворі, які не отримували ПВТ при ХГВ мали вищі показники сироваткових маркерів фіброзу, ніж діти, яким проведено ПВТ (ГК 63,9 (20,6-135,4) нг/мл проти 25,0 (20,1-32,7) нг/мл, $p < 0,05$). В групі дітей з ХГВ, які в анамнезі мали онкогематологічну патологію, не встановлено вірогідної різниці в показниках досліджуваних маркерів фіброзу порівняно з хворими без цієї патології.

За результатами проведеного молекулярно-генетичного дослідження встановлено, що більшість дітей з ХГС мали генотип СТ за локусом rs12979860 гену ІЛ-28В (54,1 %) та генотип ТТ за локусом rs8099917 (59 %) (рис. 2).



Рис. 2 Частота варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В SNP rs12979860 та rs8099917 у хворих з ХГС

Аналіз клінічної симптоматики залежно від варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В не виявив вірогідної відмінності клінічних проявів гепатиту. Нами встановлено, що при генотипах СТ/ТТ у локусі rs12979860 гену ІЛ-28В превалює низьке вірусне навантаження ($\chi^2=6,95$, $p < 0,05$). При аналізі активності у дітей з ХГС з різними варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В та генотипу вірусу достовірної різниці не встановлено

Встановлено, що діти з варіантом поліморфізму СС (rs12979860) мали достовірно менші концентрації ГК та TGF- β_1 порівняно з групами дітей з варіантом поліморфізму ТТ (rs12979860) (табл. 2).

Кількість дітей зі стадією фіброзу $\geq F2$ по METAVIR в групі з СС поліморфізмом (rs12979860) була суттєво меншою (11,1 %) порівняно з групами з ТТ поліморфізмом (50 %), ($F=0.062$; $p < 0,05$) та СТ (rs12979860) - (39,4 %), ($F=0.053$; $p < 0,05$). За нашими даними, при генотипі СС (rs12979860) не було жодної дитини з концентрацією ГК > 50 нг/мл, при генотипі СТ – таких хворих було 24,2 %, а при ТТ - 60 % дітей, $p < 0,05$. Рівень TGF- $\beta_1 > 21,4$ нг/мл визначено лише у 24,2 % дітей з СТ генотипом та 20 % - з ТТ порівняно з варіантом поліморфізму СС, $p < 0,05$.

Отримані дані співпадають з дослідженнями у дорослих, де наявність алелі Т (rs12979860) впливає на тяжкість фіброзу печінки (С. Fabris et al., 2011).

Аналіз показників фіброзу у дітей з ХГС та варіантами поліморфізму ТТ та TG/GG за локусом rs8099917 показав, що діти, у яких присутній варіант ТТ мають

більш сприятливий перебіг ХГС, ніж діти з варіантами поліморфізму TG/GG. Фіброз печінки \geq F2 мали 19,4 % дітей з поліморфізмом TT (rs8099917) та 44 % з TG/GG (rs8099917), ($\chi^2=4,3$; $p<0,05$). Отримані дані свідчать, що несприятливими варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В є TT (rs12979860), СТ (rs12979860) та TG/GG (rs8099917). Діти з варіантом поліморфізму СС (rs12979860) та TT (rs8099917) при інших рівних умовах мають менші прояви фіброзу печінки. Для встановлення ризику прогресування ХГС достатнім може бути визначення варіантів поліморфізму в локусі rs12979860 гену ІЛ-28В.

Таблиця 2

Показники фіброзу у хворих на ХГС дітей з різними варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В; Me (LQ-UQ)

Показник	rs12979860			rs8099917	
	CC (n=18)	CT (n=33)	TT (n=10)	TT (n=36)	TG/GG (n=25)
ГК, нг/мл	27,5 (20,7-32,4)	34,9 (24,5-44,6)	52,6 (32,8-65,9)*	32,2 (23,2-38,4)	35,7 (19,6-54,6)
TGF- β_1 , нг/мл	8,7 (6,5-11,8)	10,6 (8,4-21,3)	13,0 (10,2-17,7)*	10,0 (7,3-16,4)	10,6 (8,6-17,7)
Індекс APRI	0,6 (0,4-0,7)	0,6 (0,4-1,0)	1,0 (0,4-1,1)	0,6 (0,4-0,94)	0,8 (0,4-1,1)

Примітка: * - різниця ($p<0,05$) за критерієм Мана-Уїтні між групами хворих з СС та TT генотипами локусу rs12979860 гену ІЛ-28В

У дітей з ХГС та супутньою онкогематологічною патологією тільки при генотипі СТ/TT (rs12979860) рівень ГК був вірогідно вищим у хворих з онкогематологічною патологією, ніж без неї ($p<0,05$).

