

УДК 612.018.2-07:616.36-002.1-053.6+615.357-02:616.361

З.В. ЄЛОЄВА

Медична академія післядипломної освіти, кафедра дитячих інфекційних хвороб, Харків

**ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МЕТАБОЛІТІВ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ ПРИ ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ А У ДІТЕЙ**

Проведено дослідження по вивченню рівня метаболітів статевих гормонів у добовій сечі дітей, хворих на вірусний гепатит А з циклічним і затяжним перебігом, а також визначена роль стероїдної терапії у формуванні біліарних порушень у наслідках холестатичних варіантів вірусного гепатиту. У 35 з 50 обстежених дітей вірусний гепатит А перебігав циклічно, а у 15 – ациклічно, з превалюванням холестаза. В першій групі дітей рівень 17-кетостероїдів (сумарних і фракційних) практично не відзначався від контрольних значень. У 2-й групі рівень 17-кетостероїдів вірогідно ( $P < 0,001$ ) відзначається від контролю у 5 з 15 дітей.

Результати проведених досліджень свідчать про патогенетичну роль чоловічих статевих гормонів у формуванні холестатичних варіантів вірусного гепатиту А у дітей.

У всіх хворих, які одержали кортикостероїди, мали місце різноманітні види біліарної патології з превалюванням холестаза та підвищенням літогенного потенціалу жовчі.

**Ключові слова:** метаболіти статевих гормонів, стероїдна терапія, холестаз, літогенний потенціал жовчі

**Вступ.** Метаболічні зв'язки холестерину та статевих гормонів, зокрема андрогенів, дозволяють припустити участь останніх у зміні реологічних властивостей жовчі, особливо при дифузних захворюваннях печінки, тому що само цей орган є плацдармом метаболізму вищезгаданих речовин [3]. Визначення взаємозв'язку метаболізму ліпідів і стероїдних гормонів набуває важливе значення при використанні з лікувальною метою кортикостероїдів, які мають велику функціонально-структурну подібність із статевими гормонами. 17-кетостероїди є метаболітами андрогенів надниркового та гонадного походження. Загальною тенденцією у дітей обох статей є посилення андрогенної функції надниркових залоз у підлітковому віці [5]. Андрогени сприяють вірилізації організму дітей у цьому віці. Гормональний фон в організмі залежить не тільки від інтенсивності секреції, але й від інтенсивності інактивації гормонів [2]. Одним із механізмів інактивації гормонів є їх ферментативний розпад у печінці, тому при ураженні печінки змінюється екскреція 17-кетостероїдів із сечею [1]. При циклічному перебігу вірусного гепатиту А вміст 17-кетостероїдів у добовій сечі змінюється в залежності від фази хвороби. У той же самий час спостерігається залежність вмісту 17-кетостероїдів у добовій сечі від форми та тривалості захворювання [5]. Чим важче та триваліше перебігає вірусний гепатит А, тим нижче рівень екскреції 17-кетостероїдів [1].

На сьогоднішній день недостатньо вивчені метаболіти статевих гормонів як чинники, які відображають ступінь ураження печінки та впливають на формування синдрому холестаза при вірусному гепатиті А у дітей.

**Мета роботи.** Визначити метаболіти статевих гормонів у діагностиці холестатичних варіантів вірусного гепатиту А у дітей, а також виявлення ролі стероїдної терапії у формуванні біліарних порушень у наслідках такого гепатиту.

**Матеріали та методи.** Обстежено 50 дітей із вірусним гепатитом А у віці 13-14 років; хлопчиків

було 30, дівчаток – 20. У всіх дітей, крім маркерів вірусних гепатитів (за скринінгом), визначали маркери герпетичної інфекції, що дозволило у 10 дітей одержати позитивний результат. Робота проведена на базі обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова.

В залежності від тривалості та варіанту перебігу всі діти розділені на 2 групи: 1-а – 35 дітей – мали циклічний перебіг вірусного гепатиту А; 2-а – 15 дітей – затяжний перебіг вірусного гепатиту А з переваженням холестаза.

Для етіологічної діагностики як вірусного гепатиту А, так і герпетичної інфекції були використані відповідні імуноферментні системи. Тест-система ГерпесСкрин застосована для виявлення антигенів вірусу звичайного герпесу в різних біологічних середовищах (кров'яний згусток, слина, сеча, жовч). Тест-система для виявлення в сироватці крові низькоавідних антитіл, що утворюються на початку імунної відповіді при розмноженні вірусу в організмі, була використана для діагностики первинної герпетичної інфекції.

У добовій сечі визначались метаболіти статевих гормонів (17-кетостероїди сумарні та фракції – 11-окси-17-кетостероїди, етіохоланолон, андростерон, дегідроепіандростерон і андростендіон) за методом М.А. Крехової в модифікації Н.В. Самосудової та Ж.Ж. Басс [9]. В якості контролю використана добова сеча здорових дітей 13-14 років (10 хлопчиків і 10 дівчат) без ознак гіперандрогенії.

**Результати досліджень та їх обговорення** оброблені методами математичної статистики. Використовували непараметричний критерій Т. Вілксона.

