

30. Сливко Р.Я. Вплив сольової аерозольтерапії на систему антиоксидантного захисту у хворих на хронічний обструктивний бронхіт / Р.Я. Сливко, З.А. Тракслер, О.В. Цільо // Лікувальні фізичні чинники та здоров'я людини: матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю. – Одеса, 2003. – С. 206-207.

CLINICOBIOCHEMICAL PECULIARITIES OF CHRONIC HEPATITIS C IN COMBINATION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND THE ROCK SALT MICROCLIMATOTHERAPY EFFECTIVENESS

A.I. Kohutych, M.A. Andreychyn

SUMMARY. The clinical and biochemical peculiarities in particular state of the lipid peroxidation –

antioxidant defense system of the patients with chronic hepatitis C in combination with chronic obstructive pulmonary disease are shown. Mutual complicative effects of such combination were established. The appropriateness of the rock salt microclimatotherapy usage in complex treatment for such patients is proved.

Key words: *chronic hepatitis C, chronic obstructive pulmonary disease, clinic, biochemistry, lipid peroxidation, antioxidant defense, rock salt microclimatotherapy.*

Отримано 10.09.2013 р.

© Рикало Н.А., Рауцкіс В.А., 2013
УДК 616.36-002:616-053:636.2

Н.А. Рикало, В.А. Рауцкіс

МАРКЕРИ ДЕСТРУКЦІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ В І С

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Досліджено сироваткові показники деструкції сполучної тканини у дітей різного віку з хронічними гепатитами В і С залежно від фази інфекційного процесу та активності запалення. Обговорюється діагностичне значення фракції пептидно-зв'язаного гідроксипроліну у сироватці крові як біохімічного маркера розвитку і прогресування фіброзу печінки, а також несприятливого прогнозу.

Ключові слова: *сироватковий гідроксипролін, діти, хронічні вірусні гепатити.*

Однією з найважливіших медико-соціальних проблем сьогодення є вірусні гепатити (ВГ) В і С через надзвичайно швидкий ріст захворюваності та несприятливі наслідки. За даними ВООЗ, тим або іншим вірусом, що спричиняє ураження печінки, інфікований кожний третій житель планети, при

цьому близько 25 % із них мають виразні ураження печінки [1-3]. Прогресивно збільшується кількість інфікованих та хворих дітей з парентеральним шляхом передачі. Саме ці гепатити у дітей, на відміну від дорослих, відрізняються більш тяжким перебігом і схильністю до хронізації [4].

Інфікування дітей вірусами гепатитів В і С головним чином відбувається внутрішньоутробно. До 90 % із них формується первинно-хронічний вірусний гепатит з високою загрозою розвитку цирозу печінки (ЦП) і/або гепатоцелюлярної карциноми, незалежно від клінічних проявів хвороби в перші місяці життя [5-7].

Відомо, що при ЦП інтенсивність процесів синтезу і розпаду колагену відображають фракції гідроксипроліну [8-10]. За даними літератури [1], максимальний синтез колагену має місце при ак-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тивному ХВГ, про що свідчить підвищення вмісту в сироватці крові білковозв'язаного гідроксипроліну, який характеризує колагеноутворення. У цих хворих має місце і вірогідне підвищення вільного гідроксипроліну (ВГОП), який відображає процеси синтезу і деструкції незрілого колагену на тлі зниження еластазної активності. Зростання в сироватці крові вмісту білковозв'язаного гідроксипроліну більше 60 мкмоль/л, ВГОП – більше 13 мкмоль/л вважається високочутливими показниками фібропластичного процесу у печінці [1].

Пацієнти і методи

Для оцінки процесів метаболізму сполучної тканини (СТ) визначили концентрацію вільного та пептидно-зв'язаного гідроксипроліну у сироватці крові 98 дітей, хворих на ХВГ В і С, віком від 8 місяців до 18 років, які перебували на диспансерному спостереженні при кафедрі дитячих інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Контрольну групу склали 63 практично здорових HBsAg- та анти-HCV-негативних дитини відповідного віку.

