

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВГС У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Таджиев Б.М., Исломов А.Й., Мирхошимов М., Б.Тургунова Х.З.,

Ташкентский педиатрический медицинский институт.

✓ Резюме,

Под наблюдением находились 65 больных ОВГС, контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц сопоставимого возраста и пола. Возраст обследованных от 3 до 14 лет. Для этиологической диагностики на наличие маркеров гепатита С применяли иммуноферментный анализ. В сыворотке крови определяли L-аргинин. Аминокислотный состав сыворотки крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе DuPont (США). Определяли также нитриты в сыворотке крови. Этот метод является непрямой метод определения NO. Полученные данные обрабатывали статистически.

Ключевые слова: Особенности диагностики ВГС у детей, маркеры гепатита С, определения L-аргинина.

ЗАМОНАВИЙ БОСҚИЧДАГИ БОЛАЛАРДА ВГС ДИАГНОСТИКАСИНИНГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ

Таджиев Б.М., Исломова А.Й., Мирхошимов М.Б., Тургунова Х.З.,

Тошкент педиатрия тиббиёт институти.

✓ Резюме,

ЎВГС бўлган 65 бемор назорат остида бўлишган, назорат гуруҳи ёши ва жинсига нисбатан солиштирилган 20-та соғлом шахслардан ташкил топган. Текширилганларнинг ёши 3 ёшдан 14 ёшгача бўлган. Гепатит С белгиларининг этиологик диагностикаси учун иммунофермент таҳлили ишлатилган. Қон зардобиди L-аргинин аниқлашган. Қон зардобидида аминокислоталар таркиби ДуПонт хроматографида (АҚШ) юқори самарали суюқлик хроматографияси билан аниқланди. Қон зардобидида нитритлар ҳам аниқланди. Ушбу усул НОни аниқлаш учун билвосита усул ҳисобланади. Олинган маълумотлар статистик жиҳатдан қайта ишланган.

Калит сўзлар: Болаларда ВГС диагностикасининг хусусиятлари, гепатит С белгилари, L-аргининини аниқланиши.

FEATURES OF HCV DIAGNOSIS IN CHILDREN AT THE PRESENT STAGE

Tadjiev B.M., Islomov A.Y., Mirkhoshimov M.B., Turgunova H.Z.,

Tashkent Pediatric Medical Institute.

✓ Resume,

65 patients with AVHC were under observation, the control group consisted of 20 practically healthy persons of comparable age and sex. Age of the examined from 3 to 14 years. For etiological diagnosis for the presence of hepatitis C markers, enzyme immunoassay was used. In the serum, L-arginine was determined. The amino acid composition of the blood serum was determined by high performance liquid chromatography on a DuPont chromatograph (USA). Nitrites in serum were also determined. This method is an indirect method for determining NO. The data obtained were processed statistically.

Keywords: Features of diagnostics of AVHC in children, markers of hepatitis C, definition of L-arginine.

Актуальность

В последние годы в нашей стране регистрируется значительное снижение заболеваемости острыми вирусными гепатитами [3]. Вместе с тем наблюдается увеличение числа больных с хроническим вирусным гепатитом, что способствует увеличению инвализации больных. Наибольшую тревогу вызывает инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV), которая является основной причиной развития хронических заболеваний печени во всем мире.

По мнению специалистов, в настоящее время 170-200 млн человек в мире инфицировано HCV, у большинства инфицированных (до 70%) наблюдается медленное, но прогрессирующее ухудшение функции печени. После 20-30-летнего бессимптомного носительства вируса гепатита С (HCV) у 20% больных развивается хронический гепатит С (ХГС), в ряде случаев приводящий к циррозу печени, и связанные с ним осложнения, а примерно у 1-2% больных - гепатоцел-

люлярная карцинома [4]. В последние годы большой интерес вызывает изучение влияния NO на метаболические процессы в печени при вирусных гепатитах (ВГ). Это обусловлено широким спектром дозозависимого действия NO на внутриклеточный гомеостаз, биорегуляторные процессы [2]. NO участвует в большинстве метаболических процессов, протекающих в печени. Гепатоциты способны продуцировать NO из L-аргинина, то есть оксид азота постоянно образуется в организме из аминокислоты L-аргинина [2, 6]. К настоящему времени накоплено большое количество данных, свидетельствующих о важной роли NO в регуляции функциональной активности гепатоцитов. Субстратом образования оксида азота является аминокислота L - аргинин, а конечным продуктом деятельности оксида азота - нитриты и нитраты. Следовательно, необходимо изучение продуктов NO и L-аргинина для установления их роли в механизмах повреждения системы монооксигеназы, повреждения гепатоцитов при остром вирусном гепатите С. На про-

тяжении последних лет специалисты активно обсуждают влияние NO на развитие различных заболеваний.

