

*Tomashevskiy Y.V.*

### PREVENTIVE AND METABOLIC CORRECTION OF CYTOPATHIC HYPOXIA SYNDROME IN ACUTE PANCREATITIS OF BILIARY ETIOLOGY FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

**Summary.** *The article analyzes the results of treatment of 122 patients with diabetes mellitus who have an acute biliary pancreatitis. Laboratory analysis was conducted within the monitoring cytopathic hypoxia markers, depending on the morphological forms of acute pancreatitis and efficiency of the optimized and traditional conservative therapy. The results indicate that acute pancreatitis of biliary etiology of patients with diabetes mellitus is accompanied by a consistent pattern of disbalance in the system of cytopathic hypoxia, the severity of which is determined by the morphological changes in the pancreas. Pattern dynamics of cytopathic hypoxia markers disruptions allows their use as predictors of functional liver failure and multiple organ failure for the patients with necrotic forms of acute of biliary pancreatitis against the background of diabetes mellitus.*

**Key words:** *acute pancreatitis of biliary etiology - diabetes mellitus - syndrome and markers of cytopathic hypoxia - methods of preventive metabolic correction.*

Стаття надійшла до редакції 6.10.2014р.

*Томашевський Ярослав Віталійович - здобувач кафедри хірургії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, лікар-хірург відділення хірургії та ендоскопії Вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, лікар вищої категорії; +38 093 909-40-55; tomashevskia@bk.ru*

© Рикало Н.А.

УДК: 616.36-002:616-053:636.2

**Рикало Н.А.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра патофізіології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ВІЛЬНОГО ТА ПЕПТИДОЗВ'ЯЗАНОГО СИРОВАТКОВОГО ГІДРОКСИПРОЛІНУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ

**Резюме.** *У статті наведена патогенетична роль сироваткових показників деструкції сполучної тканини у дітей різного віку з хронічним вірусним гепатитом В та С залежно від фази інфекційного процесу та активності запалення. Обговорюється діагностичне значення фракції пептидозв'язаного гідроксипроліну в сироватці крові як біохімічного маркера розвитку і прогресування фіброзу печінки, а також несприятливого прогнозу.*

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

### Вступ

Однією з найважливіших медико-соціальних проблем сьогодення є вірусні гепатити (ВГ) В і С через надзвичайно швидкий ріст захворюваності та несприятливі наслідки. За даними ВОЗ, тим або іншим вірусом, що спричиняє ураження печінки, інфікований кожний третій житель планети, при цьому близько 25% із них мають виразні ураження печінки [Березенко, 2007; Учайкин і др., 2003]. 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 [Rosenthal, 2006].

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 [Герасун і др., 2008; Yu et al., 2005].

Відомо, що при ЦП інтенсивність процесів синтезу і розпаду колагену відображають фракції гідроксипроліну [Косых, 2007; Белобородова і др., 2010 а, б]. За літературними даними [Березенко, 2007], максимальний синтез колагену має місце при активному ХВГ, про

що свідчить підвищення вмісту в сироватці крові білково-зв'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 білково-зв'язаного гідроксипроліну більше 60 мкмоль/л, ВГОП - більше 13 мкмоль/л вважається високочутливими показниками фібропластичного процесу у печінці [Березенко, 2007].

**Мета роботи:** встановити прогностичне значення вмісту вільного та пептидозв'язаного сироваткового гідроксипроліну при хронічній патології печінки.

### Матеріали та методи

Для оцінки процесів метаболізму СТ визначили концентрацію вільного та пептидозв'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 фази інфекційного процесу визна-

чали за допомогою імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції. ХВГ В 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. ХВГ С верифікували за наявністю у 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 у печінці встановлювали за активністю АЛТ: мінімальна активність при підвищенні АЛТ у 1,5-2 рази, низька - у 3-5 разів, помірною - у 6-9 разів, висока - більше, ніж у 9 разів [Учайкин и др., 2003]. Для оцінки процесів метаболізму СТ визначали вміст вільного (ВГОП) та пептидозв'язаного гідроксипроліну (ПЗГОП) [Шараев и др., 2009] у науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії на базі ВНМУ ім.М.І.Пирогова.

**Результати. Обговорення**

Встановлено, що у практично здорових дітей вміст ВГОП у сироватці крові склав 26,28 мкмоль/л, ПЗГОП - 19,36 мкмоль/л, сумарного гідроксипроліну (ВГОП+ПЗГОП) - 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, зростав лише на 5%. Слід відмітити, що у хворих дітей суттєво та достовірно зростав рівень ПЗГОП на 50% (29,03 мкмоль/л), що відобразилось на достовірному збільшенні вмісту сумарного гідроксипроліну, вміст якого зріс на 24% і становив 56,70 мкмоль/л.

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 (А0+1) запалення у печінці вміст ПЗГОП склав 24,17 мкмоль/л, тоді як у дітей з низькою (А2), помірною та високою активністю (А3+4) даний показник достовірно зростав і становив 28,06 та 38,31 відповідно (табл. 1).

