

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА**

СІНГХ ШАЙЛЕНДРА

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

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

14.01.13 - інфекційні хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Мороз Лариса Василівна,

Вінницький національний медичний університет

імені М.І. Пирогова МОЗ України,

завідувач кафедри інфекційних хвороб

з курсом епідеміології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор

Рябокоть Олена Вячеславівна,

Запорізький державний медичний університет МОЗ України,

завідувач кафедри інфекційних хвороб;

доктор медичних наук, професор

Ходак Лариса Анатоліївна,

Харківська медична академія післядипломної освіти,

завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб.

Захист дисертації відбудеться «28» грудня 2018 року о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Із дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий « » листопада 2018 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04,

доктор медичних наук, професор

Н.І. Токарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За даними експертів ВООЗ у світі 325 млн людей живуть з хронічним гепатитом В і С (Бюлетень ВООЗ, 2017), зокрема в Україні таких хворих понад 2 млн осіб (Голубовська О.А., 2017; Ніколаєнко В.Б., 2017). Ця проблема є досить актуальною серед дитячого населення, оскільки щорічно в Україні реєструється близько 3,5 тис. дітей з вірусним гепатитом В, при чому гострий гепатит В значно частіше трансформується у хронічний, ніж у дорослих (90% проти 10-15% відповідно) (Крючко Т.О., 2012). Велика занепокоєність щодо дітей з хронічним гепатитом В спричинена розвитком важких закономірно прогресуючих наслідків, таких як фіброз, цироз печінки і гепатоцелюлярна карцинома (Крамарьов С.О., 2016). Щорічно від хронічного гепатиту В у світі помирає понад 1,4 млн осіб, що прирівнюється до загальної кількості померлих від туберкульозу та ВІЛ (Сергеева Т.В., 2017).

Останнім часом все більшу увагу інфекціоністів привертає контингент дітей з хронічними гепатитами, які виникли на тлі онкогематологічної патології (Крамарьов С.О., 2017; Романова О.Н., 2013). Інфікованість вірусами гепатитів онкогематологічних хворих досягає 79% (Воронов О.О., 2017; Сигарева І.А., 2007), що пов'язано з великим гемотрансфузійним навантаженням з приводу основного захворювання (Березенко В.С., Царьова О.В., 2016). На даний час відсутня статистика щодо рівнів інфікування HBV- і HCV-інфекціями пацієнтів онкогематологічних стаціонарів України, особливо дитячого населення.

У імуноскомпрометованих дітей враження печінки та його прогресування при вірусному гепатиті В мають двоякий характер: обумовлений власне вірусною інфекцією, а також глибокою імуносупресією, в результаті як онкопроцесу, так і тривалої гепатотоксичної дії поліхіміотерапевтичних та інших лікарських засобів, які використовуються в якості супровідної терапії (Булиева Н.Б., 2012; Usta M., 2015). Усе це створює у таких пацієнтів передумови до прискореної хронізації вірусного гепатиту В та активізації процесів фіброзоутворення в печінці.

В останні роки у зв'язку з обмеженим застосуванням біопсії печінки у дітей ведеться активний пошук нових, ефективних, неінвазивних, економічно доступних способів діагностики початкових стадій фіброзу, які б могли застосовуватись в педіатрії і володіли високою інформативністю, чутливістю та специфічністю (Царьова О.В., 2017; Сірчак Є.С., 2012; Hind I.F., 2014; Holmberg S.D., 2013). Одним із таких неінвазивних біохімічних маркерів фіброзу печінки є остеопонтін, важливий компонент позаклітинного матриксу, що володіє прозапальною та профібротичною активністю в тканині печінки (Patoureaux S., 2012; Samy A.H., 2015). Чимало клінічних досліджень щодо даного показника проведено серед дорослого населення, тоді як серед дітей роботи такого плану є поодинокими (Iida T., 2018; Karpinsky G., 2017; Wen Y., 2016; Talat M.A., 2015; Huang W., 2010).

На даний час в Україні не розроблено єдиних протоколів ведення та лікування онкогематологічних хворих з хронічними гепатитами. З метою зменшення клінічних проявів захворювання та прогресування фіброзу печінки досить важливою є розробка у такого контингенту дітей оптимальних схем лікування даної патології. Згідно літератури аргінін-бетаїновий засіб володіє антифібротичними властивостями, що є чудовою альтернативою у дітей з ХГВ в

період ремісії основного захворювання, зокрема лімфобластного лейкозу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом наукової праці кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова «Метаболічні та генетичні аспекти розвитку вірусних інфекцій у дітей та сучасні методи корекції» (державний реєстраційний номер – 0115v004044). Здобувачем проведено аналіз сучасної літератури, здійснено підбір і обстеження хворих, забезпечено виконання лабораторних, імуноферментних, генетичних, інструментальних досліджень, проведено статистичну обробку отриманих результатів.

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

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу хронічного вірусного гепатиту В у дітей в ремісії лімфобластного лейкозу.

2. З'ясувати ступінь ушкодження печінки шляхом вивчення показників холестазу, цитолізу, печінково-клітинної недостатності, ліпідного обміну у хворих на хронічний вірусний гепатит В в ремісії лімфобластного лейкозу та залежність цих змін від вірусного навантаження.

3. Встановити вміст остеопонтину в плазмі крові хворих на хронічний гепатит В в ремісії лімфобластного лейкозу в залежності від віку, статі, активності запального процесу та вірусного навантаження.

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

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

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

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

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

статистичні.

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

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

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

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

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

У дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ запропоновано новий неінвазивний біомаркер фіброзу печінки – остеопонтин. Встановлення межового рівня ОПН дає можливість практичному лікарю оптимізувати діагностику фібротичних змін в печінці, як

альтернативу біопсії печінки. Його визначення дозволить вчасно виділити групу дітей, які потребують адекватного лікування, а отже, попередити розвиток серйозних ускладнень, таких як цироз і гепатоцелюлярна карцинома.

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

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджено в практику Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні, Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, Хмельницької міської інфекційної лікарні, Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні про що свідчать відповідні акти впровадження. Отримані дані використовуються в навчальному процесі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на кафедрі дитячих інфекційних хвороб.