Етіологію ВГ та фазу інфекційного процесу визначали за допомогою імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції. ХГВ діагностували за наявністю специфічних маркерів: HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM, анти-HBc IgG, анти-HBe, ДНК HBV. Про фазу реплікації (ФР) вірусу свідчили наявність сироваткових HBeAg, анти-HBc IgM та ДНК HBV понад 6 місяців. ХГС верифікували за наявністю в сироватці крові анти-HCV IgG, анти-HCV IgM, антитіл до неструктурних білків (анти-HCV NS3, NS4 та NS5), а також РНК HCV понад 6 місяців. ФР при ХГС характеризувалась наявністю сироваткових анти-HCV

IgM та РНК HCV. Ступінь активності запального процесу в печінці встановлювали за активністю АлАТ: мінімальна активність при підвищенні АлАТ у 1,5-2 рази, низька – у 3-5 разів, помірна – у 6-9 разів, висока – більше, ніж у 9 разів [3]. Для оцінки процесів метаболізму СТ визначали вміст вільного та пептидно-зв'язаного гідроксипроліну (ПЗГОП) [11] у науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії на базі ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Результати досліджень та їх обговорення

Встановлено, що у практично здорових дітей вміст ВГОП у сироватці крові коливався від 12,0 до 38,0 мкмоль/л, середнє значення склало 26,28 мкмоль/л, ПЗГОП – від 11,75 до 30,25 мкмоль/л, середнє значення – 19,36 мкмоль/л, сумарного гідроксипроліну (ВГОП+ПЗГОП) – від 24,75 до 62,25 мкмоль/л, середнє значення – 45,64 мкмоль/л. Тоді як у дітей, хворих на ХВГ, вміст сироваткового ВГОП, який відображає процеси синтезу і деструкції незрілого колагену на тлі зниження еластазної активності, був дещо більшим і коливався від 14,75 до 48,25 мкмоль/л, середнє значення склало 27,67 мкмоль/л. Слід відмітити, що у хворих дітей суттєво та достовірно зростав рівень ПЗГОП, який характеризує процеси колагеноутворення – від 14,25 до 49,50 мкмоль/л, середнє значення склало 29,03 мкмоль/л, що відобразилось на достовірному збільшенні вмісту сумарного гідроксипроліну, вміст якого коливався від 35,50 до 81,25 мкмоль/л, середнє значення склало 56,70 мкмоль/л (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст ВГОП, ПЗГОП та сумарного гідроксипроліну (мкмоль/л) у сироватці крові дітей, хворих на хронічні гепатити В і С, залежно від віку (M±m)

Вік	Контроль, n=63			Хворі на ХГ, n=98		
	ВГОП	ПЗГОП	ВГОП+ПЗГОП	ВГОП	ПЗГОП	ВГОП+ПЗГОП
Діти 1 року життя	15,47±2,19 (n=10)	14,12±0,87 (n=10)	29,17±2,18 (n=10)	15,76±2,43 (n=10)	17,43±0,97* (n=10)	38,23±2,01** (n=10)
Від 1 до 4 років	22,73 ±0,69 (n=18)	18,09±1,32 (n=18)	39,52±1,63 (n=18)	23,24±1,19 (n=16)	23,91±1,67** (n=16)	46,09±1,96* (n=16)
Від 4 до 7 років	26,21 ±1,17 (n=14)	21,27±0,37 (n=14)	47,19±0,91 (n=14)	27,71±1,04 (n=10)	24,24±1,44* (n=10)	54,13±1,37*** (n=10)
Від 7 до 12 років	29,34±2,81 (n=12)	22,29±2,17 (n=12)	52,62±3,18 (n=12)	29,95±2,21 (n=18)	39,06±1,07*** (n=18)	66,38±2,14** (n=18)
Від 12 до 18 років	37,76±2,12 (n=9)	21,34±1,86 (n=9)	59,05±3,19 (n=9)	42,16±0,94* (n=44)	42,28±0,64*** (n=44)	78,17±1,48*** (n=44)
Разом	26,28±2,63	19,36±1,36	45,64±3,43	27,67±2,42	29,03±2,84**	56,70±4,10*