Несмотря на успехи в изучении HCV-инфекции, особенности клинического течения, патогенеза и лечения ВГС до конца не выяснены. К настоящему времени накоплено большое количество данных, свидетельствующих о важной роли NO и регуляции функциональной активности гепатоцитов [1,5], однако сведения о роли метаболизма NO при вирусном гепатите С единичны. Все это диктует необходимость дальнейшего изучения регулирующей роли оксида азота при ОВГС, что позволило бы разработать обоснованную патогенетическую терапию.

Цель исследования - изучение влияния регулирующей роли оксида азота на течение и прогноз ОВГС у детей.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 65 больных ОВГС, контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц сопоставимого возраста и пола. Возраст обследованных больных - от 3 до 14 лет. Все наблюдаемые дети с ОВГС прошли комплексное обследование, включавшее клинико-биохимические исследования. Для этиологической диагностики на наличие маркеров гепатита С применяли иммуноферментный анализ с определением в сыворотке крови HBsAg, анти-HBsAg, анти-HBcor IgG, анти-HCV с помощью тест систем "Orto- diagnosticum" (фирма Джонсон и Джонсон США). В сыворотке крови определяли L-аргинин. Аминокислотный состав сыворотки крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе DuPont (США), на колонке 250/8/4 Nucleosil 5C18 в институте биоорганической химии АН РУз. Определяли также нитриты в сыворотке крови. Этот метод является непрямым методом определения NO. Для реакции на нитрит анион использовали реагент Грисса (раствор сульфаниламида и N (1-нафтил)-этилендиамина в 2,5% ортофосфорной кислоте). Полученные данные обрабатывали статистически.

Результаты и обсуждение

Из 65 больных с ОВГС девочек было 36 (55,4%). мальчиков - 29 (44,6%). С легкой формой болезни было 13 (20%) больных, со среднетяжелой формой - 45 (69,2%), с тяжелой 7 (10,8%). Больные поступали не позже 10 дня желтушного периода. Из сопутствующих заболеваний встречались заболевания желудочно-кишечного тракта, гипохромная анемия, у многих преморбидный фон был отягощен частыми ОРВИ. Во всех случаях диагноз был подтвержден клинико-эпидемиологическими, анамнестическими, серологическими исследованиями с использованием коммерческих тест-систем методом ИФА с определением маркеров HCV и HBV, а также биохимических и инструментальных (УЗИ) исследований. При установлении диагноза учитывался эпидемиологический анамнез: наличие операций, повторные инъекции и другие манипуляции, связанные с нарушением кожных покровов и слизистых оболочек, стоматологические манипуляции, гемотрансфузии, переливание плазмы, альбумина и препаратов крови, клинические данные - сроки ин-

кубационного периода, длительность преджелтушного периода, начала заболевания, разгара болезни, состояние ЦНС, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы. Наблюдение продолжалось в течение 2-х лет.