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

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи висвітлені на: IX з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці», м. Тернопіль, 7-9 жовтня 2015 року; науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 60-річчю створення кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів, 12-13 травня 2016 року; Всеукраїнській науково-практичній конференції «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги», м. Вінниця, 29-30 вересня 2016 року; науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої гепатології», м. Київ, 17 травня 2017 року; на 15-му щорічному Європейському зібранні з проблеми ВІЛ та гепатитів – Стратегії лікування та резистентність до противірусної терапії (15th edition of the European Meeting on HIV & Hepatitis – Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance), 7 - 9 червня 2017, м. Рим, Італія; на 3-му щорічному зібранні з проблеми вірусних гепатитів та ВІЛ ко-інфекції у країнах Центральної та Східної Європи (3rd Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV), 27-28 вересня 2017 року, м. Любляна, Словенія; на Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Епідеміологічні і клінічні ускладнення інфекційних та паразитарних хвороб у сучасних умовах», м. Житомир, 5-6 жовтня 2017 року; на науково-практичній

конференції «Актуальні питання дитячих інфекційних хвороб», м. Вінниця, 25 жовтня 2017 року.

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

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 171 сторінці машинописного тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, загальної методики і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, обговорення та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (із них кирилицею – 69, латиницею – 71), додатків. Робота ілюстрована 31 таблицею, 19 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань нами була обстежена 101 дитина віком від 3 до 18 р, зокрема основну групу дослідження склала 41 дитина з хронічним гепатитом В в стадії ремісії лімфобластного лейкозу, групу порівняння – 30 дітей з хронічним гепатитом В без онкогематологічних захворювань. Контрольну групу становили 30 практично здорових дітей.

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

Матеріалом для дослідження були карти диспансерного спостереження та історії хвороб пацієнтів з ХГВ в ремісії лімфобластного лейкозу та ХГВ без окопатології. Лабораторно діагноз ХГВ був підтверджений виявленням в сироватці крові хворих HBV-ДНК якісним та кількісним методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на тест-системах НПФ «ДНК-технологія» (Росія). Для підтвердження хронічної стадії гепатиту В було проведено визначення маркерів HBV (HBsAg, HBeAg, anti HBc IgG, anti HBe) методом імуноферментного аналізу (ІФА) на аналізаторі Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія) з використанням тест-системи виробництва НВО «Диагностические системы» (Нижній Новгород, Росія). Верифікація діагнозу лімфобластного лейкоза в стадії ремісії проводилась згідно офіційної документації (виписки) з онкогематологічного відділення Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні та інших медичних закладів, де вони знаходились на диспансерному спостереженні. Тривалість ремісії лімфобластного лейкозу у хворих становила 2-3 роки. Оцінка особливостей перебігу гепатиту проводилась у пацієнтів, які попередньо не отримували противірусну терапію.

Всім хворим з ХГВ (71 дитина) проводився комплекс досліджень, що включав визначення загального аналізу крові та проведення біохімічного дослідження крові з визначенням загального білірубіну та фракцій, АЛТ, АСТ, активності ЛФ, ГГТ, загального білку, фракцій, коагулограми, ліпопротеїдів високої та низької щільності, холестерину, тригліцеридів. Оцінку активності некрозапального процесу та ступеня фіброзу печінки здійснювали за допомогою методів FibroTest, ActiTest. Усім обстежуваним дітям на початку лікування визначали рівень остеопонтину в плазмі крові за допомогою ІФА з використанням набору Human Osteopontin Quantikine ELISA Kit (R&D, Великобританія). У хворих даний біомаркер визначався в динаміці через 2 місяця при застосуванні різних схем лікування. Крім того, всім пацієнтам проводилось ультразвукове дослідження органів черевної порожнини на УЗ-сканері «Toshiba SSA-220A» (Японія) конвексним датчиком 3,75 МГц. Усі дослідження проводилися на базі Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні, на базі лабораторії «Synovo» м. Вінниця, лабораторії ДУ «Вінницький обласний лабораторний центр Держсанепідемслужби України» та лабораторій медичних закладів інших областей.

Залежно від лікувальної тактики, діти з ХГВ в ремісії ЛБЛ були розподілені на дві репрезентативні групи. Групу порівняння (група А) склали 18 дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ, які знаходились на диспансерному спостереженні і отримували базисну терапію згідно затверджених протоколів. До основної групи (група В) увійшли 23 пацієнти з ХГВ в ремісії ЛБЛ, які, окрім базисної терапії, отримували аргінін-бетаїновий засіб (виробник Фарматіс С.А.С. для «Фармюніон БСІЗ Девелопмент» Франція/Україна; реєстраційний номер 05.03 02 – 03/28649 від 25.04.2014 р.). Даний засіб застосовували у вигляді саше або скляного контейнеру. Дозування здійснювали згідно інструкції. Дітям старше 3 років засіб застосовували по 1 саше (або 1 скляному контейнеру) розведеному у 1/2 склянці питної води (100 ml) 3 рази на добу після їжі. Курс лікування тривав 2 місяці.

Отримані цифрові дані було статистично опрацьовано за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 2010, Statistica 6 (Stat Soft Inc. США), NCSS Statistics (версія 12.0.4) з використанням описового, порівняльного та кореляційного аналізу. Загальностатистичний аналіз отриманих кількісних даних включав обчислення медіани (Me) та інтерквартильних інтервалів (С25 – С75). Оцінку значимості середніх відмінностей в незалежних вибірках проводили за допомогою непараметричного методу Манна – Уїтні. Відмінності вважались статистично достовірними при $p < 0,05$. Ступінь взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмана (R). Проведено ROC-аналіз з визначенням AUROC та Cutoff Value (точки відсічення). Для підтвердження діагностичної ефективності запропонованого межового рівня ОПН проведений математичний аналіз шляхом розрахунку показників чутливості, специфічності, позитивної прогностичної цінності тесту (PPV), хибно-позитивних та хибно-негативних результатів, точності методу.

Протокол обстеження хворих складений на засіданні співпрацівників кафедри при узгодженні з адміністрацією Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні, Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні та відповідає основним

принципам «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012р. В кожній історії хвороби наявна інформована згода пацієнта з особистим підписом одного із батьків.