У 1-й групі дітей рівень 17-кетостероїдів (сумарних і фракційних) практично не відрізнявся від контрольних значень (табл. 1). Маркери герпетичної інфекції були виявлені у 4-х дітей із 35, серед яких було 20 хлопчиків і 15 дівчаток.

У 2-й групі дітей рівень 17-кетостероїдів сумарних вірогідно ( $P < 0,01$ ) відрізнявся від контро-

ля (табл. 2) у 5 із 15 дітей, серед останніх було 10 хлопчиків і 5 дівчаток.

Підвищення сумарних значень 17-кетостероїдів у цих дітей клінічно підтверджувалось ознаками підвищеної андрогенної насиченості: у дівчаток мали місце прояви гіпертрихоза та гіпертрофія клітора як мальформація зовнішніх статевих органів, мізерні та болісні менструації; у хлопчиків відзначався передчасний статевий розвиток. Як хлопчики, так і дівчатка з гіперандрогенією були

невисокі на зріст, мали мускулярний тип конституції та короткі кінцівки. Водночас у 2-й групі маркери герпетичної інфекції визначались у 6 дітей, до того ж 3 з них мали клініко-лабораторні ознаки гіперандрогенії.

Ознаки гіперандрогенії пояснюються вірилізуючою й анаболічною дією надлишку андрогенів. Невисокий зріст і короткі кінцівки були пов'язані з раннім закриттям епіфізарних зон зросту, а андрогени є антагоністами соматотропіну [2].

Таблиця 1

Показники 17-кетостероїдів у дітей 13-14 років із циклічним перебігом вірусного гепатиту А (M±m)

Показники	стать	контрольна група (n=20)	перша група (n=35)	P
7-кетостероїди сумарні (мкМ/дб.)	чол.	30,1±0,4	28,4±0,8	>0,05
	жін.	24,8±1,6	22,5±1,8	>0,05
11-окси-17-кетостероїди (мкМ/дб.)	чол.	5,1±0,4	4,9±0,5	>0,05
	жін.	6,0±0,6	5,1±0,5	>0,05
етіохоланолон (мкМ/дб.)	чол.	7,8±0,7	7,2±0,6	>0,05
	жін.	6,5±0,6	5,9±0,5	>0,05
андростерон (мкМ/дб.)	чол.	6,5±0,6	5,7±0,5	>0,05
	жін.	3,8±0,2	3,6±0,4	>0,05
дегідроепіандростерон (мкМ/дб.)	чол.	2,1±0,1	1,9±0,1	>0,05
	жін.	3,1±0,2	1,9±0,1	>0,05
андростендіон (мкМ/дб.)	чол.	0,6±0,1	0,5±0,1	>0,05
	жін.	0,4±0,1	0,4±0,1	>0,05

Таблиця 2

Показники 17-кетостероїдів у дітей 13-14 років із затяжним перебігом вірусного гепатиту А (M±m)

Показники	стать	контрольна група (n=20)	друга група (n=15)	P
17-кетостероїди сумарні (мкМ/дб.)	чол.	30,1±2,4	50,1±4,9	∠0,001
	жін.	24,8±1,6	34,6±3,8	∠0,001
11-окси-17-кетостероїди (мкМ/дб.)	чол.	5,1±0,4	7,5±0,8	∠0,001
	жін.	6,0±0,6	4,1±0,7	∠0,01
етіохоланолон (мкМ/дб.)	чол.	7,8±0,7	13,2±2,5	∠0,001
	жін.	6,5±0,6	7,6±0,8	∠0,01
андростерон (мкМ/дб.)	чол.	6,5±0,6	13,3±2,5	∠0,001
	жін.	3,8±0,2	9,3±0,9	∠0,001
дегідроепіандростерон (мкМ/дб.)	чол.	2,1±0,1	2,4±0,2	>0,05
	жін.	3,1±0,2	2,8±0,2	∠0,05
андростендіон (мкМ/дб.)	чол.	0,6±0,1	1,9±0,1	∠0,01
	жін.	0,4±0,1	0,7±0,1	∠0,05

Крім того, переважання затяжного, холеста-тичного варіанту перебігу вірусного гепатиту А у дітей з гіперандрогенією може бути спричи-нено наявністю конкурентних взаємовідношень між метаболізмом андрогенів і жовчовиведен-ням [8]. Структурна східність стероїдних гормонів і холестерину обумовлює конкурентну боротьбу за екскрецію гепатоцитом [4]. Надлишок андрогенів утруднює виведення жовчі взагалі й окремих її компонентів зокрема (холесте-

рин, жовчні кислоти, білірубін, лецитин). Стате-ві гормони сприяють холестази також за рахунок посилення біосинтетичних процесів [6]. Посиле-не утворення пластичних речовин призводить до накопичення холестерину в мембранах клітин, що знижує їх проникність і зменшує інтенсив-ність процесів захоплення, транспортування й екскреції в клітині. Механізм дії статевих гор-монів зводиться, зокрема, до їх участі в метаболічних процесах у печінці в якості регуляторів

проницності біологічних мембран і активності ферментних систем [7].

