

УДК 616.36-002:616-053:636.2

© Н.А. Рикало, В.А. Рауцкіс, 2012.

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

Н.А. Рикало, В.А. Рауцкіс*Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра патологічної фізіології (зав. – д.мед.н., доц. Н.А. Рикало), м. Вінниця.*

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

N.A. Rikalo, 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 connective hydroxyproline in serum as a biochemical marker of the development and progression of liver fibrosis and unfavorable prognosis were discussed.

СЫВОРОТОЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДЕСТРУКЦИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С

Н.А. Рыкало, В.А. Рауцкис

РЕЗЮМЕ

В статье представлена патогенетическая роль сывороточных показателей деструкции соединительной ткани у детей различного возраста с хроническим вирусным гепатитом В та С в зависимости от фазы инфекционного процесса и активности воспаления. Обсуждается диагностическое значение фракции пептидосвязанного гидроксипролина в сыворотке крови как биохимического маркера развития и прогрессирования фиброза печени, а также неблагоприятного прогноза.

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 [4, 6, 8]. Прогресуюче 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 [11].

Інфікування дітей вірусами гепатитів В і С головним чином відбувається внутрішньоутробно. До 90 % із них формується первиннохронічний вірусний гепатит з високою загрозою розвитку цирозу печінки (ЦП) і/або гепатоцелюлярної карциноми, незалежно від клінічних проявів хвороби в перші місяці життя [2, 3, 10].

Відомо, що при ЦП інтенсивність процесів синтезу і розпаду колагену відображають фракції гідроксипроліну [1, 5, 7]. За літературними даними [4], максимальний синтез колагену має місце при активному 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 [4].

МАТЕРІАЛИ 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 НВsAg- та анти-НСV-негативних дитини відповідного віку.

Етіологія ВГ та фаза інфекційного процесу визначалась за допомогою імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції. ХВГ В діагностували за наявністю специфічних маркерів: НВsAg, НВeAg, анти-НВс IgM, анти-НВс IgG, анти-НВe, ДНК НВV. Про фазу реплікації (ФР) вірусу свідчили наявність сироваткових НВeAg, анти-НВс IgM, та ДНК НВV понад 6 місяців. ХВГ С

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 ХВГ С характеризувалась наявністю сироваткових анти-HCV IgM та РНК HCV. Ступінь активності запального процесу в печінці встановлювали за активністю АЛТ: мінімальна активність при підвищенні АЛТ у 1,5-2 рази, низька – у 3-5 разів, помірна – у 6-9 разів, висока – більше, ніж у 9 разів [8]. Для оцінки процесів метаболізму СТ визначали вміст вільного та пептидно-зв'язаного гідроксипроліну (ПЗГОП) [9] у Науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії на базі ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, 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 зростає 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 сироватки крові у дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С, в залежності від віку (M±m)

Вік	Контроль, n=63			Хворі на ХВГ, 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)
Загалом	26,28±2,63	19,36±1,36	45,64±3,43	27,67±2,42	29,03±2,84	56,70±4,10

Установлено, що вміст даних продуктів метаболізму СТ певною мірою залежить від фази реплікації вірусу, активності запального процесу, а також від віку хворої дитини. Так вміст ПЗГОП та сумарного гідроксипроліну у хворих дітей із ФР вірусу, достовірно перевищував такий у ФІ/ЛС, що склало відповідно 33,86 мкмоль/л 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).

Отже, вміст ПЗГОП у дітей із помірною та високою активністю запального процесу достовірно зростає удвічі у порівнянні таким у дітей групи контролю, а сумарного – у 1,5 раза, що доводить посилення процесів фіброзоутворення у печінці із зростанням біохімічної активності запалення (див. табл. 2).

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 (див. табл. 1). Аналогічна закономірність підтверджувалась і при дослідженні вказаних біохімічних показників у 98 хворих на ХВГ 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 зростає 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 % ($p<0,001$), що може вказувати на виразні фіброзні зміни у даного контингенту хворих, а також опосередковано доводить формування ЦП (Рис. 1). Збільшення вмісту ПЗГОП відобразилось на достовірному зростанні рівня

Таблиця 2

Вміст ВГОП, ПЗГОП та сумарного гідроксипроліну у сироватці крові у дітей, хворих на ХВГ В і С, в залежності від фази реплікації вірусу та активності запального процесу (M±m)

Група хворих	Вміст гідроксипроліну, мкмоль/л		
	ВГОП	ПЗГОП	ВГОП+ПЗГОП
A0+1, n=69	26,85±1,82	24,17±1,44* p1,3<0,001	49,97±2,19 p1,3<0,001
A2, n=12	27,31±2,44	28,06±2,03** p2,3<0,001	54,37±1,46 p2,3<0,01
A3+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

сумарного гідроксипроліну. Вміст ВГОП достовірно перевищував такий у контролі лише у підлітків (див. табл. 1).