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

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

Враховуючи мету дослідження та поставлені завдання проведено комплексне дослідження 41 дитини з хронічним гепатитом В в ремісії лімфобластного лейкозу (основна група). Із числа обстежених даної групи хлопчики склали 58,5% (24), дівчатка відповідно 41,5% (17). Всі хворі були поділені на три вікові групи: перша – від 3 до 6 років – 9 (22%), друга – від 6 до 9 років – 10 (24,4%) та третя – від 9 до 17 років – 22 (53,6%). Середній вік пацієнтів склав 9,0 [7,0-14,0] років.

Дикий НВе Ag(+) штам вірусу мав місце у переважної більшості хворих (97,5%), тоді як НВе (Ag-)(мутантний) лише у 1 пацієнта (2,5%). З'ясувавши фази захворювання встановлено, що у 24 дітей (58,5%) гепатит перебував в імуноактивній фазі, у 9 хворих (21,9%) мала місце імунотолерантна фаза захворювання, у 3 дітей (7,3%) – фаза імунного контролю, у 5 (12,2%) – діагностувалась фаза уникнення імунної відповіді. Найчастішим фактором передачі при реалізації парентерального шляху виявились гемотранфузії у 38 (92,7%) хворих, майже в кожній третій дитини 13 (31,7%) мали місце оперативні втручання, найменша кількість дітей 6 (14,6%) вказували на причину інфікування – відвідування стоматолога. З'ясувавши анамнез життя у дітей встановлено, що у 24,3% (10 хворих) обстежених близькі родичі мали онкопатологію, 14,6% (6 дітей) – в анамнезі мали перенесений гепатит. Серед дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ обтяжений преморбідний фон мали 32 обстежених, що склало 78,1%.

У всіх дітей ХГВ в ремісії ЛБЛ характеризувався первинно-хронічним перебігом без жовтяниці. Переважна більшість пацієнтів основної групи 80,5% (33 дитини) пред'являли скарги з боку шлунково-кишкового тракту, лише у 8 дітей (19,5%) вони не реєструвались.

Мозаїчність клінічної симптоматики асоціювалась з вираженим астено-

вегетативним синдромом, зокрема підвищеною втомлюваністю (31,7%), диспептичним синдромом у вигляді відсутності апетиту (58,5%), метеоризму (34,1%), нестійкого стільця (36,6%), больовим синдромом у правому підребер'ї (26,8%), гепатомегалією (43,9%) ($p < 0,05$) (табл.1). Разом з тим слід відмітити, що вищеперераховані симптоми у дітей основної групи зустрічались частіше, ніж у хворих групи порівняння.

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених груп хворих

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

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

У обстежуваного контингенту осіб були оцінені показники основних біохімічних синдромів холестазу, цитолізу, печінково-клінічної недостатності.

Для оцінки синдрому холестазу було проведено визначення активності рівня білірубину та його фракцій, лужної фосфатази (ЛФ) і гамаглутаматтрансферази (ГГТ). Встановлено, що рівень загального білірубину у дітей основної групи 12,80 [8,50–16,90] мкмоль/л був достовірно вищим, в порівнянні з аналогічним показником здорових дітей 6,15 [5,11–7,33] мкмоль/л ($p < 0,05$). Подібна закономірність прослідковувалась відносно прямого білірубіна: даний показник був 2,5 рази вище у дітей основної групи 3,90 [2,80–5,40] мкмоль/л, на відміну від

показника в групі контролю 1,39 [1,21–1,65] мкмоль/л ($p < 0,05$).

Одним із важливих лабораторних критеріїв розвитку холестазу у дітей є рівень лужної фосфатази. У хворих обох досліджуваних груп зафіксовано достовірне зростання рівнів ЛФ, відносно групи здорових дітей (154,0 [146,0–167,0] Од/л). Найвище його значення було виявлено саме у дітей основної групи 232,0 [192,0–282,0] Од/л, ніж в групі порівняння 198,0 [178,4–266,0] Од/л.

В процесі наукової роботи проводили оцінку показників синдрому холестазу в залежності від віку та вірусного навантаження. З віком у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ усі показники холестазу, окрім непрямого білірубину, мали тенденцію до зростання і були достовірно вищі, ніж в групі контролю ($p < 0,05$).

Встановлено, що у дітей основної групи як з низьким, так і високим вірусним навантаженням, всі значення показників холестазу були дещо вищі, ніж в групі порівняння. Найвищий рівень загального білірубину та його фракцій, а також ЛФ діагностовано у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ з вірусним навантаженням > 600000 МО/мл. Загальний білірубін у цих дітей складав 12,89 [8,6–17,3] мкмоль/л, тоді як в групі порівняння 8,30 [6,7–12,6] мкмоль/л ($p < 0,05$), прямий білірубін 3,90 [2,80–5,15] мкмоль/л – при рівні 2,05 мкмоль/л групи порівняння ($p < 0,05$).

Одним із важливих критеріїв активності запального процесу в печінці є підвищення в крові цитолітичних ферментів, таких як АЛТ та АСТ (табл. 2).

Таблиця 2

Показники синдрому цитолізу в усіх досліджуваних групах, Ме [С25–С75]

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

Примітки:

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

У пацієнтів з ХГВ в ремісії ЛБЛ було виявлено достовірні зміни показників цитолітичних ферментів (АЛТ, АСТ), в порівнянні з ХГВ та контролем. Рівень АЛТ (80 [51,0–120,0] Од/л) перевищував в 3 рази аналогічний показник у хворих з ХГВ і в 5 разів у здорових дітей ($p < 0,05$), тоді як рівень АСТ (47 [32,0–67,0] Од/л) – в 1,5 та 1,8 разів відповідно ($p < 0,05$).

На відміну від групи порівняння, у більшості хворих основної групи було зафіксовано суттєве підвищення рівня АЛТ (78% проти 40% хворих, $p < 0,05$) за рахунок мінімальної (29,3%), низької (39%) та помірної (7,3%) активності запального процесу (рис.1).

У хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ при низькому вірусному навантаженні рівень АЛТ (76,5 [30,0–138,6] Од/л) в 3,6 разів перевищував аналогічний показник у дітей групи порівняння, тоді як при високому вірусному навантаженні (80,0 [57,0–120,0]

Од/л) – у 2 рази відповідно.