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

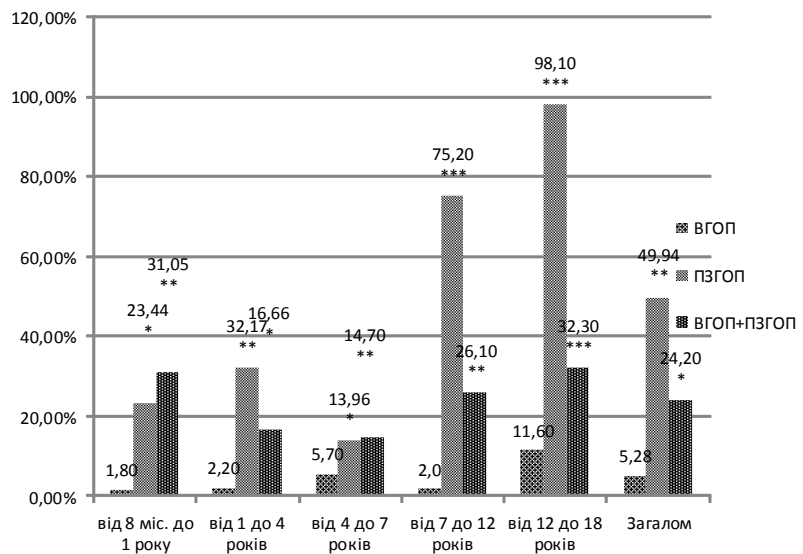
При аналізі вікової динаміки вмісту продуктів метаболізму СТ у практично здорових дітей, а також хворих на ХВГ, було

**Таблиця 1.** Вміст ВГОП, ПЗГОП та сумарного гідроксипроліну залежно від фази реплікації вірусу та активності запального процесу (M±m).

Група хворих	Вміст гідроксипроліну, мкмоль/л		
	ВГОП	ПЗГОП	ВГОП+ПЗГОП
А0+1, n=69	26,85±1,82	24,17±1,44* p1,3<0,001	49,97±2,19 p1,3<0,001
А2, n=12	27,31±2,44	28,06±2,03** p2,3<0,001	54,37±1,46 p2,3<0,01
А3+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

**Примітки:** \* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001 порівняно із контролем; p1,3 - достовірність між показниками ВГОП і ВГОП+ПЗГОП; p2,3 - достовірність між ПЗГОП і ВГОП+ПЗГОП.

встановлено її пряму залежність від віку. Так, зі збільшенням віку дітей контрольної групи збільшується вміст ВГОП, ПЗГОП, і, відповідно, сумарного гідроксипроліну (рис. 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 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), 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 сумарного гідроксипроліну



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

іну. Вміст ВГОП достовірно перевищував такий у контролі лише у підлітків.

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 колагенотворення, 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.

### Список літератури

Активність еластазо-, колагеназоподібних протеїназ і їх інгібіторів в плазмі крові при метаболізмі колагена в умовах хронічного течения захворювання печінки вирусної і токсичної етіології / Е.В.Белобородова, Э.И.Белобородова, О.Е.Акбашева [и др.] // Бюлл. СО РАМН. - 2010. - Т.30, №2. - С.94-100.

Антенатальна передача гепатита В / Б.А.Герасун, В.Н.Беседин, Г.А.Мартьянюк [и др.] // Гепатологія. - 2008. - №1. - С.44-52.

Березенко В.С. Клініко-патогенетичні особливості фіброгенезу печінки при хронічних гепатитах у дітей та шляхи його медикаментозної корекції:

автореф. дис. ... д. мед. н.: спец. 14.01.10 "Педіатрія" / В.С.Березенко. - Київ, 2007. - 39с.

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

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.] // Тер. архив. - 2010. - №2. - С.29.

Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей / В.Ф.Учайкин, Н.И.

Нисевич, Т.В.Череди́ченко.- М.: Новая Волна, 2003.- 432с.

Определение свободного и пептидосвязанного гидроксипролина в сыворотке крови / П.Н.Шараев, Е.П.Сахабутдинова, О.И.Лекомцева [и др.] // Клини. и лаб. диагностика. - 2009. - №1. - С.7-9.

Clinical characteristics and prognosis of pediatric hepatocellular carcinoma / S.B.Yu, H.Y.Kim, H.Eo [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2005. - №11. - P.7391-7400.

Rosenthal P. Hepatitis C in children update 2006 [Електронний ресурс] / P.Rosenthal // The HCV Advocate. - 2006. - №3. - Режим доступу до журн.: <http://www.hcvadvocate.org>.

**Рыкало Н.А.**

### ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СВОБОДНОГО И ПЕПТИДОСВЯЗАННОГО СЫВОРОТОЧНОГО ГИДРОКСИПРОЛИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

**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.

**Ключевые слова:** сывороточный гидроксипролин, дети, хронический вирусный гепатит.

**Rikalo N.A.**

### PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CONTENT OF FREE AND PEPTIDE CONNECTIVE HYDROXYPROLINE IN THE BLOOD SERUM WHEN CHRONIC VIRAL HEPATITIS

**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.

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

Стаття надійшла до редакції 09.02.2015

Рикало Надія Анатоліївна - д.мед.н., доцент, завідувач кафедри патофізіології ВНМУ ім. І.Пирогова; rikalo77@mail.ru