“*Журнал НАМН України*”, 2015, т. 21, № 3-4. — С. 334-341.

УДК 616.36-002-36.12-053.2: 616.155.2

М. Ф. Денисова, А. Г. Ципкун, Н. В. Чернега, Ю. В. Кудрей, Н. М. Музика, Н. Р. Касянчук

Державна Установа “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України”, 04050 Київ

СТАН ЕНДОТЕЛІЮ ТА АГРЕГАЦІЯ ТРОМБОЦИТІВ ПРИ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТАХ *В* ТА *С* У ДІТЕЙ

Отримано та проаналізовано нові дані щодо патогенезу прогредієнтного перебігу хронічних вірусних гепатитів *В* (ХВГ*В*) та *С* (ХВГ*С*) у дітей, уточнені деякі механізми хронізації запального процесу в печінці. Зокрема встановлено, що у дітей з ХВГ*В* та ХВГС мають місце порушення ендотеліальної функції судин. Ці порушення спостерігаються як у фазу активації вірусів, так і у фазу інтеграції і прогресують відповідно до перебігу хвороби. Доведено, що хронічні вірусні гепатити *В* та *С* супроводжуються істотними змінами в системі обміну ейкозаноїдів, глибина яких залежить від тяжкості патологічного процесу в печінці, наявності та вираженості судинних порушень. Виявлений у дітей з хронічними гепатитами високий відсоток дисфункції ендотелію свідчить про системні та значні зміни функціонального стану судин при даній патології. Ендотеліальна дисфункція, яка лежить в основі мікроциркуляторних порушень при ХВГ*В* та ХВГ*С* у дітей, не залежить від типу вірусу, що викликає гепатит. Вказане визначає перспективність подальших досліджень у цьому напряму та потребує розробки методів фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: хронічні вірусні гепатити, діти, ендотеліальна дисфункція, оксид азоту, мікроциркуляторні порушення, агрегаційна функція тромбоцитів.

Незважаючи на певні успіхи, досягнуті за останні десятиліття у профілактиці, діагностиці та лікуванні хронічних вірусних гепатитів (ХВГ), в структурі загальної захворюваності та смертності неухильно зростає питома вага хронічних уражень печінки серед осіб усе більш молодого віку. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, захворюваність на хронічні гепатити (ХГ) за останні десять років зросла у середньому майже на 70 %, а на цироз печінки (ЦП) більше ніж на 20 %, що свідчить не лише про медичне, але і значне соціальне значення цієї проблеми [2]. Особливу занепокоєність викликає негативна динаміка частоти ХВГ у дитячому та підлітковому віці, що зумовлено значним відсотком інфікування в перинатальному періоді, що призводить до більш високого, порівняно з дорослими, ризику переходу в цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному, а також високої частоти атипового перебігу захворювання (до 70 %) [7, 13].

Фундаментальними клініко-експериментальними дослідженнями, виконаними в останні десятиріччя в ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України” під керівництвом академіка О. М. Лук’янової, були визначені основні клініко-патогенетичні механізми формування хронічних захворювань печінки у дитячому віці. У порівнянні з дорослими він має ряд особливостей перебігу, що зумовлені характером метаболічних процесів в дитячому організмі, зокрема значно ви-

А. Г. Ципкун — зав. лабораторно-дослідним відділом, д.м.н., професор

Відділ проблем захворювань органів травлення у дітей
М. Ф. Денисова — зав. відділом, д.м.н., професор (ipag@ukr.net)
Н. М. Музика — с.н.с., к.м.н.

Відділення гастроентерології
Н. В. Чернега — зав. відділенням, к.м.н.
Ю. В. Кудрей — лікар-гастроентеролог к.м.н.

Н. Р. Касянчук — м.н.с. лабораторії клінічної фармакології

© М. Ф. Денисова, А. Г. Ципкун, Н. В. Чернега, Ю. В. Кудрей, Н. М. Музика, Н. Р. Касянчук, 2015.

щим числом первинно хронічних форм та кількості *HBeAg* негативних хворих, захворювання в яких викликане мутантним вірусом гепатиту *B*, відсутністю антитіл *HCV* у хворих на хронічний вірусний гепатит *C* (ХВГ*C*), особливо в ослаблених пацієнтів. Також для пацієнтів дитячого віку характерні стертий клінічний перебіг та переважання безжовтяничих форм, а найбільш постійним є астено-вегетативний синдром [7-10]. Встановлено істотне зниження у таких пацієнтів активності антиоксидантної системи, внаслідок чого підсилюються процеси вільнорадикального пошкодження клітинних мембран гепатоцитів з розвитком цитолітичного синдрому та порушенням внутрішньопечінкової гемодинаміки. [9-12].