Отже, особливості патогенезу ХВГ у дитячому віці визначають характер процесів фіброзування, про що свідчить дисбаланс між процесами синтезу і

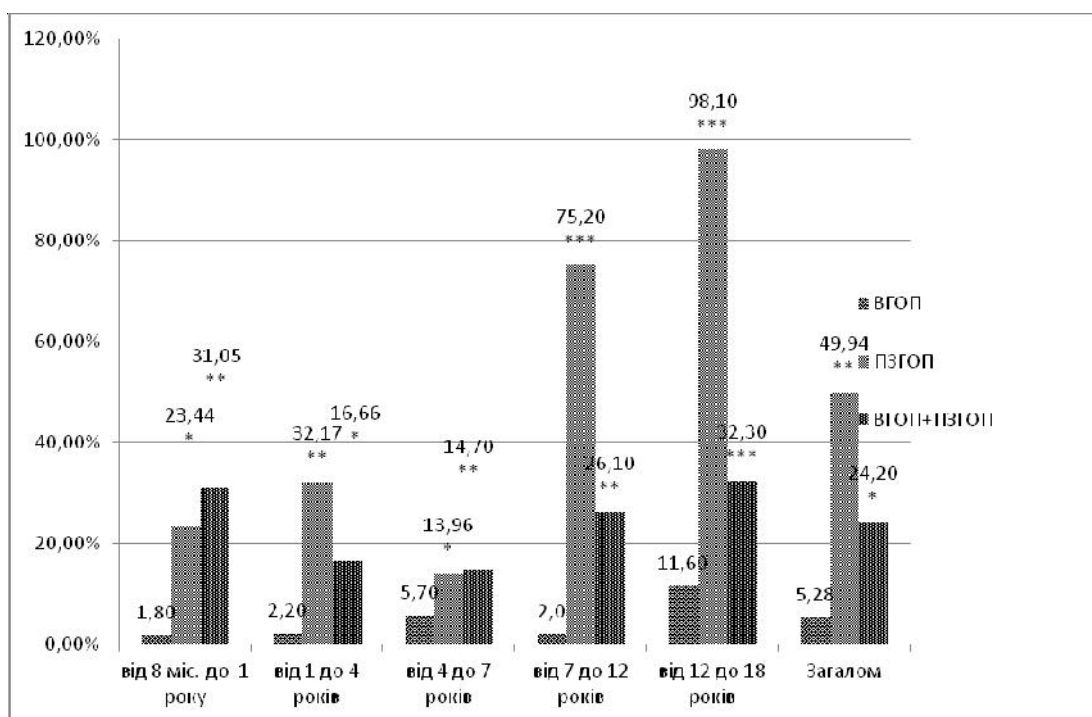


Рис. 1. Вікова динаміка вмісту ВГОП, ПЗГОП та сумарного гідроксипроліну (мкмоль/л) у сироватці крові дітей, хворих на ХВГ.

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 колагеноутворення, у сироватці крові дітей різного віку, хворих на ХВГ 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 ХВГ В і С залежить від віку та тривалості хвороби, фази реплікації вірусу та активності запального процесу у печінці.

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

3. Уміст сироваткового ПЗГОП може використовуватись як біохімічний маркер інтенсивності фіброгенезу та предиктор несприятливого перебігу захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. 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.] // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 2. – С. 94–100.
2. Андрейчин М. А. Перинатальное инфицирование вирусом гепатита В и С : патоморфологические механизмы и морфофункциональное состояние плаценты / М. А. Андрейчин, Ю. А. Рандюк // Международный медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 103–106.
3. Антенатальная передача гепатита В / Б. А. Герасун, В. Н. Беседин, Г. А. Мартынюк, И. В. Каминская // Гепатология. – 2008. – № 1. – С. 44–52.
4. Березенко В. С. Клініко-патогенетичні особливості фіброгенезу печінки при хронічних гепатитах у дітей та шляхи його медикаментозної корекції : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.01.10 «Педіатрія» / В. С. Березенко. – Київ, 2007. – 39 с.
5. 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.
6. Крамарев С. А. Вирусные гепатиты у детей / С. А. Крамарев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2005. – № 1. – С. 17–20.
7. 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.] // Терапевтический архив. – 2010. – № 2. – С. 29.
8. Учайкин В. Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, Т. В. Чердниченко. – М. : Новая Волна, 2003. – 432 с.
9. Шараев П. Н. Определение свободного и пептидно-связанного гидроксипролина в сыворотке крови / П. Н. Шараев, Е. П. Сахабутдинова, О. И. Лекомцева, С. В. Кошикова // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2009. – № 1. – С. 7–9.
10. 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.
11. Rosenthal P. Hepatitis C in children update 2006 [Электронный ресурс] / P. Rosenthal // The HCV Advocate. – 2006. – N. 3. – Режим доступа до журн. : <http://www.hcvadvocate.org>.