На відміну від хворих на ХГС, половина дітей з ХГВ мали генотип СС за локусом rs12979860 гену ІЛ-28В (30 % та 50 % відповідно, $\chi^2=5,53$, $p<0,05$), СТ - 44 %, а TT - 6 %. Генотип TT за локусом rs8099917 зустрічався в 65 %, TG – у 30 %, GG – 5 % обстежених (рис. 3).

Встановлено, що представленість генотипів СС та СТ/TT за локусом rs12979860 в групах дітей з імуноактивним гепатитом та в фазі імунного контролю практично однакова, в той час як в групі дітей з HBeAg негативним гепатитом більшість (71,4 %) мали несприятливі генотипи СТ/TT. Щодо генотипів TT та TG/GG за локусом rs8099917 більшість дітей мали генотип TT у всіх групах, $p>0,05$.

Аналіз фіброзних змін в печінці у дітей з активним ХГВ показав, що діти з варіантом поліморфізму СС (rs12979860) мали достовірно нижчі показники TGF- β_1 , ніж при поліморфізмі СТ/TT (rs12979860), $p<0,05$ (табл. 3).

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

Отримані дані свідчать, що хворі з ХГВ в імуноактивній фазі та в фазі уникнення імунної відповіді з варіантом поліморфізму СС (rs12979860) та TT

(rs8099917) мають тенденцію до більш сприятливого в плані прогресування фіброзу перебігу ХГВ, ніж діти з варіантами поліморфізму СТ/ТТ (rs12979860) і TG/GG (rs8099917).

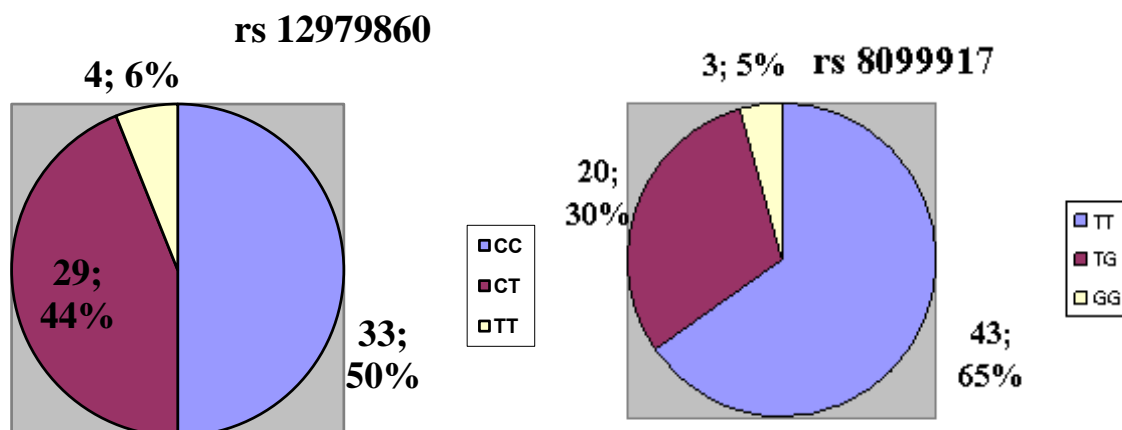


Рис. 3 Частота варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В SNP rs12979860 і rs8099917 у дітей з ХГВ

Таблиця 3

Показники фіброзу у дітей з активним ХГВ (імуноактивна фаза та HBeAg негативний гепатит) та різними варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В, Me (LQ-UQ)

Показник	rs12979860		rs8099917	
	CC (n=19)	CT /TT (n=21)	TT (n=27)	TG/GG (n=13)
ГК, нг/мл	38,4 (26,8-85,7)	42,1 (26,1-121,4)	38,4 (23,8-122,4)	42,1 (29,8-92,4)
TGF- β_1 , нг/мл	14,5 (9,1-21,7)	18,6* (12,5-27,3)	14,0 (9,1-24,3)	18,2 (12,7-26,6)
індекс APRI	0,6 (0,5-1,0)	0,8 (0,5-1,3)	0,6 (0,5-1,1)	0,8 (0,5-1,1)

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

Діти з ХГВ в фазі імунного контролю не мали достовірних відмінностей за показниками фіброзу печінки залежно від варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В. У хворих з онкогематологічною патологією переважали варіанти поліморфізму гену ІЛ-28В (rs12979860) CC та TT (rs8099917) - 64 %, СТ/ТТ та TG - 36 %. У хворих з супутньою онкогематологічною патологією відмінностей в перебігу залежно від варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В не знайдено.

