

Sursum corda

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ
ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В І С У ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД
ФАЗИ ІНФЕКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ**

ПЛАН

ВСТУП.....	3
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	6
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ В та С У ДІТЕЙ	7
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	10
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В ТА С У ДІТЕЙ	15
3.1 Клініко-лабораторні особливості перебігу ХГВ у дітей залежно від фази та ступеню активності патологічного процесу	15
3.2 Порівняльна характеристика клініко-лабораторних показників у дітей з ХГС залежно від фази та ступеню активності.....	22
ВИСНОВКИ.....	29
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	30

ВСТУП

Актуальність проблеми. В останні роки все більше уваги лікарів привертає проблема діагностики та лікування хронічних вірусних гепатитів (ХВГ). Стає все більш очевидною її актуальність, що визначається широким розповсюдженням вірусних гепатитів, складністю їх патогенезу, розвитком ускладнень.

За ступенем негативного впливу на здоров'я населення та масштабами захворюваності вірусні гепатити в Україні займають домінуюче місце в структурі інфекційної патології разом із грипом та гострими інфекційними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. Вірусні гепатити у 50–100 разів є більш контагіозним, ніж ВІЛ [7].

Захворюваність ВГВ різко скоротилася в ряді країн, завдяки впровадженню універсальних програм імунізації рекомендованих ВООЗ в 1991 році і скринінгу донорів крові, але не зважаючи на це, значна кількість дітей, як і раніше, інфікується щороку, що вимагає вживання відповідних заходів [5]. Незважаючи на досить сприятливий перебіг ХГВ в дитинстві та підлітковому віці, у 3–5% і у 0,01–0,03% хронічних носіїв розвивається цироз печінки або гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК), відповідно, до настання повноліття [5, 9].

Підвищення захворюваності гепатитом С (ГС), часте ураження осіб дитячого віку, високий рівень хронізації з можливим виходом в цироз і первинний рак печінки визначають актуальність і важливість його подальшого вивчення.

Хронічні вірусні гепатити саме у дітей є однією з найбільш актуальних проблем сучасної педіатрії через їх широке поширення, яке в дитячій популяції досягає 0,5 %, прогресування хронічної інфекції, можливої трансформації в цироз печінки (ЦП) і гепатоцелюлярну карциному (ГЦК), зниження якості життя і, в значному відсотку випадків, - інвалідизації пацієнтів [1, 2].

Хронічні гепатити В і С у дітей мають цілий ряд патогенетичних і клінічних особливостей, зокрема, значний відсоток інфікування дітей відбувається в перинатальному періоді, яке призводить до більш високої, в порівнянні з дорослими, частоти трансформації в цироз печінки і ГЦК, до високої частоти атипового перебігу захворювання (до 70%), що вимагає поглибленого вивчення основних ланок патогенезу хронічних гепатитів (ХГ) у дітей і розробки на цій основі вдосконалених лікувально-профілактичних комплексів [3, 9, 35].

Мета дослідження: комплексна оцінка клініко-лабораторних критеріїв перебігу хронічних вірусних гепатитів В та С залежно від фази інфекційного процесу.

Завдання дослідження:

1. Аналіз сучасних можливостей діагностики, лікування та профілактики хронічних вірусних гепатитів у дітей;
2. Виявити особливості перебігу ХГВ у дітей та провести порівняльний клініко-лабораторний аналіз показників залежно від фази та ступеню активності патологічного процесу;
3. Провести порівняльне клініко-лабораторне дослідження перебігу ХГС у дітей залежно від фази та ступеню активності патологічного процесу.

Об'єкт дослідження: діти, хворі на хронічні гепатити В та С.

Предмет дослідження: клінічні особливості перебігу ХГВ і ХГС у дітей.

Методи дослідження: анамнестичні, загально клінічні, інструментальні, біохімічні, серологічні, медико-статистичні.

Загальна характеристика наукової роботи. Робота викладена на 35 сторінках тексту, обсяг основного тексту складає 29 сторінок й охоплює вступ, аналітичний огляд літератури, характеристику матеріалів та методів дослідження, розділ власних досліджень, висновки. Список використаної літератури включає 50 наукових джерел. Робота ілюстрована 9 таблицями.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ХГВ	Хронічний вірусний гепатит В
ХГС	Хронічний вірусний гепатит С
ВГВ	Вірус гепатиту В
ВГС	Вірус гепатиту С
ЦП	Цироз печінки
ГЦК	Гепатоцелюлярна карцинома
HBsAg	Поверхневий антиген вірусу гепатиту В
HBcAg	Ядерний антиген вірусу гепатиту В
HBeAg	Антиген <i>e</i> вірусу гепатиту В
АЛТ	Аланінамінотрансфераза
АСТ	Аспартатамінотрансфераза
ГГТ	Гамаглутамілтрансфераза
анти-HBsAg	Антитіло до поверхневого антигену вірусу гепатиту В
анти-HBcAg	Антитіло до ядерного антигену вірусу гепатиту В
анти-HBeAg	Антитіла до HBeAg
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
УЗД	Ультразвукове дослідження
ІФА	Імуноферментний аналіз
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
APRI	AST to Platelet Ratio Index

РОЗДІЛ 1

Сучасний погляд на етіологію, патогенез, діагностику хронічних гепатитів В та С у дітей

Віруси гепатиту В та гепатиту С належать до групи гепатотропних вірусів, які є причиною розвитку хронічних вірусних гепатитів як у дорослих, так і у дітей. Варто відмітити, що перебіг цих інфекцій у дорослому та дитячому віці мають суттєві відмінності. Ризик хронізації HBV-інфекції у дітей залежить від віку інфікування: переважно у новонароджених (70-90%) та дітей раннього віку (20-50%) [7, 43]. У дорослих хронізація гепатиту становить близько у 20% випадків [18, 50, 27].

Прогноз хронічної HBV-інфекції залежить від фази інфекційного процесу. Насьогодні виділяють 5 фаз: імунотолерантна, імуноактивна, фаза імуного контролю, уникнення імуної відповіді та реактивація).

ХГВ у дітей протікає переважно без симптомів, з нормальним рівнем трансаміназ, але небезпечний розвитком цирозу печінки (3-5%) або гепатоцелюлярної карциноми (0,01-0,03%) до настання повноліття [31, 34, 47]. Ризик розвитку цих ускладнень у дорослому віці збільшується, і становить 10-25% для ГЦК і 2-3% для ЦП. Сприяючими факторами швидкого розвитку фіброзу та ЦП при ХГВ відносять мікст-гепатити та HDV-інфекцію, наявність реплікації вірусу ГВ, підвищений рівень трансаміназ, високу морфологічну активність, високе вірусне навантаження, С генотип вірусу, мутації в pre-core регіоні, автоімунний компонент гепатиту, дефіцит α 1-антитрипсина, синдром перенавантаження залізом, ожиріння, цукровий діабет, вживання гепатотоксичних препаратів.

Гепатит С – інфекційне захворювання зі схильністю до тривалої персистентності в організмі, з високим ризиком розвитку хронічного гепатиту (75-85%).

Основним шляхом інфікування дітей ВГС є перинатальний. Ризик передачі захворювання від матері до дитини становить близько 5-7% [27, 31, 33].