Примітки (тут і далі): * – різниця показників $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Встановлено, що вміст даних продуктів метаболізму СТ певною мірою залежить від фази реплі-

кації вірусу, активності запального процесу, а також від віку хворої дитини. Так, вміст ПЗГОП та су-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

марного гідроксипроліну у хворих дітей із ФР вірусу достовірно перевищував такий у фазі реплікації/латентній стадії (ФІ/ЛС), що склало відповідно 33,86 проти 24,31 мкмоль/л. При відсутній чи мінімальній активності (A_{0+1}) запалення у печінці

вміст ПЗГОП склав 24,17 мкмоль/л, тоді як у дітей з низькою (A_2), помірною та високою активністю (A_{3+4}) даний показник достовірно зростає і становив 28,06 та 38,31 відповідно (табл. 2).

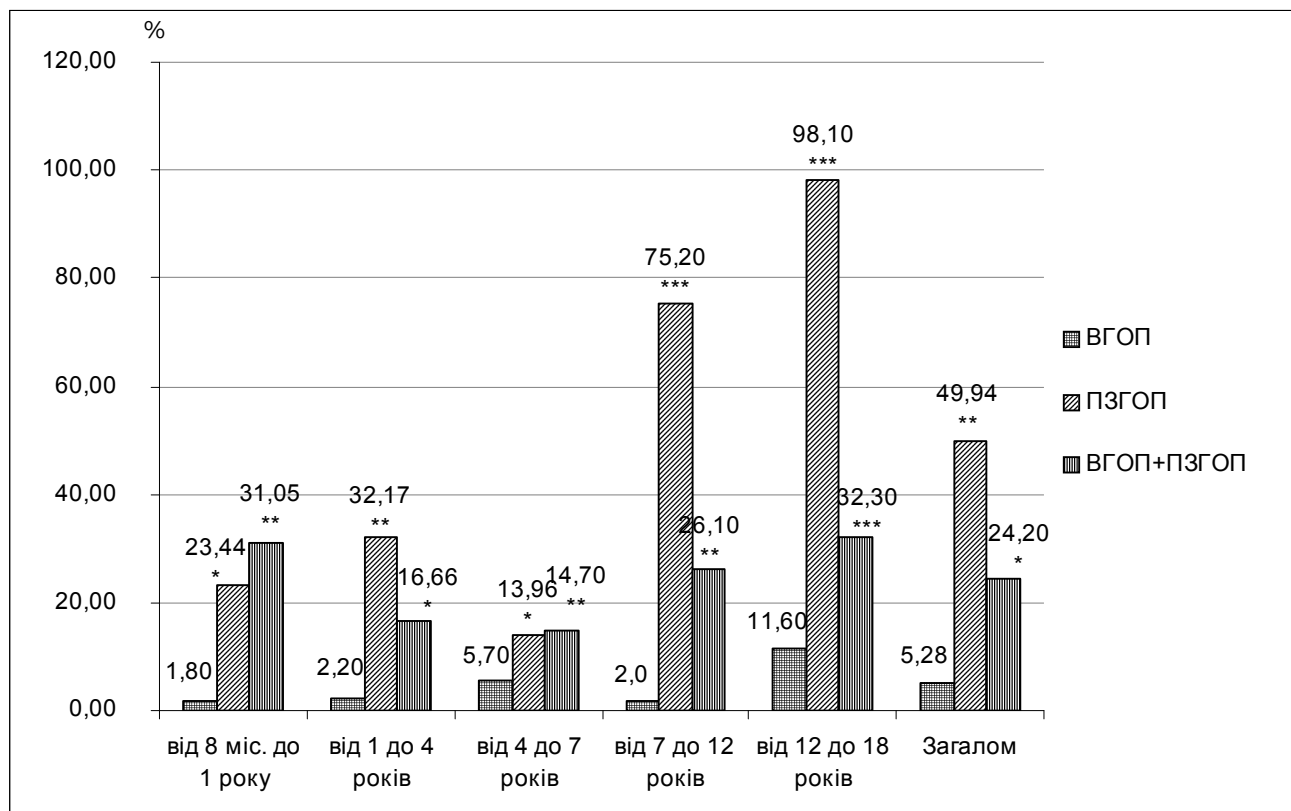
Таблиця 2

Вміст ВГОП, ПЗГОП та сумарного гідроксипроліну у сироватці крові у дітей, хворих на ХГ В і С, залежно від фази реплікації вірусу та активності запального процесу ($M \pm m$)

Група хворих	Вміст гідроксипроліну, мкмоль/л		
	ВГОП	ПЗГОП	ВГОП+ПЗГОП
A_{0+1} , n=69	26,85±1,82	24,17±1,44* p1,3<0,001	49,97±2,19 p1,3<0,001
A_2 , n=12	27,31±2,44	28,06±2,03** p2,3<0,001	54,37±1,46 p2,3<0,01
A_{3+4} , n=17	29,14±2,06	38,31±1,76***	66,45±3,07**
ФР, n=67	28,94±2,21	33,86±2,61*** p<0,05	62,81±3,34*** p<0,05
ФІ, n=31	26,86±1,94	24,31±2,47	51,17±2,96
Контроль, n=63	26,28±2,63	19,36±1,36	45,64±3,43

Отже, вміст ПЗГОП у дітей із помірною та високою активністю запального процесу достовірно зростає удвічі порівняно з таким у дітей групи кон-

тролю, а сумарного – у 1,5 разу, що доводить посилення процесів фіброзоутворення у печінці із зростанням біохімічної активності запалення (табл. 2).