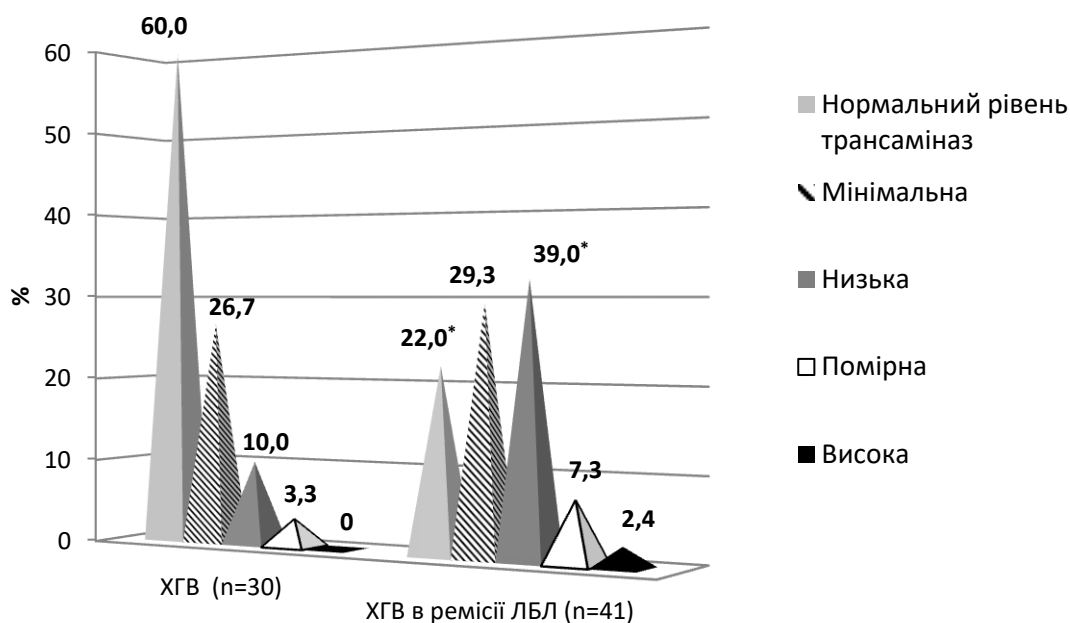


Рис. 1 - Розподіл хворих досліджувальних груп за ступенем активності запального процесу (за рівнем АЛТ) (в %).

Печінково-клітинну недостатність у дітей вивчали шляхом визначення в крові загального рівня білку, альбумінів, фібріногена, а також протромбінового індекса. Встановлено, що основні показники білково-синтетичні функції печінки в обох досліджуваних групах були достовірно нижче, ніж в групі контролю. Так у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ загальний білок складав 69,10 [66,0-74,0] г/л, тоді як в групі контролю відповідно 75,0 [70,0-76,0] г/л ($p < 0,05$). Рівень альбуміну у 46,0 [43,0-48,95] г/л, в контрольній групі – 52,0 [47,0-55,0] г/л ($p < 0,05$).

У обстеженого контингенту осіб також проводили оцінку ліпідного спектру крові. Встановлено, що у 41 дитини з ХГВ в ремісії ЛБЛ (основної групи) та 30 дітей з ХГВ (групи порівняння) спостерігалась підвищення значень ХС, ТГ, ЛПНЩ та зниження рівнів ЛПВЩ, на відміну від групи контролю ($p < 0,05$).

Значення ЛПНЩ були суттєво підвищені відносно референтних нормативів саме у 46,3% хворих основної групи, ніж в групі порівняння (26,7%) ($p < 0,05$).

В процесі дослідження в усіх обстежених дітей визначали особливості ліпідного обміну, в залежності від віку та вірусного навантаження. У дітей основної групи віком 3-6 років зафіксовано найвищі значення ХС, ЛПНЩ та найнижчі значення ЛПВЩ, порівняно з хворими старших вікових груп та групою контролю. У всіх обстежених хворих високе вірусне навантаження, на відміну від низького, асоціювалось з достовірно нижчими значеннями ЛПВЩ та вищими ЛПНЩ щодо встановлених референтних нормативів ($p < 0,05$).

Рівень плазмового ОПН визначали у всіх досліджуваних групах (рис. 2). Встановлено, що даний показник у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ (248,20 [185,18-408,72] нг/мл) був достовірно вищим, ніж у дітей з ХГВ (119,45 [76,50-193,45] нг/мл) і в групі контролю (94,50 [74,55-115,0] нг/мл) ($p < 0,05$).

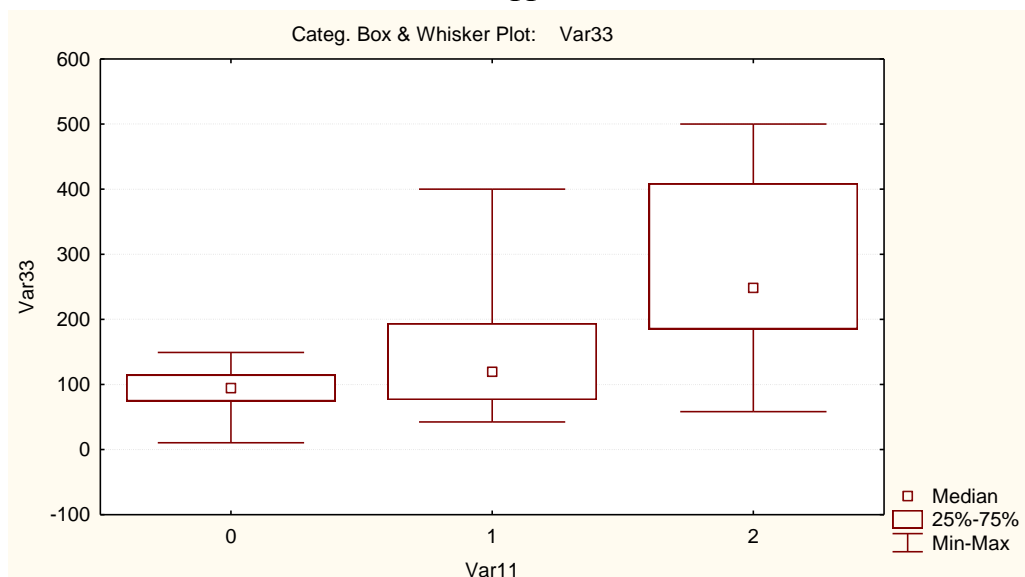


Рис. 2 - Вміст плазмового ОПН у досліджуваних групах та групі контролю.