Іншим шляхом зараження дітей ВГС є контакт з інфікованою кров'ю при виконанні інвазивних медичних маніпуляцій, оперативних втручань, переливання крові та її компонентів та ін[2].

За даними літератури, перебіг ХГС у дітей, є більш сприятливим, ніж у дорослих, з незначним підвищенням трансаміназ. Прогресування таких ускладнень, як фіброз та цироз печінки є повільнішим, а гепатоцелюлярна карцинома зустрічається рідко.

До факторів ризику, що сприяють прогресуванню фіброзу відносять вік, чоловічу стать, тривалість захворювання, ожиріння, супутні захворювання гепатобіліарної системи та імунодефіцитні стани [5, 7, 9, 20, 24, 34].

Групою ризику для вірусних гепатитів є діти з онкогематологічними захворюваннями. Частота діагностування вірусних гепатитів С та В серед цієї категорії хворих складає 70-80% [1, 2, 6]. Причиною враження печінки у даної групи дітей є вірусне враження на фоні токсичної дії хіміотерапії та імуносупресією. Отже, у переважної більшості дітей з онкогематологічними захворюваннями діагностується первинно-хронічний гепатит В [2, 6].

Противірусне лікування сповільнює розвиток фіброзу в печінці при хронічних вірусних гепатитах. Встановлена пряма пропорційність між зменшенням віремії у процесі противірусної терапії і покращенням показників ступеня фіброзу. При збільшенні віремії фіброз може знову прогресувати.

Фіброгенез в печінці - універсальний патофізіологічний процес у відповідь на її пошкодження. Він характеризується надмірним відкладанням позаклітинного матриксу внаслідок збільшення синтезу його компонентів та зменшення швидкості їх руйнування. Розвиток фіброзу супроводжується накопиченням та відкладанням колагену I, III, IV типів, фібронектину,

глікозаміногліканів, протеогліканів та еластину, що призводить до утворення сполучнотканинної мембрани у стінці венозних капілярів. Порушення процесів гемоциркуляції в системі ворітної вени призводить до розвитку гіпоксії та залучення гепатоцитів у процес фіброгенезу. Виникає блок току крові з системи ворітної вени, формується синдром портальної гіпертензії та включаються портокавальні шунти [5]. Хронічні вірусні гепатити у дітей супроводжується активацією фіброгенезу, інтенсивність якого визначається етіологією, активністю гепатиту та фазою інфекційного процесу. Швидкість фіброгенезу визначає прогресування цирозу печінки.

Насьогодні «золотим стандартом» визначення стадії фіброзу є пункційна біопсія печінки з гістологічним дослідженням біоптату. Це інвазивний метод, що має певні ризики. Дослідження біоптату печінки дозволяє встановити причину хронічного гепатиту, визначити ступіть його активності і стадію процесу. Пункційна біопсія печінки у дітей проводиться, зазвичай, одноразово з метою діагностики захворювання і оцінки динаміки фіброзу. Тому постійно проводиться пошук і впровадження неінвазивних і більш безпечних методів оцінки фіброзу печінки. На сьогодні до неінвазивних методів діагностики фіброзу печінки відносять такі методи: еластометрія, доплерівське дослідження судин печінки, ультразвукове дослідження у В-режимі, КТ і МРТ [5, 37]. До сироваткових маркерів фіброзу відносять медіатори фіброгенезу та компоненти екстрацелюлярного матриксу (колаген I, III, IV типів, цитокіни, ламінін та його фрагменти, YKL-40, металопротеази, тканинні інгібітори металопротеаз (TIMP-1, TIMP-2), та інші). Також для визначення активності фіброгенезу у печінці запропоновані непрямі маркери: АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза, ГГТ, загальний білірубін, альбумін, кількість тромбоцитів, холестерол та гострофазові білки (альфа-2-макроглобулін, гаптоглобін, феритин та ін.) [37,42]. Вони дозволяють оцінювати стадію фіброзу, активність запального процесу у печінці та її синтетичну функцію.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою вирішення поставлених завдань проведені клінічні спостереження 44 дитини віком від 3 до 18 років. З них 26 дітей із хронічним гепатитом В, 18 – хворі хронічним гепатитом С, які перебували на стаціонарному лікуванні в педіатричному відділенні (гастроентерологічні ліжка) *.

Для верифікації діагнозу, відповідно до сучасних протоколів, використовувались дані анамнезу, клініки, інструментальні (УЗД), за потребою - фіброгастродуоденоскопія, лабораторні (біохімічні дослідження крові, імуноферментний аналіз (ІФА) і полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР).

Етіологія вірусного гепатиту та фаза інфекційного процесу визначались методом ІФА та методом ампліфікації з використанням ПЛР. Вірусна етіологія ХГВ була підтверджена наявністю маркерів HBV (HBsAg, HBeAg, anti-HBeAg, anti-HBs, DNA HBV), HCV (anti-HCV, RNA HCV) методами ІФА та ПЛР. Хворим проводилось визначення вірусного навантаження. Вірусне навантаження при ХГС оцінювали як низьке при показниках RNA HCV в сироватці крові <600 000 МО/мл, а високе - > 600 000 МО/мл. Метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) дозволяє ідентифікувати генوم вірусу і диференціювати інтегративну чи реплікативну фази інфекційного процесу.

Всім хворим було проведено загальноклінічне лабораторне обстеження (загальний аналіз крові, сечі) та біохімічне дослідження крові для визначення основних біохімічних синдромів хронічного гепатиту. Про синдром цитолізу свідчили активність АЛТ та АСТ; холестазу - активність ЛФ, ГГТ, рівні білірубину та його фракції, холестерину; печінково-клітинної недостатності – вміст альбуміну, протромбіну (ПТІ), холестерину, сечовини, креатиніну, загального білірубину та прямої його фракції; мезенхімально-запального - рівень γ -глобулінів, тимолової проби, загального білка. Отримані результати співставляли з загальноприйнятими нормами.

За неможливості проведення пункційної біопсії орієнтовно про активність процесу у хворих дітей судили за активністю трансаміназ (АЛТ, АсАТ): 1,5-2 норми - мінімальна, 3-5 норми - слабо виражена (низька), 5-9 норм – помірно виражена, 10 норм і більше – висока.

За рекомендаціями ВООЗ (2015), обстежені діти з ХГВ поділені за фазами: імунотолерантна, імуноактивна (HBeAg-позитивний хронічний гепатит), імуного контролю (неактивний ХГВ), уникнення імуної відповіді (HBeAg-негативний ХГВ), реактивації [17, 57-59]. Враховуючи ці дані, обстежені діти з ХГВ були розподілені за групами відповідно до фаз інфекційного процесу. Серед обстежених дітей з ХГВ 8 знаходились в імунотолерантній фазі (HBsAg +; HBeAg +; ДНК ВГВ > 200 000 МО/мл; анти-HBeAg негативний; нормальний або мінімально підвищений рівень АЛТ); 6 дітей мали імуноактивну фазу (HBsAg +; HBeAg +; ДНК ВГВ > 2 000 МО/мл; анти-HBeAg негативний; підвищений рівень АЛТ); у 3 дітей встановлений HBeAg-негативний ХГВ (уникнення імуної відповіді) - HBsAg +; HBeAg негативний; анти HBeAg -/+; ДНК ВГВ > 20 000 МО/мл, підвищений рівень АЛТ; у 9 дітей діагностовано фазу імуного контролю (неактивний ХГВ) - HBsAg +; HBeAg негативний; анти-HBeAg +; ДНК ВГВ < 2 000 МО/мл; стійкий нормальний рівень АЛТ.