В виконаній роботі методом ROC аналізу ми визначили кількісні показники ГК, TGF- β_1 та індексу APRI, які можуть бути використані в клінічній практиці у

дітей з ХГС та ХГВ в якості діагностичних маркерів виразного фіброзу печінки (стадія фіброзу \geq F2 по METAVIR). За цим аналізом діагностичними критеріями виразного фіброзу (\geq F2 по METAVIR) у дітей з ХГС є: $TGF\beta_1 \geq 14,6$ нг/мл, $ГК \geq 32,6$ нг/мл та індекс $APRI \geq 0,8$. Діагностичними критеріями виразного фіброзу (\geq F2 по METAVIR) у дітей з ХГВ є: $TGF\beta_1 \geq 16,9$ нг/мл, $ГК \geq 34,4$ нг/мл та індекс $APRI \geq 0,8$.

Показники діагностичної ефективності вибраних маркерів фіброзу у дітей з ХГС та ХГВ наведені у табл. 4.

Таблиця 4.

Показники діагностичної ефективності індексу $APRI$, $TGF\beta_1$, $ГК$ у хворих на ХГС та ХГВ дітей

Показник	ХГС			ХГВ		
	$TGF\beta_1 \geq 14,6$ нг/мл	$ГК \geq 32,6$ нг/мл	індекс $APRI \geq 0,8$	$TGF\beta_1 \geq 16,9$ нг/мл	$ГК \geq 34,4$ нг/мл	індекс $APRI \geq 0,8$
Розповсюдженість, %	34,4	34,4	34,4	37,1	37,1	37,1
Se, %	73,0	95,5	45,5	81,0	92,0	71,0
Sp, %	93,0	77,0	85	90,0	99,5	87,0
PV «+», %	84,54	68,53	61,40	82,69	99,09	76,31
PV «-», %	86,79	97,03	74,84	88,93	95,47	83,57
LR «+»	10,43	4,15	3,03	8,10	184,0	5,46
LR «-»	0,29	0,06	0,64	0,21	0,08	0,33
Претестова можливість	0,52	0,52	0,52	0,59	0,59	0,59
Післятестова можливість «+»	5,47	2,18	1,59	4,78	108,53	3,22
Післятестова ймовірність «+»	0,85	0,69	0,61	0,83	0,99	0,76
Післятестова можливість «-»	0,15	0,03	0,34	0,12	0,05	0,2
Післятестова ймовірність «-»	0,13	0,03	0,25	0,11	0,05	0,16
Хибнопозитивні результати, %	7,0	23,0	15,0	10,0	0,50	13,0
Хибнонегативні результати, %	27,0	4,50	54,5	19,0	8,0	29,0
Точність, %	86,12	83,36	71,41	86,66	96,72	81,06

Проведений статистичний аналіз дозволив виокремити предиктори прогресуючого перебігу ХГС та ХГВ у дітей (таблиці 5 та 6).

Встановлені нами предиктори прогресуючого перебігу ХГС та ХГВ у дітей та діагностичні (не морфологічні) критерії виразного фіброзу печінки стали підґрунтям

для розробки алгоритму діагностичних заходів для визначення стадії гепатиту та тактики ведення хворого.

Таблиця 5

Предиктори прогресуючого перебігу ХГС у дітей

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

Таблиця 6

Предиктори прогресуючого перебігу ХГВ у дітей

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

ВИСНОВКИ

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

гепатити В та С дозволить своєчасно розпочати противірусне лікування та знизити частоту формування тяжких ускладнень.

2. ХГС у дітей в 37,1% випадків характеризується безсимптомним перебігом з нормальними показниками трансаміназ. З збільшенням тривалості ХГС більше 5-10 років частота клінічних проявів (диспепсичний синдроми, гепато- та спленомегалія, малі печінкові знаки) вірогідно зростає. Хворі з високим вірусним навантаженням мають більш активний перебіг ХГС (81 % проти 52 %, $p < 0,05$).