При порівнянні груп хворих в залежності від віку виявлено, що рівень плазмового ОПН суттєво вищий абсолютно у всіх пацієнтів основної групи різного віку, на відміну від дітей групи порівняння ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблиця 3

**Рівень остепонтину в досліджуваних групах хворих в залежності від віку,
Me [C25-C75] нг/мл**

| Групи хворих | від 3 до 6 років | від 6 до 9 років | від 9 до 17 років |
|-----------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| ХГВ (n=30) | 100,09 [88,34-199,14] (n=4) | 151,85 [100,90-221,67] (n=8) | 107,01 [65,62-185,79] (n=18) |
| ХГВ+ ЛБЛ (n=41) | 472,52 [185,18-500,0]* (n=9) | 290,41 [166,25-485,05] (n=10) | 218,74 [196,8-258,3] (n=22) |
| p | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 |

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

У хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ найвищий рівень ОПН реєструвався у дітей молодшого віку (472,52 [185,18-500,0] нг/мл), ніж у пацієнтів тієї ж групи віком 9-17 років (218,74 [196,8-258,3] нг/мл) ($p < 0,05$).

В процесі нашої роботи у хворих основних досліджуваних груп ми оцінювали, як реагує ОПН плазми крові на зміни активності запального процесу в печінці, що визначали за рівнем АЛТ (табл. 4).

Було встановлено, що у хворих обох груп з наростанням активності запалення в печінці спостерігалась тенденція до підвищення рівнів ОПН плазми крові, в порівнянні з нормою. У хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ з мінімальним ступенем активності запалення виявлено достовірно вищі плазмові концентрації ОПН (258,28 [224,35-363,36] нг/мл), ніж у хворих з ХГВ (131,12 [99,10-167,30] нг/мл) ($p < 0,05$).

Рівень ОПН у хворих досліджуваних груп в залежності від ступеня активності запального процесу, Me [С25-С75] нг/мл

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

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

Слід відмітити, що при взятті хворих на диспансерне спостереження всі без виключення хворі знаходились в стадії реплікації вірусу з вірусним навантаженням в межах $10^2 - 10^8$ МО/мл. Встановлено, що у значної кількості дітей 65,8% (27 дітей) ХГВ в ремісії ЛБЛ супроводжувався високим вірусним навантаженням, у 34,2% (14) пацієнтів – низьким, тоді як у більшій половині дітей з ХГВ (66,7%, (20)) навпаки спостерігалось низьке вірусне навантаження, а у третини хворих 33,3% (10) – високе вірусне навантаження (табл. 5).

Таблиця 5

Рівень остеопонтину у групах хворих, в залежності від величини вірусного навантаження, Me [С25-С75] нг/мл

| Групи хворих | Хворі з низьким вірусним навантаженням (≤ 600.00 МО/мл) | Хворі з високим вірусним навантаженням (> 600.00 МО/мл) | Контрольна група |
|----------------|---|--|----------------------------|
| ХГВ (n=30) | 111,80 [71,94-195,15]* (n=20) | 131,12 [86,50-178,40] (n=10) | 94,50 [74,55-115,0] (n=30) |
| ХГВ+ЛБЛ (n=41) | 208,06 [185,18-327,53]* (n=14) | 250,38 [182,47-472,52]* (n=27) | |
| p | p<0,05 | p<0,05 | |

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

У дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ рівень ОПН був достовірно вищим у всіх хворих, незалежно від вірусного навантаження (208,06 [185,18-327,53] нг/мл; 250,38 [182,47-472,52] нг/мл відповідно), ніж у групі контролю 94,50 [74,55-115,0] нг/мл (p<0,05). Проаналізувавши рівні плазмового ОПН у дітей як з низьким, так і високим вірусним навантаженням, встановлено, що цей показник був достовірно вищий у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ, на відміну від хворих з ХВГ (p<0,05).

Будь який хронічний процес в печінці супроводжується активацією фіброгенезу, що призводить до порушення структури сполучно-тканинного каркасу печінки, ступінь якого визначає функціональну неспроможність подальших процесів регенерації (табл. 6).

**Рівень остеопонтину в хворих в залежності від ступеня фіброзу,
Me [C25-C75] нг/мл**

| Ступінь фіброзу | ХГВ (n=30) | ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=41) | Контрольна група |
|-----------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| F0 | 81,57 [65,62-90,18] (n=17) | 185,18 [79,72-215,62] *# (n=13) | 94,50 [74,55-115,0] (n=30) |
| F1 | 167,62 [136,94-245,15]* (n=10) | 216,23 [196,80-258,25]* (n=14) | |
| F2 | 304,50 [246,74-324,18]* (n=3) | 490,23 [408,72-500,0]* # (n=13) | |
| F3 | - | 472,52* (n=1) | |
| p<0,05 | pF0-F1, pF0-F2, pF1-F2 | pF0-F2, pF0-F3, pF1-F2, pF1-F3 | |

Примітки:

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

В процесі наукового дослідження встановлено, що лише у 13 дітей (31,7%) ХГВ в ремісії ЛБЛ перебігав без фібротичних змін в печінці, тоді як у більшій половині цих хворих (68,3% (28)) гепатит супроводжувався фіброзом печінки різного ступеня вираженості. Фіброз F1 мав місце у 14 дітей (34,1%), F2 – у 13 хворих (31,7%) і лише у 1 (2,44%) дитини діагностували фіброз печінки F3. На відміну від хворих основної групи обстеження, у більшій половині дітей з ХГВ (56,7% (17 дітей)) не було виявлено ознак фіброзу печінки. Фіброз печінки F1 мав місце лише у третині хворих 33,3% (10 дітей), F2 – лише у 3 дітей (10%); хворих з фіброзом F3 взагалі не виявлено. Слід зазначити, що у дітей обох основних досліджуваних груп мінімальний рівень ОПН спостерігався у дітей без фіброзу печінки (F0). Із зростанням ступеня фіброзу підвищуються рівні плазмового ОПН. У хворих основної групи при F3 рівень ОПН достовірно вищий (472,52 нг/мл), ніж при F1 (216,23 [196,80-258,25] нг/мл) та F0 (185,18 [79,72-215,62] нг/мл) (p<0,05). У пацієнтів з фіброзом F2 даний показник був суттєво вищим (490,23 [408,72-500] нг/мл), ніж у дітей з фіброзом F1 (216,23 [196,80-258,25] нг/мл) та без нього (p<0,05). Подібна закономірність прослідковується і у дітей групи порівняння (p<0,05).