Стадія хронічного гепатиту відображає його динаміку, тенденцію до регресу або прогресування і базується на визначенні ступеня фіброзу, його локалізації та збереженості часткового складу печінки. Хворим із хронічними вірусними гепатитами, яким не було можливості виконати пункційну біопсію, ступінь фіброзування печінки оцінювали за допомогою транз'єнтної еластографії (апарат «Фіброскан») та величиною індексу APRI.

Для виявлення супутньої патології з боку органів травної системи використовували езофагогастродуоденоскопію. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини з визначенням показника рухової функції жовчного міхура, дуоденальне зондування, визначення кислотності шлункового вмісту методом інтрагастральної рН-метрії. Функціональний стан

кислотоутворювальної функції шлунка вивчали методом внутрішньошлункової рН-метрії.

Функціональний стан печінки у дітей з ХГВ визначали на основі лабораторних показників, зміни яких указують на наявність біохімічних ознак синдромів цитолізу, холестазу, мезенхімально-запального ураження та печінково-клітинної недостатності.

Синдром цитолізу діагностували на основі визначеної активності амінотрансфераз: аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) за допомогою уніфікованого методу Райтмана-Френкеля. Наявність холестатичного синдрому встановлювали за змінами холестерину, β -ліпопротеїдів, даних гіпербілірубінемії. Про мезенхімально-запальне ураження печінки судили за рівнем тимолової проби та вмістом γ -глобулінів у сироватці крові. Тимолову пробу визначали методом Маклагана в тимоло-вероналовому буфері з наступною фотометрією. Синдром печінково-клітинної недостатності діагностували за змінами показників білкового обміну та даних коагулограми. Рівень загального білка визначали уніфікованим методом за допомогою біуретової реакції. Показники протеїнограми визначались методом висолювання сироватки крові нейтральними солями. Суть методу полягає в тому, що при різній концентрації солей осаджуються різні фракції білків.

Клінічну оцінку динаміки захворювання проводили з урахуванням основних клінічних синдромів ХГВ: астеновегетативного - слабкість, втомлюваність, порушення сну, дратівливість, головний біль, запаморочення; диспесичного - зниження або відсутність апетиту, нудота, печія, гіркота в роті, схильність до запору, метеоризм, проноси, відчуття важкості у правому підребер'ї; абдомінального - болі в ділянці печінки; геморагічного - носові кровотечі, кровотечі з ясен, шкірні крововиливи; гепатомегалії; спленомегалії; малих печінкових знаків - пальмарна еритема, телеангіоектазії; жовтушності шкірних покривів, субіктеричності склер, шкірного свербежу.

Методи статистичної обробки даних.

Отримані у процесі обстеження пацієнтів кількісні показники обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень (M), дисперсії (σ) та помилок середніх значень (m) у групах обстежених осіб.

Аналіз отриманих результатів проводили згідно із завданнями аналізу та типом отриманих даних. Вірогідність відмінностей отриманих результатів для різних груп визначалася для кількісних показників, розподіл яких відповідав вимогам нормальності, за допомогою t -критерію надійності Ст'юдента. Відмінності вважали вірогідними при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях ймовірності помилки $p < 0,05$. Імовірність помилки оцінювали за таблицями Ст'юдента з урахуванням розміру експериментальних груп. Вірогідність відмінностей між показниками до та після лікування визначали, застосовуючи метод Ст'юдента для зв'язаних виборок. Для визначення відмінностей отриманих напівкількісних та якісних показників для різних груп розраховували непараметричний критерій U Манна-Уїтні як непараметричний аналог t -критерію Ст'юдента.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету програм Statistica 6.1 (Stat Soft, США) та SPSS 13,0. Загальностатистичний аналіз включав розрахунок медіани (Me) і інтерквартильного інтервалу ($LQ-UQ$). Проводили оцінку значущості середніх відмінностей в незалежних вибірках за критерієм Манна-Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В ТА С УДІТЕЙ

3.1 Клініко-лабораторні особливості перебігу ХГВ у дітей залежно від фази та ступеню активності патологічного процесу

Для оцінки активності захворювання та прогнозу перебігу використовуються лабораторні та інструментальні методи дослідження. Підвищення рівня амінотрансфераз, як правило, спостерігається при ХГВ у період активної реплікації вірусу і може бути орієнтованим критерієм ступеня активності ХГ, тоді як у фазі інтеграції підвищення АЛТ та АСТ, як правило, не спостерігається.

При ХГВ обов'язковим є дослідження неспецифічних біохімічних тестів, прийнятих для оцінки функціонального стану печінки. Ензимні тести, показники обміну білірубіну, білкові проби дозволяють оцінити наявність та ступінь вираженості цитолізу гепатоцитів, більш повно розмежувати жовтяничні та безжовтяничні форми захворювання, виявити диспротеїнемію, характеризуючи перебіг запального процесу. Рівень підвищення АЛТ, підвищення вмісту гамаглобулінів, зниження альбумінів є інформативними маркерами для розмежування хронічних форм ГВ від гострих, уточнення варіантів їхнього перебігу. Динамічний контроль за функціональними тестами важливий у прогнозуванні загострень, оцінці повноти ремісії. За латентного перебігу захворювання підвищення АЛТ - це єдиний критерій оцінки патологічних змін у печінці, який суттєво доповнює результати індикації маркерів ВГВ.

Характеристика обстежених дітей, хворих на ХГВ, представлена у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Характеристика обстежених дітей з ХГВ, (n=26)

Показник	Абсолютна кількість (%)
Стать:	
-хлопчики	15 (57,7)
-дівчатка	11 (42,3)
Вік, роки:	
-4-5	3 (11,5)
-6-9	5 (19,2)
-10-18	18 (69,2)
Тривалість захворювання, роки:	
-до 5	8 (30,7)
-5-10	9 (34,6)
- більше 10	9 (34,6)
Шлях інфікування:	
-трансфузії крові та препаратів крові	9 (34,6)
- онкогематологічна патологія в інших випадках	6 (23,1)
-оперативні втручання	5 (19,2)
- вертикальний	4 (15,4)
- невідомий	2 (7,7)
Активність ХГВ:	
- нормальний рівень трансаміназ	10 (38,5)
- мінімальна	6 (23,1)
- низька	7 (26,9)
- помірна	2 (7,7)
- висока	1 (3,8)
Фази ХГВ:	
- імунотолерантна	8 (30,8)
- імуноактивна	6 (23,1)
- імунного контроль	9 (34,6)

- уникнення імунної відповіді	3 (11,5)
- (HBeAg-негативний гепатит)	1 (3,8)

Дані таблиці свідчать, що серед дітей з хронічним гепатитом В переважали хлопці (57,7 %), дівчатка становили - 42,3 % відповідно. Серед пацієнтів переважали діти середнього та старшого шкільного віку (10-18р.) (69,2 %). Вірогідно, це обумовлено тим, що при інфікуванні вірусом гепатиту В у перші 3 роки життя, інфекційний процес перебуває в імунотолерантній фазі. Клінічних проявів майже не спостерігається, тому діагностується рідко. перетворення процесу в імуноактивну фазу відбувається пізніше - через 10 - 30 років після перинатального інфікування вірусом гепатиту В.