В імунотолерантній фазі ХГВ знаходяться переважно діти дошкільного та молодшого шкільного віку (7,0 (5-9)) порівняно з фазою імуного контролю (14 (10-17)), $p < 0,05$. НВеАг-негативний гепатит формується у дітей з тривалим перебігом гепатиту (середня тривалість хвороби 10 (7-15) років порівняно з 6 (4-10) у хворих в імуноактивній фазі, $p < 0,05$). У дітей в імуноактивній фазі та фазі уникнення імуної відповіді гепатит перебігає переважно з низькою та мінімальною активністю.

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

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

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

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

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

У хворих на ХГС несприятливими в плані прогресування фіброзу є генотип ТТ й СТ (rs12979860) та TG/GG (rs8099917) гену ІЛ-28В (ГК > 50 нг/мл – 0 з генотипом СС, 24,2 % - з СТ та 60 % - з ТТ (rs12979860) порівняно з СС, $p < 0,05$; TGF- $\beta_1 > 21,4$ нг/мл визначено лише у 24,2 % дітей з СТ генотипом та 20 % - з ТТ порівняно з СС, $p < 0,05$; стадія фіброзу $> F2$ – у 11 % дітей з генотипом СС, 39,4 % - з СТ та 50 % - з генотипом ТТ (rs12979860) гену ІЛ-28В, $p < 0,05$, а також 44,0 % з генотипами TG/GG порівняно з 19,4 % генотипу ТТ (rs8099917), $p < 0,05$).

У дітей з ХГВ з генотипами СТ/ТТ, порівняно з генотипом СС (rs12979860) гену ІЛ-28В, лише в імуноактивній фазі та фазі уникнення імуної відповіді

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

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

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

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

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

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

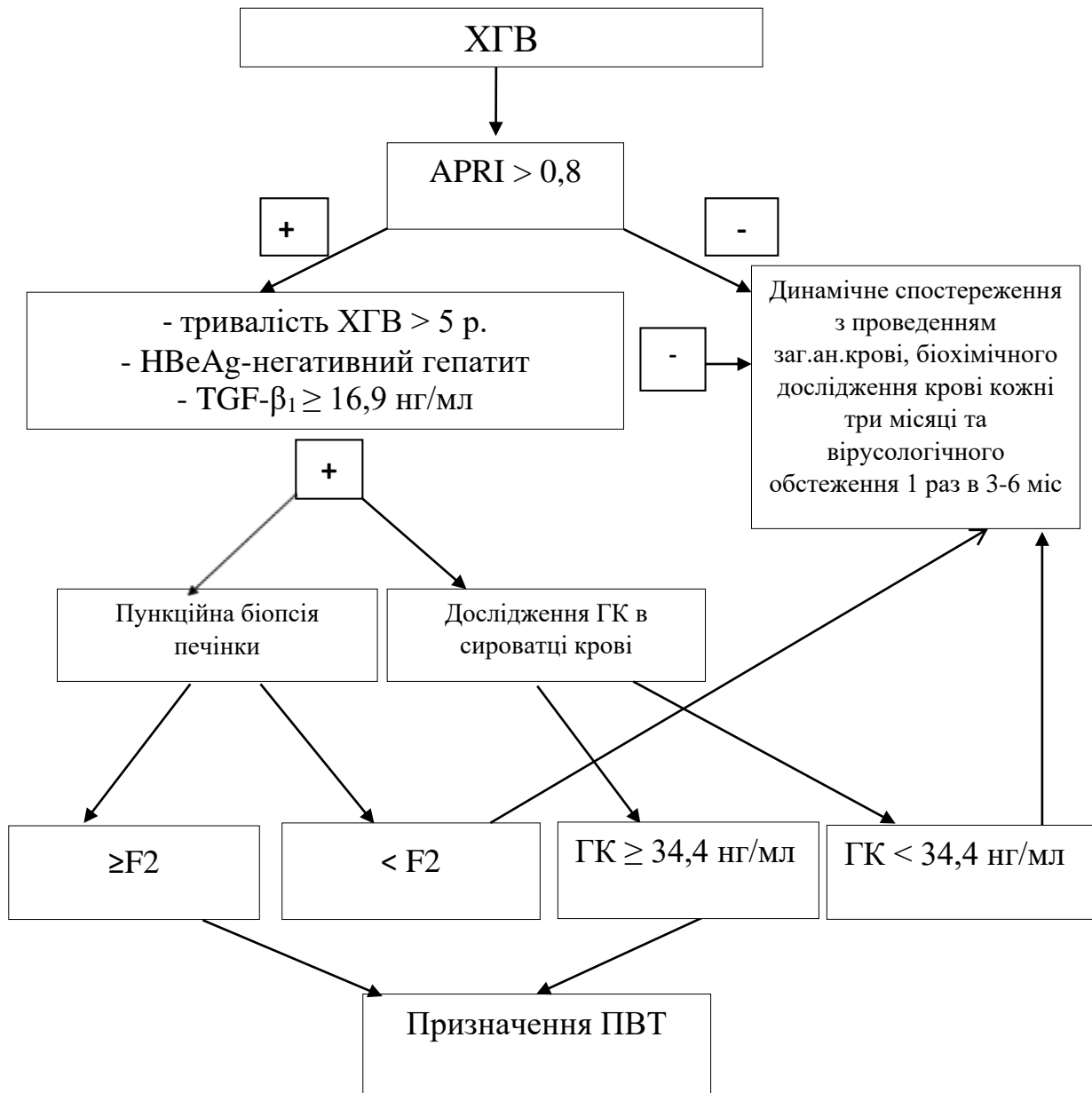
1. Для діагностики фіброзу печінки (\geq F2 по METAVIR) у дітей з ХГВ можуть бути використані наступні критерії: показник індексу APRI > 0,8, ГК $\geq 34,4$ нг/мл, TGF- $\beta_1 \geq 16,9$ нг/мл.