З'ясувавши розподіл хворих в залежності від ступеня некрозапальної активності, встановлено, що у більшості дітей 56,7% (17 хворих) ХГВ перебігав без запального процесу в печінці, тоді як у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ таких дітей виявилось всього 14,6% (6 дітей) (табл. 7).

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

Оцінивши рівень ОПН в обох досліджуваних групах встановлено, що ці показники у хворих з різними ступенями некрозапального процесу були вищі саме у пацієнтів основної групи обстеження, однак у дітей з активністю процесу A1 рівень ОПН був достовірно вищим (p<0,05) у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ

(232,73 [220,22-500,0] нг/мл), ніж у пацієнтів з ХГВ (156,20 [113,60-196,60] нг/мл).

Таблиця 7

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

| Ступінь активності | ХГВ (n=30) | ХГВ в ремісії ЛБЛ (n=41) |
|--------------------|----------------------------------|---|
| A0 | 81,57 [65,62-126,24] (n=17) | 73,44 [64,30-156,20] (n=6) |
| A1 | 156,20 [113,60-196,60] (n=11) | 232,73 [196,80-258,30] # (n=18) |
| A2 | 285,46 [246,74-324,18] (n=2) | 473,75 [220,22-500,0] (n=11) |
| A3 | - | 478,79 [215,20-490,23] (n=6) |
| p<0,05 | pA0-A1, pA0-A2 | pA0-A1, pA0-A2, pA0-A3, pA1-A2, pA1-A3 |

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

Згідно отриманих нами даних за допомогою непараметричного кореляційного аналізу Спірмена було вирішено перевірити наявність можливих взаємозв'язків між рівнем ОПН, стадією фіброзу та активністю некрозапального процесу в печінці. Було встановлено, що в обох досліджуваних групах виявлено прямі сильні кореляційні зв'язки між рівнем ОПН та досліджуваними показниками. З наростанням фіброзу печінки підвищувався рівень плазмового ОПН як у хворих основної групи (R = 0,721, p<0,0001), так і групи порівняння (R = 0,769, p<0,0001). Подібна позитивна кореляція встановлена між рівнем ОПН і некрозапальною активністю в печінці при ХГВ в ремісії ЛБЛ (R = 0,632, p<0,0001) і при ХГВ (R = 0,551, p<0,001).

Для детальної перевірки ефективності застосування ОПН для діагностики фіброзу печінки у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ проведено статистичний аналіз отриманих даних з побудовою ROC – кривої (рис. 3).

Аналіз ROC – кривої показав діагностичну ефективність визначення остеопонтину для відокремлення пацієнтів з фіброзом печінки ($\geq F1$) від загальної групи хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ без фіброзу (F0). Оцінка отриманих результатів ґрунтувалась на визначенні площі під побудованою кривою (AUC). Було встановлено, що площа під побудованою кривою AUC становить 0,8242, що вказує на високу достовірність проведеного діагностичного тесту (p<0,0001).

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

У ході наукового дослідження доведено ефективність застосування аргінін-бетаїнового засобу в комплексному лікуванні хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ. Після проведеного курсу лікування спостерігався регрес основних клінічних синдромів:

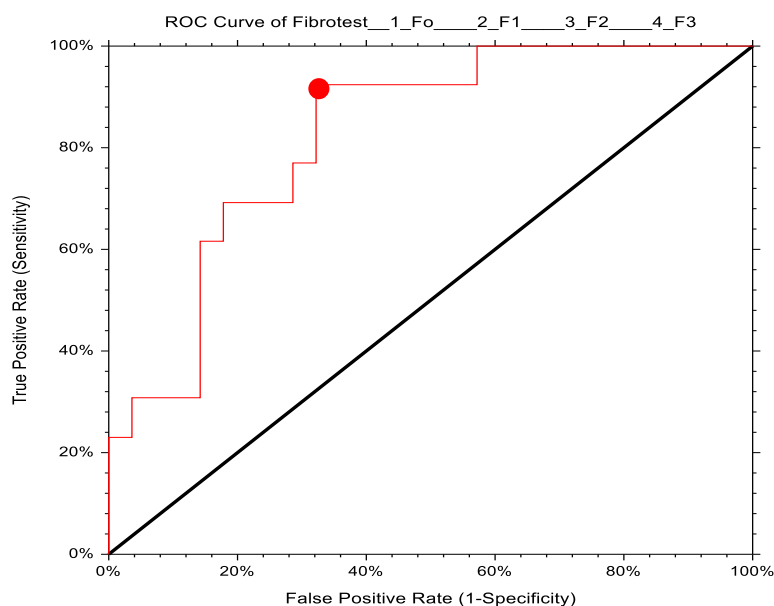


Рис. 3 - ROC – крива аналізу фібротичних змін печінки в залежності від рівнів ОПН.

астено-вегетативного (8,6% проти 33,3% групи порівняння, $p < 0,05$), диспептичного (13,1% проти 38,8%, $p < 0,05$), больового (4,3% проти 11,1%, $p < 0,05$) та гепатомегалії (13,1% проти 38,8%, $p < 0,05$); зафіксовано зниження рівнів цитолітичних ферментів і показників холестазу, покращення даних ліпідограми (знизились рівні ХС, ЛПНЩ, ТГ, підвищились ЛПВЩ). Разом з тим підтверджено антифібротичний ефект аргінін-бетаїнового засобу, про що свідчить зниження плазмового ОПН (104,92 [73,2-146,25] нг/мл в основній групі проти 178,15 [124,6-389,2] нг/мл групи порівняння ($p < 0,05$), який є неінвазивним маркером фіброзу печінки.