Середня тривалість інфікування ХГВ у дітей становила 7 років. Детальний аналіз анамнезу хвороби дав змогу встановити шлях інфікування у 92,3% дітей. Основний шлях зараження – переливання крові та її компонентів, оперативні втручання (76,9%). Реципієнти крові становили 57,7%. Більшість (34,6%) інфікувались вірусом гепатиту В під час лікування онкогематологічних захворювання. Вертикальний шлях передачі збудника встановлено у 15,4% пацієнтів.

Супутні захворювання органів травлення (функціональні розлади біліарного тракту (n=6), жовчнокам'яна хвороба (n=1), хронічний холецистит (n=2), хронічний панкреатит (n=1), хронічний гастродуоденіт (n=9) діагностовано у 34,6 % пацієнтів, що мають ХГВ.

Відсутність основного сироваткового маркера персистенції вірусної інфекції (HbsAg) за наявності вірусу в організмі пояснюється двома основними причинами: 1) дуже низькою реплікативною активністю вірусу, внаслідок чого експресія вірусних антигенів значно пригнічена [21]; 2) мутаціями в геномі вірусу, які порушують як синтез, так і структуру вірусних антигенів; зміни в структурі антигенів, передусім HbsAg, перешкоджають їх виявленню в сироватці крові доступними тест-системами [15,19].

Вірус гепатиту В, мутантний в pre-core локусі, не має HBeAg і називається „мутантним»;;. Відповідно, при реплікації такого вірусу в сироватці крові HBeAg не виявляється, а ДНК HBV- визначається. Таким чином, в обстежених хворих із ХГВ ми виявили при активній реплікації вірусу визначались: в сироватці крові ДНК HBV+HBeAg+ (дикий) штам вірусу - у більшості хворих (61,5%), HBeAg- (мутантний) - у 15% дітей.

Показники трансаміназ показали, що більшість дітей з ХГВ мали мінімальну та низьку ступінь активності. У 3 дітей (11,5%) діагностовано помірну активність. Висока активність трансаміназ спостерігалась у однієї дитини (3,8%). Характеристика дітей з ХГВ з різними фазами інфекційного процесу наведена в таблиці 3.2

Таблиця 3.2

Характеристика хворих на ХГВ з різними фазами інфекційного процесу, абс.ч.,%

Показник	Імунотолерантна фаза (n=8)	Імуноактивна фаза (n=6)	Фаза імунного контролю (n=9)	Уникнення імунної відповіді (HBeAg-гепатит) (n=3)
Стать:				
- хлопчики	4 (50)	4 (66,7)	2 (66,7)	6 (66,7)
- дівчатка	4 (50)	2 (33,3)	1 (33,3)	3 (33,3)
Вік, роки:				
- 4-5	1 (12,5)	1 (16,7)	-	1 (11,1)
- 6-9	1 (12,5) ♦♦	2 (33,4)	-	2 (22,2)
- 10-18	6 (75)	3 (50)	3 (100)	6 (66,6)
АЛТ, МО/л	30-40 (35)	70-150 (110)	18-40 (11)	73-208

				(140,5)
АСТ, МО/л	35-40 (37,5) ***	40-90 (65)	22-49 ** (35,5)	45-90 (67,5)

Примітки: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Манна-Уїтні між групами- з імунотолерантною фазою та імуноактивною фазою; ** - з імуноактивною фазою та фазою імуного контролю; *** - з імунотолерантною фазою та фазою імуного контролю.

За нашими спостереженнями, хлопчиків в імуноактивній та фазі уникнення імуної відповіді було дещо більшим (66,7%), відповідно дівчаток було 33,7%. Середній вік дітей, що перебували в імунотолерантній фазі був 8,5 (6-11) років, а у дітей, що були у фазі імуного контролю - 14 (10-17) років, в імунотолерантній фазі 9 (7-12) та фазі уникнення імуної відповіді 13 (10-17) років.

Діти, що знаходились в імуноактивній фазі мали показники АЛТ в сироватці крові в межах 2-3 норм. 60 % дітей склали вікову групу 10-18 років. Діти в імунотолерантній фазі, мали нормальні показники АЛТ. Всі діти, що перебували у фазі імуного контролю, були старшими 10 років. Діти з НВеАg-негативним гепатитом переважали діти підліткового віку (66,6). Всі діти з уникненням імуної відповіді мали значне підвищення АЛТ до 4-5 норм.

Серед клінічних симптомів та синдромів у дітей, хворих на ХГВ переважав астеновегетативний синдром (50%, $n=13$), що проявляється загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, частими головними болями, та диспепсичний синдром (23%, $n=6$).

Таблиця 3.3

Клінічні симптоми та синдроми у хворих дітей на ХГВ з різними фазами захворювання, абс.ч.(%)

Симптоми та синдроми	Фази ХГВ			
	Імунотолерантна фаза (n=8)	Умуноактивна фаза (n=6)	Фаза імуноного контролю (n=9)	Уникнення імуноної відповіді (HBeAg-гепатит) (n=3)
Відсутність скарг	5 (62,5)	2 (40)	3 (33,3) *	2 (66,7)
Астеновегетативний	3 (37,5) *	4 (60)	5 (55,6)	1 (33,3)
Больовий абдомінальний	0	1 (16,7) *	1 (11,1)	1(33,3)
Диспесичний	2 (25)	2	3 (33,3)	1(33,3)
Малі печінкові ознаки	0	1 (16,7)	1 (11,1)	0
Гепатомегалія	0	1 (16,7)	0	0
Спленомегалія	0	1 (16,7)	0	0

Примітки: * - різниця ($p < 0,05$)

Больовий абдомінальний синдром спостерігався у 11,5% (n=3) дітей. Ймовірно, він був зумовлений супутньою патологією органів травлення.

Телеангіоектазії спостерігались у хворих, що знаходились в імуноактивній фазі ХГВ (3,8%, n=1). Гепатомегалія та спленомегалія спостерігались переважно у пацієнтів в імуноактивній фазі (3,8%, n=1).

Аналіз клінічних симптомів у хворих із ХГВ залежно від ступеня активності патологічного процесу виявив, що прояви диспесичного, астеновегетативного та абдомінального синдромів, не залежали від активності захворювання. Гепатомегалія не залежала від ступеня активності

патологічного процесу та стадії захворювання, тоді як збільшення селезінки знаходилось залежало тільки від стадії захворювання.

Аналіз біохімічних синдромів відповідно до фаз інфекційного процесу ХГВ показав, що майже всі діти в імуноактивній фазі і фазі уникнення імунної відповіді були з підвищеним рівнем АЛТ та АСТ (100 % і 66,7 % відповідно), в імунотолерантній фазі і у фазі імунного контролю у 100 % дітей АЛТ та АСТ були в нормі (табл. 3.4). Підвищення тимолової проби та γ -глобулінів переважно були виявлені в імуноактивній фазі та у фазі уникнення імунної відповіді.