2. Предикторами прогресуючого перебігу ХГВ у дітей є: HBeAg негативний гепатит, тривалість хвороби більше 5 років, індекс APRI > 0,8, TGF- $\beta_1 \geq 16,9$ нг/мл, ГК $\geq 34,4$ нг/мл.

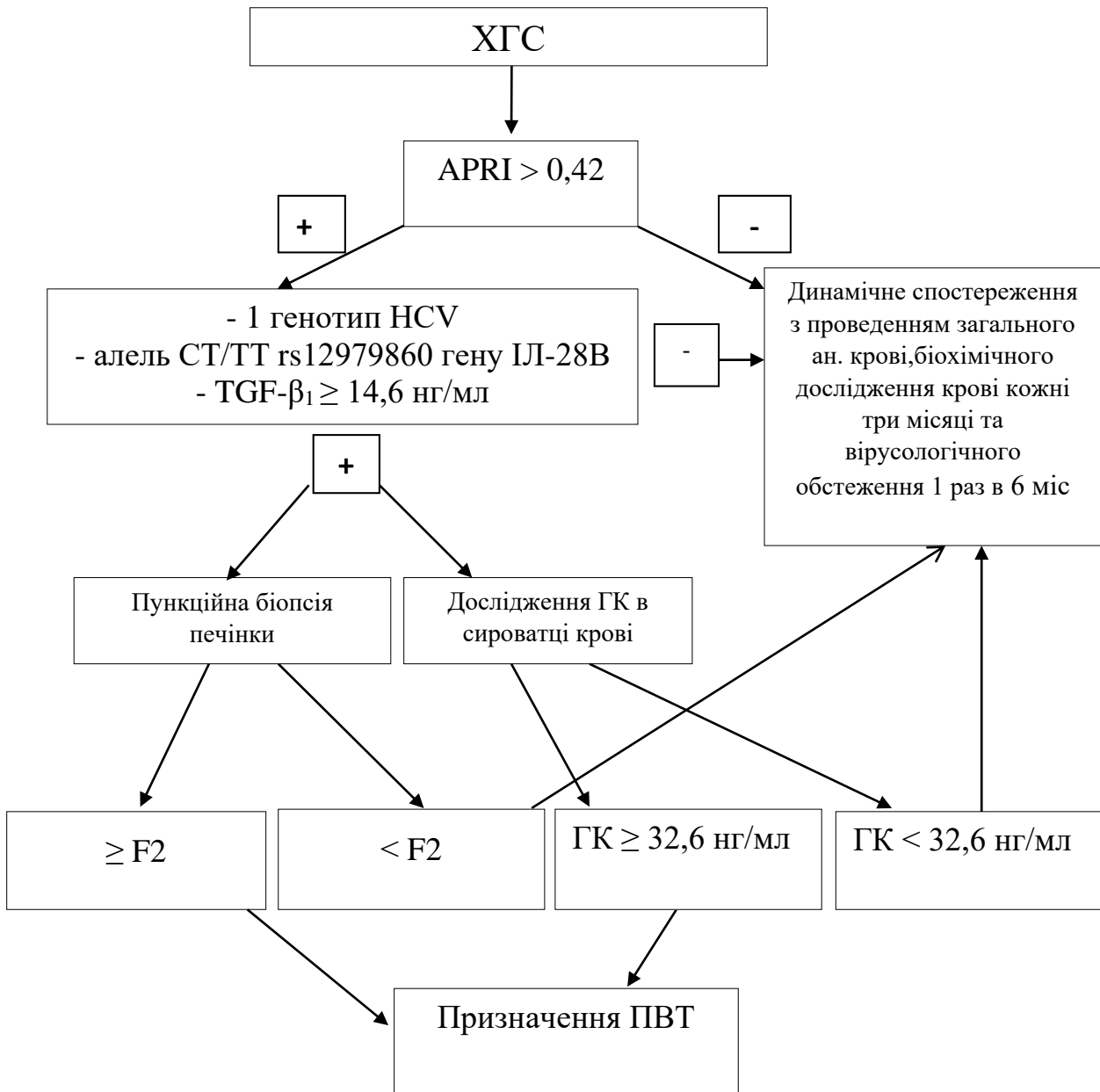
3. Для діагностики фіброзу печінки (\geq F2 по METAVIR) у дітей з ХГС можуть бути використані наступні критерії: TGF $\beta_1 \geq 14,6$ нг/мл, ГК $\geq 32,6$ нг/мл та індекс APRI > 0,42.