Клиническая картина ОВГС характеризовалась цикличностью течения с последовательной сменой трех периодов: преджелтушного, желтушного и постжелтушного, а также периодом ранней реконвалесценции. Преджелтушный период у больных изучали на основании анамнестических сведений с учетом выраженности того или иного симптомокомплекса предвестников болезни. Было установлено, что у больных ОВГС наиболее частыми были такие симптомы как слабость, вялость - у 56 (86,2% больных, пониженный аппетит - у 49 (75,4%), тошнота - у 31 (47,7%), тяжесть и боли в подреберье - 9 (13,8%). Реже отмечались такие симптомы как рвота, тяжесть и боли в эпигастрии, боли в суставах, головные боли и боли в животе. При тяжёлом течении, как правило, встречались: снижение аппетита у 10 (90,9%) больных, выраженная слабость - у 10 (90,9%), тошнота у 6 (54,5%), рвота (чаще многократная) - у 7 (63,6%), боли в суставах и в правом подреберье - у 2 (18,2%). В этой группе больных чаще встречается повышение температуры - у 4 (36,4%) детей. При анализе продромального периода у детей ОВГС выявлено преобладание астеновегетативного синдрома. По окончании продромального периода болезни отмечалось развитие клиники острого вирусного гепатита. Причем, у 8 (12,3%) детей ОВГС протекал в безжелтушной форме, у 57 (87,7%) - с различной выраженностью желтухи. Анализ клинических проявлений ОВГС показал, что для больных с легкой формой заболевания - 13 (20%) характерны проявления слабости, вялость - 13 (100%), ухудшение аппетита - 11 (84,6%). Через несколько дней обнаруживалась увеличенная печень - у 13 (100%) больных, спленомегалия - у 4 (30,8%). Продолжительность преджелтушного периода колебалась от 3 до 7 дней, в среднем $4,3 \pm 1,2$ дня с появлением желтухи у 11 (84,6%) больных состояние не ухудшалось, интоксикация не усиливалась. Потемнение мочи отмечалось у 11 (84,6%) больных, ахолия стула - у 5 (38,5%). В сыворотке крови содержание билирубина составляет в среднем $62,03 \pm 3,10$ мкмоль/л почти исключительно за счет конъюгированной фракции, активность печеночно-клеточных ферментов возрастает не более чем в 3-10 раза, тимоловая проба в пределах нормы или слегка повышена. Продолжительность желтушного периода составляла $7,0 \pm 0,7$ дня. Среднетяжелая форма диагностирована у 45 (69,2%) пациентов. Для больных со среднетяжелой формой болезни были характерны: вялость, адинамия у всех больных, головокружение - у 18 (40%), плохой сон - у 17 (37,7%), потеря аппетита у - 41 (91,1%), тошнота - у 39 (86,7%), боли в животе - у 25 (55,6%). Преджелтушный период длился 5-8 дней, в среднем составлял, $5,7 \pm 1,7$ дня.

С появлением желтухи у 40 (88,9%) больных симптомы интоксикации сохранялись или усиливались, однако, в целом они были выражены умеренно. В течение 2-5 дней интоксикация достигала максимума, затем, в течении 5-10 дней, а иногда и дольше, оставалась на одном и том же уровне и начинала уменьшаться. В среднем длительность желтушного периода составляла $16 \pm 3,5$ дня. В желтушном периоде край печени пальпировался ниже реберной дуги на 2-5 см,

при этом она была уплотнена и чувствительна при пальпации у 45 (100%) больных. Селезенка пальпировалась на 1-3 см ниже реберной дуги у 14 (31,1%) больных. Потемнение мочи наблюдалось у 40 (88,9%) больных, ахолия стула - у 26 (57,8%). При оценке показателей крови в зависимости от клинической формы заболевания установлено, что у больных с цитолитическим синдромом (безжелтушная форма заболевания) важными были повышение активности АЛТ, АСТ и умеренная гипербилирубинемия, обусловленная, как известно, снижением активности процессов захвата его гепатоцитами, связывание с глюкуроновой кислотой и выведением в желчные пути. При анализе полученных результатов выявлена прямая зависимость между клинической формой, степенью тяжести заболевания и показателями маркеров холестаза и цитолиза у больных ОВГС. Субстратом образования оксида азота является аминокислота L-аргинин, а конечным продуктом деятельности оксида азота - нитриты и нитраты. Увеличение активности аргинина зависит от тяжести заболевания. У больных с легкой формой заболевания активность аргинина была увеличена до $801,7 \pm 20,00$ нмоль/л; со среднетяжелой формой до $1053,1 \pm 26,01$ нмоль/л, тяжелой - до $1601,2 \pm 40,00$ нмоль/л. У здоровых она составляет $567,46 \pm 2,44$ нмоль/л. Следует сказать, что более низкие значения аргинина в ткани печени могут привести к замедлению и уменьшению образования оксида азота для глутаматергических реакций печени. Для выяснения данного вопроса мы исследовали уровень конечных продуктов оксида азота - NO₂ (NO₃) в сыворотке крови больных с ОВГС. Исследования показали, что содержание этих веществ в сыворотке крови контрольной группы составляет $0,9089 \pm 0,0012$ мкмоль/л. Эти показатели у больных ОВГС легкой формы возрастают в сыворотке крови до $1,289 \pm 0,06$ мкмоль/л; при среднетяжелой до $1,820 \pm 0,09$ мкмоль/л и при тяжелой - до $2,623 \pm 0,13$ мкмоль/л. В сыворотке крови наблюдается заметное увеличение уровня конечных продуктов оксида азота при ОВГС у детей. Эти результаты согласуются с уровнем аргинина. Нами изучены корреляционные связи между показателями NO и биохимическими показателями крови больных ОВГС в острый период заболевания. Корреляционный анализ позволил смоделировать взаимосвязь ОВГС с тяжестью заболевания и его прогнозом. Установлена четкая зависимость между показателями NO, биохимическими показателями крови в острый период заболевания в зависимости степени тяжести.