Підвищення загального білірубину виявлено у 3 хворих. Збільшення білірубину було за рахунок непрямой фракції.

Таблиця 3.4

Частота біохімічних синдромів у дітей з ХГВ, абс.ч.(%)

Біохімічний синдром	Фази ХГВ			
	Імуно-толерантна фаза (n=8)	Імуно-активна фаза (n=6)	Фаза імунного контролю (n=9)	Уникнення імунної відповіді (HBeAg-гепатит) (n=3)
Синдром цитолізу:				
- Підвищення АЛТ	0	6 (100)	1 (11,1)	3 (100)
- Підвищення АСТ	0	4 (66,7)	2 (22,2) *	2 (66,7)
Мезенхімально-запальний синдром; підвищення:				
- рівня γ -глобулінів,	0	2 (33,3)	0	1 (33,3)
- показника тимолової проби,	2 (25) *	3 (50)	0	2 (66,7)

	0	1 (16,7)	1 (11,1)	1 (33,3)
Печінково-клітинної недостатності:				
- гіпоальбуміне-мія,	0	0	0	1 (33,3)
- гіпопротромбінемія	0	4 (66,7)	0	2 (66,7)
Холестазу:				
- гіпербілірубінемія,	0	1 (16,7) *	1 (11,1)	1 (33,3)
- підвищення активності лужної фосфатази	0	0	1 (11,1)	2 (66,7)

Примітки: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Пірсона, Фішера (двосторонній) між групами хворих з імунотолерантною і імуноактивною фазами;

Отже, у більшості дітей після 10 років ХГВ перебував в імуноактивній фазі, що переважно проявлялось ознаками астеновегетативного та диспептичного синдромів та низькою активністю гепатиту. Фаза уникнення імунної відповіді діагностується у пацієнтів середнього та старшого шкільного віку, в яких гепатит триває більше 5 років, клінічно проявляється ознаками астеновегетативного та абдомінального больового синдромів та гепатомегалією.

Фаза імунного контролю супроводжувалась відсутністю клінічних ознак. Імунотолерантна фаза характерна для дітей молодшого віку, з невеликою тривалістю захворювання (до 5 років), супроводжувалась відсутністю клінічних проявів та нормальним рівнем АЛТ та АСТ.

З метою дослідження змін паренхіми печінки ми використовували ультразвукові критерії фіброзування. Ультразвукове дослідження печінки є одним з основних методів клінічного обстеження хворих із гепатомегалією, який дозволяє встановити положення, величину, форму, контури, структуру печінки, стан судинної системи та внутрішньо печінкових жовчних проток. Ультразвукова картина тканини печінки оцінювалася за комплексом якісних ознак: розміри печінки, зовнішній контур органа, однорідність (гомогенність)

тканини, ступінь ехогенності, ступінь поглинання ультразвуку, якість відображених ехо-сигналів (дрібна, середня або велика вогнищевість), розміри та щільність капсули та міждолевих септ, стан ворітної вени. Не брали до уваги сигнали, які відходили від круглої зв'язки і ділянки воріт печінки, оскільки там у нормі знаходиться значна кількість сполучної тканини. За допомогою транз'єнтної еластометрії в обстежених хворих ми виявили, що в групі хворих із ХГВ переважили діти, в яких діагностовано (F 0) відсутність фіброзу у імунотолерантній фазі (67,5%), при цьому індекс APRI становив 0,4. Фібротичні зміни, які відповідали F 0-1 (METAVIR) частіше діагностувались у дітей в фазі імунного контролю та імуноактивній фазі (індекс APRI становив 0,2-0,4), помірно виражені фібротичні зміни спостерігались в фазі уникнення імунної відповіді і у хворих був встановлений \geq F2 METAVIR, що відповідало значенню індексу APRI 0,8. Тяжкий фіброз та циротичні зміни печінки в обстежених групах хворих не спостерігали.

Отже, проведений аналіз дозволяє констатувати, що клінічні прояви ХГВ у дітей характеризуються слабкою вираженістю і великою варіабельністю. Тому клінічні симптоми не можуть бути критеріями тяжкості патологічного процесу і мають швидше діагностичний характер.

Отже, за допомогою аналізу, який охоплював низку показників (віремію, стадію захворювання та ступінь активності патологічного процесу), нами виявлено відсутність залежності між рівнем віремії та розвитком фібротичних змін. Дані нашого дослідження узгоджуються з даними багатьох дослідників [22,24,33], які вважають, що відсутність прямої кореляції між даними показниками (як і відсутність чіткої кореляції між рівнем віремії та ступенем активності) свідчить про перевагу імунних механізмів у патогенезі ушкодження печінки при ХГВ.

3.2 Порівняльна характеристика клініко-лабораторних показників у дітей з ХГС залежно від фази та ступеню активності.

Для виконання поставлених завдань були вивчені клінічні прояви та лабораторні показники 18 дітей, хворих на ХГС віком 4-18 років.

Відповідно до сучасних протоколів, для встановлення діагнозу враховувались дані анамнезу, клінічний перебіг хвороби, лабораторні (біохімічний аналіз крові, ІФА і ПЛР) та УЗД. Активність гепатиту визначалась за показниками АЛТ та АСТ.

Характеристику дітей з ХГС наведено у таблиці 3.5.

За результатами проведеного дослідження, серед дітей з діагностованим ХГС переважали хлопчики (55,6 %), дівчатка склали 44,4%. Середній вік обстежених дітей 5 (4-10) років. Серед хворих на ХГС переважали діти раннього віку (55,6 %).

Таблиця 3.5

Характеристика обстежених дітей з ХГС, (n=18)

Показник	Абсолютка кількість, (%)
Стать:	
-хлопчики	10 (55,6)
-дівчатка	8 (44,4)
Вік, роки:	
-4-5	10 (55,6)
-6-9	4 (22,2)
-10-18	4 (22,2)
Генотип вірусу HCV:	
-1 генотип	5 (27,8)
-2 та 3 генотипи	13 (72,2)
Тривалість захворювання, роки:	
-до 5	8 (44,4)

-5-10	5 (27,8)
-більше 10	5 (27,8)
Активність ХГС:	
-нормальний рівень трансаміназ	8 (44,4)
-мінімальна	4 (22,2)
-низька	4 (22,2)
-помірна	2 (11,1)

Тривалість хвороби у 44,4% дітей складала менше 5 років, відсоток дітей з ХГС, які хворіли 5-10 років та більше 10 років був однаковим (27,8%).

За результатами анамнестичного опитування основним шляхом зараження пацієнтів був вертикальний. Від матері до дитини зараження відбулось у 58% випадків, 12% складали оперативні втручання, в основному з приводу вад лицещелепної ділянки, на переливання крові та її препаратів приходиться 15%. Гемотрансфузії діти отримували з різних причин: оперативні втручання при кишковій патології (кишкова непрохідність), парапроктиту, анемії (залізодефіцитна та гемолітична). У однієї дитини зафіксований сімейний контакт з хворими родичами на хронічний гепатит С.