ВИСНОВКИ

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

2. У всіх дітей ХГВ в ремісії ЛБЛ характеризувався первинно-хронічним перебігом без жовтяниці, переважанням дикого штаму вірусу (97,5%), домінуванням імуноактивної фази (58,5%) з обтяженим преморбідним фоном (78,1%). Мозаїчність клінічної симптоматики асоціюється з вираженим астено-вегетативним синдромом, зокрема підвищеною втомлюваністю (31,7%), диспептичним синдромом у вигляді відсутності апетиту (58,5%), метеоризму

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

3. Основні маркери холестазу у хворих основної групи, такі як загальний і прямий білірубін, лужна фосфатаза були достовірно вищі, порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Рівень АЛТ перевищував в 3 рази аналогічний показник у хворих з ХГВ і в 5 разів у здорових дітей, тоді як рівень АСТ – в 1,5 та 1,8 разів відповідно ($p < 0,05$). У більшості хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ було достовірне підвищення ферментів АЛТ (78%) та АСТ (61%) проти 40% та 33,3% відповідно групи порівняння ($p < 0,05$). При низькому вірусному навантаженні рівень АЛТ в 3,6 разів перевищував аналогічний показник у дітей групи порівняння, при високому вірусному навантаженні – у 2 рази відповідно. У всіх досліджуваних хворих спостерігалось достовірне підвищення значень ХС, ТГ, ЛПНЩ та зниження рівнів ЛПВЩ, на відміну від групи контролю ($p < 0,05$). При цьому високе вірусне навантаження асоціювалось з достовірно нижчими значеннями ЛПВЩ та вищими ЛПНЩ, відносно показників у здорових дітей ($p < 0,05$).

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

5. У 68,3% дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ спостерігався фіброз F1-F3, тоді як у 43,3% хворих з ХГВ – F1-F2. Вираженість фіброзу асоціювалась з достовірно вищими значеннями ОПН. Найвищі рівні ОПН в плазмі крові мали хворі основної групи з фіброзом F2 (490,23 [408,72-500] нг/мл) і F3 (472,52 нг/мл), ніж F1 (216,23 [196,80-258,25] нг/мл) та F0 (185,18 [79,72-215,62] нг/мл) ($p < 0,05$). Патологічний процес в печінці супроводжувався некрозапальною активністю (A1-A3) у 85,4% хворих основної групи і лише у 43,3% групи порівняння. З наростанням ступеня активності спостерігалось зростання рівня ОПН, при цьому суттєво вищі значення даного показника були у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ, ніж з ХГВ ($p < 0,05$). Наростання фіброзу печінки асоціюється з достовірним підвищенням рівня ОПН у хворих основної групи ($R = 0,721$, $p < 0,0001$) і групи порівняння ($R = 0,769$, $p < 0,0001$). Подібна позитивна кореляція встановлена між концентрацією ОПН і активністю некрозапального процесу ($R = 0,632 - 0,551$, $p < 0,001$ відповідно).

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

(8,6% проти 33,3% групи порівняння), диспептичного (13,1% проти 38,8%), больового (4,3% проти 11,1%) синдромів та гепатомегалії (13,1% проти 38,8%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

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

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Застосування «Бетаргіну» в комплексному лікуванні дітей з хронічним гепатитом В на тлі гострого лімфобластного лейкозу / Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О. Вісник морфології. 2017. Т. 23. №2. С. 342–347. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз даних, підготовка публікації до друку).*
2. New diagnostic markers for the degree of liver fibrosis in children with chronic viral hepatitis / Nezgod a I.I., Moroz L.V., Singh S., Singh O.O. Journal of Education, Health and Sport. 2017. № 7 (6). P. 1040–1055. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, набір матеріалу, участь в обробці отриманих результатів, підготовка публікації до друку).*
3. Роль остеопонтину в розвитку фібротичних змін у печінці у дітей з хронічним вірусним гепатитом В / Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О. Biomedical and biosocial anthropology. 2017. № 29. С. 154–160. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз літературних джерел в порівнянні з отриманими даними, участь в написанні статті).*
4. Features of clinical course of chronic hepatitis in children with oncological diseases / Nezgod a I.I., Moroz L.V., Singh S., Singh O.O. Journal of Education, Health and Sport. 2017. № 7 (4). P.880–896. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, статистичну обробку та узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації до друку).*
5. Плазмовий остеопонтін як біомаркер фіброзу печінки у дітей з хронічним гепатитом В / Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О. Гепатологія. 2018. № 1 (39). С. 12–20. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, набір матеріалу, написання статті та підготовка публікації до друку).*
6. Мороз Л.В., Сінгх Ш. Особливості перебігу хронічного гепатиту В у дітей на тлі онкогематологічної патології. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю створення кафедри епідеміології

Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (Львів, 13.12.2016 р.). Львів, 2016. С. 146–147. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, статистичний аналіз даних та їх узагальнення, технічне оформлення публікації).*

7. Nezgoda I., Singh S., Singh O. Results of pegylated interferon alfa-2b treatment in children with chronic hepatitis C. 15th edition of the European Meeting on HIV & Hepatitis – Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance. Reviews in Antiviral therapy & Infectious Diseases 2017_4 (Rome, Italy, 7-9.06.2017). Rome, 2017. P. 85. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз даних і узагальнення результатів, технічне оформлення публікації до друку).*

8. Nezgoda I., Singh S., Singh O. Clinical features of chronic hepatitis B and C in children. 3rd Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV. Reviews in Antiviral therapy & Infectious Diseases 2017_9 (Ljubljana, Slovenia, 27-28.09.2017). Ljubljana, 2017. P. 20. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, набір матеріалу, узагальнення висновків, підготовка публікації до друку).*

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2018.

Проведено комплексне дослідження у дітей, яке включало вивчення клінічних проявів захворювання, характеру та ступеня ушкодження печінки шляхом оцінки показників холестазу, цитолізу, печінково-клітинної недостатності, ліпідного обміну, визначення ступеня фіброзу печінки з обґрунтуванням нового неінвазивного методу його діагностики, оптимізовано схему лікування таких хворих.

Проведено визначення плазмового рівня остеопонтину у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ, встановлено його діагностичне значення щодо ступеня вираженості фібротичних змін в печінці. Доповнено та розширено уявлення про патогенез розвитку фібротичних змін в печінці.

На основі клініко-параклінічних даних обґрунтовано доцільність та ефективність використання аргінін-бетаїнового засобу в комплексному лікуванні хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ.