4. Предикторами прогресуючого перебігу ХГС у дітей є: 1 генотип вірусу, генотип СТ rs12979860 гену ІЛ-28В, TGF- $\beta_1 \geq 14,6$ нг/мл, ГК $\geq 32,6$ нг/мл.

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



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



СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Березенко В. С. Клініко-параклінічні аспекти перебігу хронічного вірусного гепатиту С в дитячому віці / Березенко В. С., Царьова О. В. // Перинатология и педиатрия. - 2015. - № 2 (62). - С. 38-42. (Особистий внесок - збір матеріалу, обробка отриманих даних, підготовка до друку).

2. Березенко В. С. Особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту В у дітей / Березенко В. С., Царьова О. В. // Здоровье ребенка. - 2015. - № 6 (66). - С. 63-67. (Особистий внесок - збір матеріалу, обробка отриманих даних, підготовка до друку).

3. Березенко В. С. Характеристика фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом С за окремими прямими та непрямими маркерами / Березенко В. С., Царьова О. В. // Вісник морфології. - 2016. - № 1, Т. 22. - 113-117. (Особистий внесок - Збір матеріалу, обробка отриманих даних, підготовка до друку).

4. Березенко В. С. Особливості фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом В / Березенко В. С., Царьова О. В. // Перинатология и педиатрия. - 2015. - № 4 (64). - С. 86-90. (Особистий внесок - збір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, підготовка до друку).

5. Березенко В. С. Особливості прогресування хронічного вірусного гепатиту С у дітей з різними варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В / Березенко В. С., Царьова О. В., Диба М. Б. // Сучасна педіатрія. - 2016. - № 1 (73). - С. 120-126. (Особистий внесок - збір матеріалу, аналіз літературних джерел, обробка отриманих даних, підготовка до друку).

6. Березенко В. С. Особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту В у дитячому віці залежно від варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В / Березенко В. С., Царьова О. В., Диба М. Б. // Сучасна педіатрія. - 2016. - № 4 (76). - С. 78-83. (Особистий внесок - збір матеріалу, наукова інтерпретація, обробка отриманих даних, підготовка до друку).

7. Березенко В. С. Клинико-параклинические особенности течения хронического вирусного гепатита В и С у детей / Березенко В. С., Царева Е. В. // Актуальні проблеми педіатрії: матеріали Х Конгресу педіатрів України (6-8 жовтня 2014 року) / Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. - К., 2014. - Т. 1. - С. 8-9. (Особистий внесок - збір матеріалу, підготовка тез до друку).