Генотипування показало, що у більшості обстежених хворих (77,8%, n=14) дітей з ХГС мали місце третій та другий генотипи вірусу, тоді як перший генотип було діагностовано у 4 пацієнтів (22,2%).

За показниками цитолітичного синдрому мінімальний та низький ступінь активності ХГС діагностовано у однакової кількості дітей (22,2%). Помірне підвищення ферментів визначалось лише у 2 дітей (11,1%).

Таблиця 3.6

Клінічні симптоми та синдроми у дітей, хворих на ХГС залежно від фази гепатиту, абс.ч.(%)

Симптоми та синдроми	Фаза ХГС	
	Реактивація (n=10)	Латентна (n=8)

Відсутність скарг	7 (70)	7 (87,5)
Астеновегетативний	3 (30) *	1 (12,5)
Диспепсичний	1 (10)	0
Больовий абдомінальний	2 (20)	0
Гепатомегалія	2 (20)	0
Спленомегалія	0	0

Примітка. * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Фішера

Аналізуючи клінічну картину захворювання (табл.3.6), хотілось би відмітити відсутність скарг, як у фазі реактивації (70%), так і латентній (87,5%). Скарги астеновегетативного синдрому частіше виказували діти у фазі реактивації (30%). Абдомінальні болі, диспепсичні прояви та гепатомегалія також характеризували групу з реактивацією вірусу.

Таблиця 3.7

Частота біохімічних синдромів у дітей з ХГС, абс.ч.(%)

Біохімічний синдром	Фаза ХГС	
	Реактивація (n=10)	Латентна (n=8)
Синдром цитолізу: - підвищення АЛТ, - підвищення АСТ	10 (100) 8 (80)	0 0
Мезенхімально-запальний: підвищення рівня: -γ-глобулінів, -показника тимолової проби, -ШОЕ	2 (20) 3 (30) * 1 (10)	0 1 (12,5) 0
Печінково-клітинної недостатності: -гіпоальбумінемія, -гіпопротромбінемія	1 (10) 0	0 0
Холестазу: -гіпербілірубінемія, -підвищення активності лужної фосфатази	1 (10) 1 (10)	1 (12,5) 0

Примітка. * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Фішера

Синдром печінково-клітинної недостатності діагностувався при активному перебігу гепатиту у 10 % та проявлявся гіпоальбумінемією.

Аналіз клінічних проявів залежно від генотипу вірусу, вірусного навантаження та тривалості гепатиту показав, у дітей, в яких виявили вірус 1 генотипу клінічні симптоми були виражені незначно, тоді, як у дітей з діагностованими 2-3 генотипом мала місце тенденція до проявів астеновегетативного, диспепсичного синдромів, збільшення печінки (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Клінічні синдроми та симптоми у дітей з ХГС залежно від генотипу, вірусного навантаження і тривалості хвороби, абс.ч. (%)

Симптоми та синдроми	Генотип вірусу		Вірусне навантаження МО/мл		Тривалість хвороби, роки		
	1 (n=5)	2-3 (n=13)	<600000 (n=11)	>600000 (n=7)	До 5 р. (n=8)	5-10 (n=5)	>10 р. (n=5)
Відсутність скарг	2 (40)	4 (30,8)	3 (27,2) *	1 (14,3)	3 (37,5) ***	1 (20)	0
Астеновегетативний	2 (40)	6 (46,2)	4 (36,4)	4 (57,1)	4 (50)	2 (40)	2(40)
Диспепсичний	1 (10)	5 (38,5)	3 (27,3)	2 (28,6)	1 (12,5)	1 (20)	2 (40) ***
Больовий абдомінальний	1 (10)	2 (15,4)	3 (27,3)	2 (28,6)	0	1 (20)	2 (40)

Жовтушність шкіри, склер	1 (10)	2 (15,4)	0	2 (28,6)	0	0	0
Малі печінкові ознаки	1 (10)	0	0	1 (14,3)	0	0	1 (20)
Гепатомегалія	1 (10) **	4 (30,8)	2 (18,2)	1 (14,3)	1 (12,5)	0	2 (40)
Спленомегалія	1 (10)	1 (7,7)	1 (9,1) *	2 (28,6)	0	0	1 (20)

Примітки: * - різниця ($p < 0,05$) за критерієм Пірсона, Фішера між групами з високим і низьким вірусним навантаженням;

** - з тривалістю хвороби до 5 років і 5-10 років при больовому абдомінальному синдромі;

*** - з тривалістю хвороби до 5 років і більше 10 років при відсутності скарг.

Переважає більшість дітей в групі з високим вірусним навантаженням має прояви астеновегетативного (57,1%), больового абдомінального (28,6%), диспепсичного синдромів (28,6%), відмічалось також жовтушне забарвлення шкіри та слизових оболонок (28,6%) і незначне збільшення селезінки (28,6%), в той час, як у хворих з низьким вірусним навантаженням дані симптоми були незначно виражені.

При дослідженні клінічних проявів ХГС залежно від тривалості хвороби виявилось, зі збільшенням тривалості гепатиту зменшується кількість дітей з відсутністю скарг та збільшуються клінічні прояви хвороби.

В групі дітей, що хворіють на ХГС більше 10 років в порівнянні з тими, частіше виявлялись диспептичний та абдомінальний синдроми (40% проти 20% відповідно), також часто зустрічається гепатомегалія (40%), тоді як спленомегалія та печінкові ознаки зустрічаються з частотою 20%.

Аналіз взаємозв'язку фаз ХГС з генотипом, вірусним навантаженням та тривалістю хвороби у дітей (табл. 3.9) показав, що у хворих з 2-3 генотипом переважає фаза реактивації (61,5%) і вірусне навантаження, відповідно, має високі показники у 100% дітей. Залежності діагностування фази інфекційного процесу ХГС від тривалості хвороби не виявлялось.

Таблиця 3.9

Частота дітей з різною активністю ХГС залежно від генотипу, вірусного навантаження та тривалості хвороби, абс.ч. (%)

Фаза гепатиту	Генотипи		Вірусне навантаження, МО/мл		Тривалість хвороби, роки		
	1 (n=5)	2-3 (n=13)	<600000 (n=11)	>600000 (n=7)	До 5 р. (n=8)	5-10 (n=5)	>10 р. (n=5)
Реактивація	2 (40)	8 (61,5) *	0	7 (100)	4 (50)	3 (60)	3 (60)
Латентна	3 (60)	5(38,5)	8 (72,7)	0	4 (50)	2 (40)	2 (40)

Примітка. * - різниця ($p < 0,05$)

Хронічний вірусний гепатит С у дітей характеризується прогресивним перебігом, яке призводить до розвитку та прогресування фіброзу печінки [7,10]. Темпи фіброгенезу визначають швидкість прогресування хронічного гепатиту у цироз печінки. За даними літератури, прогресування фіброзу печінки у дітей з ХГС є повільнішим, ніж у дорослих. До предикторів прогресування фіброзу у хворих на ХГС ряд авторів відносять: вік, чоловічу стать, тривалість інфікування, надлишкову масу тіла, супутні захворювання печінки та хвороби, які характеризуються супресією імунної системи [55]. Сьогодні все ще немає єдиної точки зору на залежність виразності фіброзу печінки у дітей з ХГС від тривалості хвороби, активності гепатиту, шляху інфікування, генотипу вірусу та ін. [28, 37] та місце

неінвазивних методів діагностики фіброзу у дітей з хронічним вірусним гепатитом С.