Наращение конечных продуктов оксида азота в организме больных ОВГС является важным механизмом повреждения монооксигеназной системы. Чтобы доказать это, нами изучена корреляционная связь между показателями NO и биохимическими параметрами крови больных ОВГС в острый период заболева-

ния. Установлена четкая зависимость между нарушениями в обмене NO, результатами аминокислотного анализа и такими показателями как АСТ, АЛТ, уровнем билирубина, протромбиновым индексом. Проведен математический анализ взаимосвязи между результатами аминокислотного анализа, уровнем NO в сыворотке крови и содержанием билирубина, АЛТ, АСТ, тимоловой и сулемовой пробами и протромбиновым индексом при ОВГС в зависимости от степени тяжести. Были определены средние - статистические значения признаков, критерии Стьюдента и составлены корреляционные пары. С помощью корреляционного анализа выявлен ряд связей между аминокислотами, NO и биохимическими показателями, характеризующими острый вирусный гепатит в зависимости от степени тяжести течения заболевания. Прямая тесная связь выявлена у больных с легкой формой ОВГС между содержанием NO и аргинином ($r=+0,379$), при среднетяжелой форме - $r=+0,019$, при тяжелой форме - $r=+0,297$. При анализе полученных результатов изучения NO и биохимических показателей крови у больных ОВГС прямая высокая корреляция выявлена при среднетяжелой форме со следующими биохимическими показателями крови: билирубин ($r=+0,034$), тимоловая проба ($r=+0,13$), сулемовая проба ($r=+0,05$), ПТИ ($r=+0,09$); при тяжелой форме со следующими биохимическими показателями крови: АЛТ ($r=+0,14$), АСТ ($r=+0,181$), тимоловая проба ($r=+0,23$), ПТИ ($r=+0,16$).

Вывод

Таким образом, прогноз тяжести течения заболевания прямо коррелирует с высоким содержанием конечных продуктов оксида азота и L-аргинина в сыворотке крови детей. Определение уровня конечных продуктов оксида азота и L-аргинина в сыворотке крови детей, больных ОВГС позволяет прогнозировать тяжесть течения заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абудкадырова М.А. Прогностические маркеры хронического вирусного гепатита С // Иммунология - М. 2001 - Т. 234. - №1 - С. 47-50.
2. Виноградов Н.А. Изменение оксида азота, содержания адренкортикотропного гормона и кортизола в крови при вирусном гепатите С. Клиническая медицина. 2001; 11:47-51.
3. Даминов Т.О., Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.К. Этиологическая структура острых гепатитов у детей // Материалы IX Республиканского съезда эпидемиологов, гигиенистов, санитарных врачей и инфекционистов Узбекистана. - 2010. - С. 53-54.
4. Antiretroviral therapy and liver fibrosis in HIV- infected patients with chronic hepatitis C // J.
5. Maciob, J.A. Mira. S. Vergara. J. L. Pineda. // Hepatology -2005.
6. Lake Bakaar G., Dorbi D. Mazzocchi V. Nitric oxide and chronic HCV Infection // Dig. Dis Sci. - 2007. - V.45 (6) - S.1416-1421.

Поступила 24. 01. 2018