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

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

10. Патент на корисну модель № 107350. Спосіб прогнозування перебігу хронічного вірусного гепатиту С у дітей / Березенко В. С., Царьова О. В., Диба М. Б.; заявник та патентовласник ДУ «ІПАГ НАМНУ». - № u201602475; заявл. 14.03.16; опубл. 25.05.2016. Бюл. № 10.

АНОТАЦІЯ

Царьова О.В. Клініко-діагностичні критерії прогресування хронічних вірусних гепатитів В та С у дітей. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – Педіатрія. – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Київ, 2017.

Дисертація присвячена питанням підвищення ефективності діагностики фіброзу печінки у дітей з хронічними вірусними гепатитами В та С шляхом дослідження особливостей їх прогресування залежно від етіології, тривалості хвороби, вірусного навантаження, активності гепатиту, варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В. Встановлено, що 1 генотип вірусу та тривалість захворювання у дітей з ХГС впливають на процеси фіброзу в печінці, а у дітей з ХГВ прогресуванню фіброзу в печінці сприяє HBeAg негативний статус та активність запального процесу. У хворих на ХГС несприятливими в плані прогресування фіброзу є генотип ТТ й СТ (rs12979860) та TG/GG (rs8099917) гену ІЛ-28В. При ХГВ більш активний фіброгенез мав місце у пацієнтів з генотипами СТ/ТТ (rs12979860) гену ІЛ-28В лише в імунноактивній фазі та фазі уникнення імунної відповіді. Встановлені діагностичні критерії та предиктори прогресуючого перебігу ХГС та ХГВ у дітей. Розроблено алгоритми діагностичних заходів, які дозволяють без проведення пункційної біопсії у дітей з ХГС та В діагностувати виразний фіброз та визначитись з необхідністю призначення ПВТ.

Ключові слова: діти, хронічний вірусний гепатит В, хронічний вірусний гепатит С, поліморфізм гену ІЛ-28В, фіброз печінки, гіалуринова кислота, трансформуючий фактор росту β_1 .

АННОТАЦІЯ

Царева Е.В. Клинико-диагностические критерии прогрессирования хронических вирусных гепатитов В и С у детей. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – Педиатрия. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Киев, 2017.

Диссертация посвящена вопросам повышения диагностики фиброза печени у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С путем изучения особенностей их прогрессирования в зависимости от этиологии, длительности болезни, вирусной нагрузки, активности гепатита, варианта полиморфизма гена ИЛ-28В.

Установлено, что у детей с ХГС в 37,1 % случаев заболевание имеет преимущественно бессимптомное течение с нормальными показателями трансаминаз. Проявления астеновегетативного и диспепсического синдромов присущи детям с активным течением гепатита (52 % и 24 %; 38 % и 12 %, $p < 0,05$). С увеличением длительности ХГС более 5-10 лет частота клинических проявлений (диспепсический синдром, гепато- и спленомегалия, малые печеночные знаки) достоверно повышается. Больные с высокой вирусной нагрузкой имеют более активное течение ХГС (81 % против 52 %, $p < 0,05$). В иммунотолерантной фазе ХГВ находятся преимущественно дети дошкольного и младшего школьного возраста (7,0 (5-9)) по сравнению с фазой иммунного контроля (14 (10-17)), $p < 0,05$. HBeAg негативный гепатит формируется у детей с длительным течением гепатита (10 (7-

15)) по сравнению с иммуноактивной фазой (6 (4-10)), $p < 0,05$. У детей в иммуноактивной фазе и с HBeAg-негативным гепатитом заболевание протекает преимущественно с низкой и минимальной активностью. ХГС и ХГВ у детей характеризуются активным фиброгенезом, о чем свидетельствует достоверное повышение в сыворотке крови у обследованных больных, по сравнению с группой здоровых детей, концентрации ГК, TGF- β_1 и величины индекса APRI. У детей с ХГС процессы фиброгенеза в печени зависят от генотипа вируса. При естественном течении заболевания стадия фиброза \geq F2 по METAVIR диагностирована у 50 % больных с 1 генотипом вируса и только у 12,5 % - со 2 и 3 генотипом, $p = 0,035$. Установлено, что с увеличением длительности заболевания усиливаются процессы фиброза в печени у пациентов с ХГС (коэффициент корреляции Спирмена между ГК и длительностью заболевания $R = 0,36$, $p < 0,05$). У детей с ХГВ фиброгенез в печени зависит от активности гепатита (в иммуноактивной фазе и при HBeAg-негативном гепатите, по сравнению с фазой иммунного контроля и иммунотолерантной фазой, достоверно повышены в сыворотке крови концентрации прямых биохимических маркеров фиброза - ГК и TGF- β_1 . Наиболее неблагоприятным в плане прогрессирования является HBeAg-негативный ХГВ (стадия фиброза \geq F2 диагностирована у 85,7 % этих больных).