Мал. 1. Вікова динаміка вмісту ВГОП, ПЗГОП та сумарного гідроксипроліну (мкмоль/л) у сироватці крові дітей, хворих на ХВГ.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При аналізі вікової динаміки вмісту продуктів метаболізму СТ у практично здорових дітей, а також хворих на ХВГ було встановлено її пряму залежність від віку. Так, зі збільшенням віку дітей контрольної групи збільшується вміст ВГОП, ПЗГОП і, відповідно, сумарного гідроксипроліну (табл. 1). Аналогічна закономірність підтверджувалась і при дослідженні вказаних біохімічних показників у 98 хворих на ХГ В і С. Установлено, що зі збільшенням віку хворих дітей наростала і різниця між вмістом ПЗГОП у порівнянні з контрольною групою. Зокрема, у дітей першого року життя даний показник зростав на 23,44 % ($p < 0,05$), у віці від 1 до 4 років – на 32,17 % ($p < 0,01$), від 7 до 12 років – на 75,2 % ($p < 0,001$) та найбільше – у дітей віком від 12 до 18 років, що склало 98,10 % ($p < 0,001$) і може вказувати на виразні фіброзні зміни у даного контингенту хворих, а також опосередковано доводить формування ЦП (мал. 1). Збільшення вмісту ПЗГОП відобразилось на достовірному зростанні рівня сумарного гідроксипроліну. Вміст ВГОП достовірно перевищував такий у контролі лише у підлітків (табл. 1).

Отже, особливості патогенезу ХВГ у дитячому віці визначають характер процесів фіброзування, про що свідчить дисбаланс між процесами синтезу і деструкції СТ у бік посилення її синтезу. Підтвердженням є достовірно більші значення ПЗГОП у дітей із ФР вірусу, високою активністю запального процесу у печінці, а також із збільшенням віку. Збільшення вмісту саме ПЗГОП, як найбільш важливого показника колагенуотворення, у сироватці крові дітей різного віку, хворих на ХГ В і С, на нашу думку, є маркером прогресивності перебігу захворювання, формування фіброзу та ЦП. Тому вміст ПЗГОП може використовуватись як біохімічний маркер інтенсивності фіброгенезу та предиктор несприятливого перебігу захворювання.