Оцінку фіброзу печінки проводили за допомогою транз'єнтної еластографії та непрямими (індекс APRI). Для оцінки виразності фіброзу в сучасній гепатології широко використовується ряд розрахункових індексів, найбільшого поширення набув індекс APRI. За нашими даними, показник індексу APRI як маркера фіброзу \geq F2 по METAVIR становив 0,8. Враховуючи невелику чутливість індексу APRI для оцінки виразності фіброзу у дітей з ХГС, необхідно використовувати додаткові критерії фіброзу. За даними еластометрії у 63,2% хворих з ХГС діагностувалась F0-1 по METAVIR і тільки у третини \geq F2 по METAVIR. У дітей з 1 генотипом HCV 36,8% діагностовано F2 по METAVIR, проти 12,5% у дітей з генотипом 2-3.

ВИСНОВКИ

1. Хронічні вірусні гепатити відносяться до найбільш поширених захворювань дитячого віку. Актуальність проблеми визначається не лише високою захворюваністю, а і тяжкістю перебігу у дітей, довготривалістю та нерідко – розвитком фульмінантних форм та формуванням цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Строки прогресування фіброзу печінки у дитячому віці індивідуальні і залежать як від «факторів хазяїна», так і факторів вірусу. Своєчасна діагностика і протівірусна терапія дозволить знизити частоту розвитку тяжких ускладнень.

2. Імунотолерантна фаза хронічного гепатиту В характеризується переважанням дітей дошкільного та молодшого шкільного віку (7,0 (5-9)) порівняно з фазою імунного контролю, яка частіше діагностується у хворих підліткового віку (14 (10-17)), $p < 0,05$. HBeAg-негативний перебіг ХВГВ характеризується більш тривалим перебігом (середня тривалість інфікування 11-12 років, порівняно з хворими у в імуноактивній фазі (5 років), $p < 0,05$). У дітей в імуноактивній фазі та фазі уникнення імунної відповіді ХГВ перебігає переважно з низькою та мінімальною активністю. Фібротичні зміни у дітей з ХГВ залежать від ступеню активності та фази інфекційного процесу (в імуноактивній фазі та при «мутантному» гепатиті більш виражені зміни порівняно з фазою імунного контролю та імунотолерантною фазою, $p < 0,05$), про що свідчить величина індексу APRI ($p < 0,05$).

3. Перебіг хронічного гепатиту С у дитячому віці у 44,4% обстежених є безсимптомним з нормальними показниками трансаміназ. Частота клінічних проявів у обстежених дітей наростала з тривалістю перебігу (5-10 років) (гепато- та спленомегалія, астеновегетативний та диспепсичний синдроми, малі печінкові знаки). Діти з високим вірусним навантаженням мають більш активний перебіг ХГС ($p < 0,05$). Стадія фіброзу печінки залежить від генотипу і більш виражена у дітей з 1 генотипом (36,8%), на відміну від хворих з 3 генотипом (12,5 %) та тривалості захворювання ($p < 0,05$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Вирусные гепатиты В и С у детей с онкогематологической патологией / С. А. Крамарев, В. А. Дорошенко, А. А. Воронов [и др.] // Актуальная инфектология. -2016. -№ 1 (10). -С. 53-58.
2. Особливості перебігу хронічних гепатитів у дітей з онкогематологічними захворюваннями/ І. В. Сторожук, В. М. Дудник, М. О. Шаламай, І. І. Андрікевич // Biomedical and biosocial anthropology. -2014. -№ 23. -С. 210-212.
3. Возможности персонафицированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена ИЛ–28В / А. Н. Козина, Д. Д. Абрамов, Е. А. Климова [и др.] // Лечащий врач. -2011. -№ 10. -С. 39-43.
4. Лопаткина Т. Н. Роль полиморфизма гена интерлейкина 28В в оценке эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С /Т. Н. Лопаткина, И. С. Кудлинский // Клиническая гепатология. -2011. -№ 2.-С. 28-38.
5. Неінвазивні методи діагностики фіброзу печінки / Є. С. Сірчак, О. І.Петричко, М. М. Івачевський [та ін.]// Український журнал хірургії. - 2012. -№ 1 (16). -С. 76-83.
6. Особливості перебігу хронічних гепатитів у дітей з онкогематологічними захворюваннями/ І. В. Сторожук, В. М. Дудник, М. О. Шаламай, І. І. Андрікевич // Biomedical and biosocial anthropology. -2014. -№ 23. -С. 210-212.
7. Пирогова И. Ю. Алгоритм дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени у больных с хронической HCV-и HBV-инфекцией / И. Ю. Пирогова, С.А. Пышкин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. -2011. -№ 2. -С. 19-26.

8. Yapali S. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines / S. Yapali, N. Talaat, A. S. Lok // Clin Gastroenterol Hepatol. 2014. –Vol. 12. -P. 16-26.
9. APRI as an indicator of advanced liver fibrosis in children with α 1-antitrypsin deficiency / A. Bakula, M. Dądalski, P. Socha, M. Pronicki // Prz Gastroenterol. -2012. -Vol. 7, No6. -P. 379-382.
10. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update / Y.F. Liaw, J. H. Kao, T. Piratvisuth [et al.] // Hepatol Int. -2012. -Vol. 6. -P. 531-561.
11. Association of IL28B genotype with fibrosis progression and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C: A longitudinal analysis / M. Nouredin, E. C. Wright, H. J. Alter [et al.] // Hepatology. -2013. -Vol. 58, No 5. P. 1548-1557.
12. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C / L. Castera // Gastroenterology. –2012. -Vol. 142. -P. 1293-1302.
13. Chronic hepatitis B and IL28B rs12979860 polymorphism: preliminary study / O. Kandemir, S. B. Fidanci, N. Demir [et al.] // Mol. Biol. Rep. - 2013. Vol.40, No11. -P. 6189-6194.
14. Chronic Hepatitis C in Children / M. Abdel-Hady, S. K. Bunn, J. Sira [et al.] // J. Viral Hepat. -2011. -Vol. 18, No 10. -P. 535-540.
15. Clark P. IL28B Genomic-Based Treatment Paradigms for Patient with Chronic Hepatitis C Infection: The Future of Personalized HCV Therapies / P. Clark, A. Thompson, J. Mc Hutchison // Am. J. Gastroenterol. –2011. - Vol. 106, No 1. -P. 38-45.
16. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // J. Hepatol. -2012. -Vol. 57, No 1. -P. 167-185.
17. El-Shabrawi M. H. Burden of pediatric hepatitis C / M. H. El-Shabrawi, N. M. Kamal // World J Gastroenterol. -2013. Vol. 19, No 44. -P. 7880-7888.

18. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study / P. Mohan, B. A. Barton, M. R. Narkewicz [et al.] // *Hepatology*. -2013. -Vol. 58, No 5. -P. 1580-1586.
19. Expression and gene polymorphisms of interleukin 28B and hepatitis B virus infection in a Chinese Han population / W. Li, Y. Jiang, Q. Jin [et al.] // *Liver*
20. Genetic polymorphisms of IL28B and PNPLA3 are predictive for HCV related rapid fibrosis progression and identify patients who require urgent antiviral treatment with new regimens [Электронный ресурс] / N. Tamaki, M. Kurosaki, M. Higuchi [et al.] // *Reserch article. PLoS One*. Published: September 9, 2015. -Source: DOI: 10.1371/journal.pone.0137351.
21. Guidelines Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults: summary of NICE guidance / G. Sarri, M. Westby, S. Bermingham [et al.] // *BMJ-BRITISH MEDICAL JOURNAL*. -2013. -Vol. 346, P.1756-1833.
22. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B / B. K. Kim, P. A. Revill, S. H. Ahn // *Antivir Ther.* -2011.-Vol. 16. -P. 1169-1186.
23. HLA-DP and IL28B polymorphisms: influence of host genome on hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B / W-K. Seto, D. K. Wong, M. Kopaniszen [et al.] // *Clin Infect Dis.* -2013. -Vol. 56. -P. 1695-1703.
24. IL-28B rs12979860 C/T allele distribution in patients with liver cirrhosis role in the course of chronic viral hepatitis and the development of HCC / C. Fabris, E. Falletti, A. Cussigh [et al.] // *J. Hepatol.* -2011. -Vol. 54, No 4. -P. 716-722.
25. IL28B rs12979860 polymorphism does not influence outcomes of hepatitis B virus infection / L. J. Peng, J. S. Guo, Z. Zhang [et al.] // *Tissue Antigens*. -2012. -Vol. 79. -P. 302-305.
26. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype

- Int. -2011. -Vol. 31, No 8. -P. 1118-1126.
27. Jhaveri R. Diagnosis and Management of Hepatitis C Virus-infected Children / R. Jhaveri // *The Pediatric Infectious Disease J.* -2011. -Vol. 30, No 11. P. 983-985.
28. John S. Bradley. *Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy, Eighteenth Edition* / S. B. John, D. N. John. -American Academy of Pediatrics. -2011. -168 p.
29. Lok ASF. Clinical Manifestations and Natural History of Hepatitis B Virus Infection [Электронный ресурс] / ASF. Lok. -UpToDate. -2014, Medscape. Source: <http://www.uptodate.com/home>. Accessed July 11, 2014.
30. Luo Z. Impact of the implementation of a vaccination strategy on hepatitis B virus infections in China over a 20-year period / Z. Luo, L. Li, B. Ruan // *Int. J. Infect. Dis.* -2012. -Vol. 16, No 2. -P. 82-88.
31. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines / E. M. Sokal, M. Paganelli, S. Wirth [et al.] // *J. Hepatol.* 2013. -Vol. 59, No 4. -P. 814-829.
32. Mortada H-S. Burden of pediatric hepatitis / H-S. Mortada, M. K. Neglaa // *World J. Gastroenterol.* -2013. -Vol. 19, No 44. -P. 7880-7888.
33. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents / C. L. Mack, R. P. Gonzalez-Peralta, N. Gupta [et al.] // *J. Pediatr Gastroenterol. Nutr.* -2012. -Vol. 54, No 6. -C. 838-555.
34. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis and necroinflammatory activity in Egyptian children with chronic hepatitis C virus infection using FibroTest and ActiTest / M. H. El-Shabrawi, N. A. Mohsen, M. M. Sherif [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* -2010. -Vol. 22. -P. 946-951.
35. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B / M. Enomoto, H. Morikawa, A. Tamori, N. Kawada // *World J Gastroenterol.* -2014. -Vol. 20, No 34. -P. 1203-1208.

36. Nunnari G. Lack of clinical and histological progression of chronic hepatitis C in individuals with true persistently normal ALT: the result of a 17-year follow-up / G. Nunnari, M. R. Pinzone, B. Cacopardo // *J Viral Hepat.* - 2013. Vol. 20, No 4. -P. 131-137.
37. Performance of the AST to Platelet Ratio Index (APRI) as a Noninvasive Marker of Fibrosis in Pediatric Patients with Chronic Viral Hepatitis / K. E. McGoogan, P. B. Smith, S. S. Choi [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* -2010. -Vol. 50, No 3. -P. 344-346.
38. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors / M. Kurosaki, Y. Tanaka, N. Nishida [et al.] // *J Hepatol.* -2011. - Vol. 54. P. 439-448.
39. Rau M. Host genetic variants in the pathogenesis of hepatitis C / M. Rau, K. Baur, A. Geier // *J. Viruses.* -2012. -Vol. 4. -P. 3281-3302.
40. Response to standard of care antiviral treatment in patients with HCV liver cirrhosis –a Systematic Review / S. Bota, I. Sporea, A. Popescu [et al.] // *J. Gastrointestin. LiverDis.* -2011. -Vol. 20, No3. -P. 293-298.
41. Rockey D. C. Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies / D. C. Rockey // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. -Vol. 11. -P. 224-231.
42. Role of a cirrhosis risk score for the early prediction of fibrosis progression in hepatitis C patients with minimal liver disease / E. Trepo, A. Potthoff, P. Pradat [et. al.] // *J. Hepatol.* -2011. -Vol. 55, No1. -P. 38-44.
43. Role of interleukin 28b rs12979860 c/t polymorphism on the histological outcome of chronic Hepatitis C: Relationship with gender and viral genotype / E. Falletti, D. Bitetto, C. Fabris [et al.] // *J. Clin. Immunol.* -2011. -Vol. 31, No 5. P.891-899.
44. Significant hepatic histopathology in chronic hepatitis B patients with serum ALT less than twice ULN and high HBV-DNA levels in Indonesia / C. R.

- Lesmana, R. A. Gani, I. Hasan [et al.] // J Dig Dis. -2011. -Vol. 12, No6. -P. 476-480.
45. The association of IL28B genotype with the histological features of chronic hepatitis C is HCV genotype dependent / R. D'Ambrosio, A. Aghemo, R. De Francesco [et al.] // Int. J. Mol. Sci. -2014. -Vol. 15, No 5. -P. 7213-7224.
46. The Role of Serum Biomarkers in Predicting Fibrosis Progression in Pediatric and Adult Hepatitis C Virus Chronic Infection [Электронный ресурс] / P. Valva, P. Casciato, J. Carrasco [et al.] // PLOS One. -2011. -Vol. 6, No8. Source:DOI: 10.1371/journal.pone.0023218.
47. Trepo C. Hepatitis B virus infection / C. Trepo, H. L. Chan, A. Lok // Lancet. -2014. -Vol. 384. -P. 2053-2063.
48. Williams M. J. Progression of initially mild hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection / M. J. Williams, M. Lang-Lenton // Journal of Viral Hepatitis. -2011. -Vol. 18, No1. -P. 17-22.
49. Wirth S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C / S. Wirth // World J Gastroenterol. -2012. -Vol. 18, No2. -P.99-104.
50. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. -Guidelines. -March 2015.-166 p.