Проведенное молекулярно-генетическое исследование позволило установить, что у больных с ХГС генотип CC (rs12979860) гена IL-28B встречался в 30 % больных, CT (rs12979860) – у 54,1 %, TT (rs12979860) – 16 %. Генотип TT (rs8099917) IL-28B - у 59 %, TG (rs8099917) – 34 %, GG (rs8099917) – 7 % детей с ХГС. При ХГВ у детей генотип CC (rs12979860) IL-28B установлен у 50 % детей, CT – 44 %, TT – 6 %. У детей с ХГВ генотип TT (rs8099917) IL-28B встречался в 65 %, TG - 30 %, GG - 5 % случаев.

Установлено влияние вариантов полиморфизма гена IL-28B на процессы фиброза в печени у детей с хроническими вирусными гепатитами. У больных детей ХГС неблагоприятными в плане прогрессирования фиброза являются генотипы TT и CT (rs12979860), TG/GG (rs8099917) гена IL-28B. При ХГВ у детей с генотипами CT/TT, по сравнению с генотипом CC (rs12979860) гена IL-28B, только в иммуноактивной фазе и фазе избегания иммунного ответа установлен более активный фиброгенез.

Установлены диагностические критерии и предикторы прогрессирующего течения ХГС и ХГВ у детей. Разработаны алгоритмы диагностических мероприятий, которые позволяют без проведения пункционной биопсии печени у детей с ХГС и ХГВ диагностировать выраженный фиброз и определиться с необходимостью назначения ПВТ.

Ключевые слова: дети, хронический вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит С, полиморфизм гена IL-28B, фиброз печени, гиалуроновая кислота, трансформирующий фактор роста β_1 .

SUMMARY

Tsaryova O. V. Clinical and diagnostic criteria of chronic viral hepatitis B and C progression in children. – Manuscript.

Thesis for a scientific degree of Candidate of Medical Science in the specialty 14.01.10 – Pediatrics. – SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Academy of Medical Sciences in Ukraine», Kyiv, 2017.

The thesis is devoted to improving the efficiency of diagnostics of liver fibrosis in children with chronic hepatitis B (CHB) and C (CHC) by investigating the characteristics of their progression depending on the etiology, duration of illness, viral load, hepatitis activity and polymorphism of the gene IL-28B. It was established that genotype 1 of the virus and duration of disease in children with CHC influence the process of fibrosis in liver, and HBeAg negative status and the activity of the inflammatory process contributes to the progression of fibrosis in liver in children with CHB. The genotype TT and CT (rs12979860), TG/GG (rs8099917) of the gene IL-28B are unfavorable in terms of the progression of fibrosis in patients with CHC. In patients with CHB the more active fibrogenesis occurred in patients with genotype CT/TT (rs12979860) of the gene IL-28B only in immunoactive phase and in the phase of avoiding the immune response. The diagnostic criteria and predictors of the progressive course of CHB and CHC in children were established. The algorithms of diagnostic measures were developed which allow to diagnose expressive fibrosis without a biopsy in children with CHC and B and to determine the need of antiviral therapy.

Key words: children, chronic viral hepatitis B, chronic viral hepatitis C, polymorphism of the gene IL-28B, liver fibrosis, hyaluronic acid, transforming growth factor β_1 .

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза
 ГК – гіалуринова кислота
 ІЛ – інтерлейкін
 ПВТ – протівірусна терапія
 ХГВ – хронічний гепатит В
 ХГС – хронічний гепатит С
 СІ – довірчий інтервал
 LR – відношення правдоподібності
 Me – медіана
 OR – відношення ризиків
 p – рівень значимості
 PV – прогностична цінність
 RR – відносний ризик
 Se - чутливість
 Sp - специфічність
 TGF- β_1 – трансформуючий фактор росту
 LQ-UQ – інтерквартильний інтервал