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

АННОТАЦИЯ

Сингх Шайлендра. Ранняя диагностика и лечение фиброза печени у детей, больных хроническим вирусным гепатитом В в ремиссии лимфобластного лейкоза. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 - инфекционные болезни - Винницкий национальный

медицинский университет им. Н.И. Пирогова, МЗ Украины, Винница, 2018.

Проведено комплексное исследование у детей, которое включало изучение клинических проявлений заболевания, характера и степени повреждения печени путем оценки показателей холестаза, цитолиза, печеночно-клеточной недостаточности, липидного обмена, определения степени фиброза печени с обоснованием нового неинвазивного метода ее диагностики, оптимизирован схему лечения таких больных.

Проведено определение плазменного уровня остеопонтин у детей с ХГВ в ремиссии ЛБЛ, установлено его диагностическое значение для степени выраженности фибротичних изменений в печени. Дополнено и расширено представления о патогенезе развития фибротичних изменений в печени.

На основе клиничко-параклинических данных обоснована целесообразность и эффективность использования аргинин-бетаинового средства в комплексном лечении больных с ХГВ в ремиссии ЛБЛ.

Ключевые слова: дети, хронический гепатит В, лимфобластный лейкоз, фиброз, остеопонтин.

SUMMARY

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

The dissertation for a scientific degree of Candidate of Medical Sciences on the specialty 14.01.13 Infectious Diseases. National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

The dissertation is devoted to the improvement of early diagnosis and treatment of liver fibrosis in children with chronic hepatitis B (CHB) in remission of lymphoblastic leukemia (LBL) by clarifying the role of osteopontin (OPN) in the process of fibrosis in relation to biochemical indicators of the functional state of the liver.

Taking into account the study purpose and the objectives, a comprehensive study was conducted on children with chronic hepatitis B in lymphoblastic leukemia remission.

The main group of the study was 41 children with chronic viral hepatitis B in lymphoblastic leukemia remission. The average age of patients was 9.0 (7.0-14.0) years. Wild-type HBeAg (+) strain of the virus occurred in 97.5%. In 24 children (58.5%) hepatitis was in the immune active phase, 9 patients (22%) had an immune tolerant phase, 3 children (7.3%) - the immune phase control, in 5 (12.2%) - the phase of avoiding the immune response was diagnosed. Hemotransfusion was found to be the most frequent transmission factor in the implementation of the parenteral route in 38 (92,7%) patients. 32 patients (78.1%) with CHB in LBL remission had burdened premorbid background. All children with CHB in LBL remission were characterized by primary-chronic course without jaundice. The mosaic of clinical symptoms is associated with severe asthenic-vegetative syndrome, in particular increased fatigue (31.7%), dyspeptic syndrome in the form of appetite lack (58.5%), flatulence (34.1%), unstable chest (36.6%), pain syndrome in the right hypochondrium (26.8%), hepatomegaly (43.9%) ($p < 0.05$).

In patients of the main group the markers of cholestasis (general and direct bilirubin, alkaline phosphatase) were significantly higher compared to the control group. With the age of patients with CHB in LBL remission, all indicators of cholestasis, except for indirect

bilirubin, tended to increase and were significantly higher than in the control group.

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

In the main group it was found increased Cholesterol level, Triglyceride, LDL and low HDL levels, than in control group ($p < 0.05$). The LDL index was significantly increased relative to the reference norms in 46.3% patients with CHB in LBL remission than in the comparison group (26.7%) ($p < 0.05$). In all examined patients, high viral load, unlike low, was associated with significantly lower values of HDL and higher LDL.

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

The study of patients, depending on the severity of fibrotic changes, showed that 68.3% of children with CHB in LBL remission had F1-F3 fibrosis, while 43.3% of patients with CHB-F1-F2. Expression of fibrosis was associated with OPN. The highest levels of OPN had the patients in the main group with fibrosis F2 (490.23 [408.72-500] ng/ml) and F3 (472.52 ng/ml) than F1 (216.23 [196.80-258.25] ng/ml) and F0 (185.18 [79.72-215.62] ng/ml). At the same time, there was a general tendency to increase the values of OPN in patients with CHB in LBL remission, as compared to CHB and healthy children. The pathological process in the liver was accompanied by non-inflammatory activity (A1-A3) in 85,4% of patients in the main group and only in 43,3% of the comparison group. With an increase in the degree of activity, there was an increase in the level of OPN, while significantly higher values of this indicator were in patients with CHB in LBL remission, than with CHB ($p < 0.05$).

On the basis of the ROC analysis, the boundary level of osteopontin 248.20 ng/ml was determined which can be used as a non-invasive liver fibrosis biomarker (\geq F1) in children with CHB in LBL remission (sensitivity 92%, specificity 68%, accuracy - 76%).

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

Keywords: children, chronic hepatitis B, lymphoblastic leukemia, fibrosis, osteopontin.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

| | |
|------------|--|
| ВООЗ | – Всесвітня організація охорони здоров'я |
| ВГВ (HBV) | – вірус гепатиту В |
| ВГС (HCV) | – вірус гепатиту С |
| ХГВ (CHV) | – хронічний гепатит В |
| ХГС | – хронічний гепатит С |
| ІФА | – імуноферментний аналіз |
| ПЛР | – полімеразна ланцюгова реакція |
| HBsAg | – поверхневий антиген ВГВ |
| HBeAg | – антиген інфекційності ВГВ |
| HBcAg | – серцевинний антиген ВГВ |
| anti HBe | – антитіла до HBe |
| anti HBc | – антитіла до серцевинного антигену HBc |
| Ig G | – імуноглобулін G |
| Ig M | – імуноглобулін M |
| ОПН (OPN) | – остеопонтін |
| ЛБЛ (LBL) | – лімфобластний лейкоз |
| FibroTest | – ФіброТест |
| ActiTest | – АктіТест |
| АЛТ (ALT) | – аланінамінотрансфераза |
| АСТ (AST) | – аспартатамінотрансфераза |
| ЛФ | – лужна фосфатаза |
| ГГТ | – гамаглутаматтрансфераза |
| ХС | – холестерин |
| ТГ | – тригліцериди |
| ЛПВЩ (HDL) | – ліпопротеїди високої щільності |
| ЛПНЩ (LDL) | – ліпопротеїди низької щільності |

Підписано до друку 23.11.2018 р. Замовл. № 882
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.
Тираж 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56.