Таким чином, результати проведених досліджень указують на патогенетичну роль чоловічих статевих гормонів у формуванні холестатичних варіантів вірусного гепатиту А у дітей. 17-кетостероїди сечі можуть бути використані як функціональна проба печінки й індикатор холестази, тим більше, що спонтанна екскреція 17-кетостероїдів із сечею відображає функціональний стан вищезгаданого органа.

30 хворих з числа тих, що знаходились під спостереженням, були обстежені нами через 3 роки, з них 20 дітей перенесли вірусний гепатит А з циклічним перебігом, 10 – вірусний гепатит А - з ациклічним, з переважанням холестази, перебігом. В останній групі 4 хворих одержали кортикостероїди (преднізолон, дексаметазон) як засіб патогенетичної протизапальної терапії короткими курсами, а 6 підлітків – препарати вторинних жовчних кислот (урсофальк, урсохол) для покращення реологічних властивостей жовчі. У підлітків, що перенесли вірусний гепатит А з циклічним перебігом, у катамнезі не спостерігалось біліарних порушень. Серед підлітків, що одержали

препарати жовчних кислот, також таких порушень не було. У той самий час у всіх хворих, які одержали кортикостероїди, мали місце різні види біліарної паталогії (гіпокінезія жовчного міхура, холецистохолангіт, доклінічні стадії холелітіазу). У всіх випадках переважав синдром холестази у сполученні зі значною літогенністю жовчі – головним чином за рахунок дискразії, дисхолії, дискринії.

**Висновки.** Гормональні препарати стероїдного походження не слід призначати в підлітковому віці, тому що саме в цій віковій категорії мають місце значні нейроендокринні зрушення, що сприяють формуванню різноманітних біліарних порушень, в основі яких лежить застій жовчі з погіршенням її реологічних властивостей, а кортикостероїди ще більш посилюють фізіологічну гіперпродукцію статевих гормонів.

Таким чином, несприятливими по формуванню стійкого холестази факторами слід вважати:

- 1) підлітковий вік, коли підсилюється функціональна активність надниркових і статевих залоз;
- 2) гіперандрогенію будь-якого походження;
- 3) інфікування вірусом звичайного герпесу.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Герман С.В. Система пищеварения при врожденной дисфункции коры надпочечников / С.В. Герман, Г.И. Козлов, Р.Н. Гурвич // Клиническая медицина. — 2003. — № 1. — С. 106—110.
2. Жуковский М.А. Врожденные дисфункции коры надпочечников у детей / М.А. Жуковская, Т.И. Буряя, Э.С. Кузнецов. — Москва: Медицина, 1996. — 202 с.
3. Ильин В.С. Механизм действия гормонов / В.С. Ильин, Г.В.Титова — Киев: Здоров'я, 2004. — 160 с.
4. Кольман Я. Наглядная биохимия / Я.Кольман, К.Г.Рем. — Москва: Мир, 2000. — 469 с.
5. Лебедькова С.Е. Динамика мочевой экскреции нейтральных 17-кетостероидов у здоровых детей в возрасте от 3 до 16 лет / С.Е. Лебедькова, В.А. Архиреева, И.И. Калмыкова // Педиатрия. — 2005. — №7. — С. 29-31.
6. Майер К.Л. Гепатит и последствия гепатита / К.Л. Майер. — Москва: Геотар-Медицина, 2004. — 720 с.
7. Мансурова И.Д. Опыт дифференциальной диагностики холестатических поражений печени / И.Д. Мансурова, С.О. Олимова, Ф.Х. Мансуров // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — Т.10, №5. — С.83.
8. Резников А.Г. Методы определения гормонов / А.Г.Резников. — Киев: Здоров'я, 1980. — 340 с.

Стаття надійшла до редакції 11.03.2011

Z.V. YELOYEVA

Medical academy of postgraduate education, department of childhood infectious diseases, Kharkiv

#### THE PROGNOSTIC MEANING OF METABOLITES OF SEX HORMONES DURING VIRAL HEPATITE A IN CHILDREN

Studies of the level of sex hormone metabolites in a daily urine of children who suffer from viral hepatitis A with cyclic and lingering course have been carried out as well as the role of steroid therapy in the formation of biliary disfunctions in the termination of cholestatic variants of viral hepatitis A has been determined.

Among 35 from examined children viral hepatitis A took their cyclic course, and among 15 – acyclic with prevailing cholestasis.

In the first group of children, level of 17 (both total and fractional) – ketosteroids practically did not differ from control figures. In the second group the level of 17-ketosteroids is trustworthy from  $P < 0.001$  is different from the control figures among 5 from 15 of children.

The results of the investigations carried out the pathogenetic role of male hormone in the formation of cholestatic variants of children's viral hepatitis A indicate.

Among all patients who received corticosteroids various kinds of biliary pathology with prevailing cholestasis and the increasing lithogenic bile potential took place.

**Key words:** sex hormone metabolites, steroid therapy, cholestasis, lithogenic bile potential