Висновки

1. Метаболізм СТ у дітей із ХГ В і С залежить від віку та тривалості хвороби, фази реплікації вірусу та активності запального процесу в печінці.

2. Установлено достовірно вищу концентрацію ПЗГОП у дітей із ФР вірусу, високою активністю запалення, а також із збільшенням віку хворих та тривалості хвороби.

3. Вміст сироваткового ПЗГОП може бути використаний як біохімічний маркер інтенсивності фіброгенезу та предиктор несприятливого перебігу захворювання.

Література

1. Березенко В.С. Клініко-патогенетичні особливості фіброгенезу печінки при хронічних гепатитах у дітей та шляхи

його медикаментозної корекції: автореф. дис. ... докт. мед. наук / В.С. Березенко. – Київ, 2007. – 39 с.

2. Крамарев С.А. Вирусные гепатиты у детей / С.А. Крамарев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2005. – № 1. – С. 17-20.

3. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, Т.В. Чердиченко. – М.: Новая Волна, 2003. – 432 с.

4. Rosenthal P. Hepatitis C in children update 2006 [Електронний ресурс] / P. Rosenthal // The HCV Advocate. – 2006. – N. 3. – Режим доступу до журн. :<http://www.hcvadvocate.org>.

5. Андрейчин М.А. Перинатальное инфицирование вирусом гепатита В и С: патоморфологические механизмы и морфофункциональное состояние плаценты / М.А. Андрейчин, Ю.А. Рандюк // Междунар. мед. журн. – 2005. – № 1. – С. 103-106.

6. Антенатальная передача гепатита В / Б.А. Герасун, В.Н. Беседин, Г.А. Мартынюк, И.В. Каминская // Гепатология. – 2008. – № 1. – С. 44-52.

7. Clinical characteristics and prognosis of pediatric hepatocellular carcinoma / [S.B. Yu, H.Y. Kim, H. Eo et al.] // World J. Gastroenterol. – 2005. – N. 11. – P. 7391-7400.

8. Активность эластазо-, коллагеназоподобных протеиназ и их ингибиторов в плазме крови при метаболизме коллагена в условиях хронического течения заболеваний печени вирусной и токсической этиологии / [Е.В. Белобородова, Э.И. Белобородова, О.Е. Акбашева и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 2. – С. 94-100.

9. Косых А. А. Гидроксипролиновый показатель крови как критерий активности хронических заболеваний печени у детей / А. А. Косых // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 6. – С. 67-69.

10. Показатели системы протеолиза и метаболизма коллагена при хроническом течении заболеваний печени вирусной и токсической этиологии / [Е.В. Белобородова, Э.И. Белобородова, О.Е. Акбашева и др.] // Терапевт. архив. – 2010. – № 2. – С. 29.

11. Определение свободного и пептидно-связанного гидроксипролина в сыворотке крови / П.Н. Шараев, Е.П. Сахатудинова, О.И. Лекомцева, С.В. Кошикова // Клин. лаб. диагн. – 2009. – № 1. – С. 7-9.

MARKERS OF CONNECTIVE TISSUE DESTRUCTION IN THE BLOOD SERUM OF CHILDREN OF DIFFERENT AGE GROUPS WITH CHRONIC HEPATITIS B AND C

N.A. Rykalo, V.A. Rautskis

SUMMARY. The article presents the pathogenetic role of serum indicators of degradation of connective tissue in children of different ages with chronic viral hepatitis B and C depending on the phase of the infection process and activity of inflammation. The diagnostic value of the fraction peptide connectivehydroxyproline in serum as a biochemical marker of the development and progression of liver fibrosis and unfavorable prognosis were discussed.

Key words: serum hydroxyproline, children, chronic viral hepatitis.

Отримано 30.05.2013 р.