В останні роки встановлено, що ключову роль у регуляції багатьох процесів в організмі (гемодинаміки, мікроциркуляції, гемостазу, регенерації, імунних реакцій) відіграє ендотелій, оскільки біологічно активні речовини, які в ньому синтезуються, впливають паракринно (на сусідні клітини) та аутокринно-паракринно (на ендотелій), як на системний, так і на місцевий кровообіг. Дисфункція ендотелію, яка розвивається при дії пошкоджуючих чинників (інфекційних, механічних, порушення обміну речовин та ін.), змінює, перш за все, співвідношення її компонентів, що відповідають за процеси вазоконстрикції, вазодилатації та тромбоутворення, особливо у судинах мікроциркуляторного русла. [14, 16, 17, 23].

На сьогодні рядом наукових досліджень у дорослих пацієнтів з ХГ та ЦП доведена наявність у них "синдрому ендотеліальних порушень" у вигляді зниження синтезу оксиду азоту при одночасному збільшенні синтезу фактора Віллебранта, васкулоендотеліального фактора росту (ВЕФР), кількості десквамованих ендотеліоцитів, які демонструють їх зв'язок зі ступенем вираженості клініколабораторних синдромів (цитолізу, холестазу, клітинно-печінкової недостатності, мезенхімально-запального синдрому) і мають тенденцію до більш значних змін при ЦП [16-19,20-22].

Мета дослідження — оцінити стан ендотелію та агрегаційної функції тромбоцитів при хронічних вірусних гепатитах *B* (ХВГ*B*) та хронічних вірусних гепатитах *C* (ХВГ*C*) у дітей.

Обстежуванні та методи. Для вирішення поставлених завдань проведено комплексне клініколабораторне обстеження 120 дітей з ХВГ*B* та ХВГ*C*. Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей аналогічного віку та статі.

Клінічне обстеження включало аналіз скарг хворих (наявність проявів астено-вегетативного, диспептичного, больового абдомінального синдромів), збір анамнезу захворювання (контакти з хворими на гострий вірусний гепатит, гемотрансфузії, операції, інфузійна терапія, стоматологічне втручання), дані об'єктивного обстеження (наявність жовтяниці, пальмарної еритеми, крововиливів у шкіру, гепатомегалії, спленомегалії), лабораторно-інструментальні дослідження (вірусологічні, імунологічні, біохімічні, інструментальні).

Етіологію захворювання встановлювали шляхом визначення серологічних маркерів гепатитів імуноферментним методом та полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР).

ХВГ*B* діагностували за наявністю в сироватці крові таких маркерів — *HbsAg*, *HbeAg*, анти-*HBC IgM*, анти-*Hbe*, *DNA HBV*. Про наявність реплікації вірусу свідчили наявність *HbeAg*, анти-*HBC IgM*, *DNA HBV*. Верифікація ХВГ*C* базувалася на виявленні у сироватці крові анти-*HBV IgG*, анти-*HCV IgM*, анти-*HCV NS*3 та *NS*4, *RNA HCV*. Фазу реплікації документували при визначенні у сироватці крові анти-*HCV IgM* та *RNA HCV*.

Для уточнення діагнозу, оцінки ступеня активності, стадії та фази інфекційного процесу проведено комплексне обстеження хворих, яке включало:

а) біохімічне дослідження крові з визначенням активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), величини тимолової проби, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), загального білка, альбумінів, γ-глобулінів, холестерину, протромбінового індексу (ПТІ), сечовини, білірубіну та його фракцій, активності лужної фосфатази (ЛФ);

б) вірусологічна діагностика ХВГ*B* включала визначення маркера активної реплікації вірусу гепатиту *B* (*HBeAg*), маркера контакту з вірусом гепатиту *B* (*HBsAg*), антитіла маркера контакту з вірусом гепатиту *B* (*AbHbcor IgG*), антитіла маркера реплікації вірусу гепатиту *B* (*AbHbcor IgM*), маркера наявності ДНК вірусу гепатиту *B* (*HBV* ДНК). Для вірусологічної діагностики ХВГ*C* визначали антитіла маркера контакту з вірусом гепатиту *C* (*AbHCV IgG*), антитіла маркера реплікації вірусу гепатиту *C* (*AbHCV IgM*), маркер наявності РНК вірусу гепатиту *C* (*HCV* РНК), генотип вірусного гепатиту *C*. Критеріями ремісії вважали відсутність маркерів реплікації для ХВГ*B* — *Hbcor IgM*, *HBV* ДНК, для ХВГ*C* — *HCV* РНК.

Ступінь активності запального процесу та функціональний стан печінки оцінювали за вираженістю синдромів:

- цитолізу (активність трансаміназ, рівень білірубіну та його фракцій);
- холестазу (активність лужної фосфатази, γ-глютамінтрансферази, рівнів білірубіну, холестерину);

- печінково-клітинної недостатності (рівень у сироватці крові альбумінів, протромбіну, холестерину, білірубіну та його фракцій);
- імунно-запального синдрому (рівень γ-глобулінів, сироваткових *IgG*, *M*, *A*, тимолова проба, наявність циркулюючих імунних комплексів, *T*- і *B*-лімфоцити та їх співвідношення);
- морфофункціональний стан гепатобіліарної системи оцінювали за допомогою ультрасонографії та доплерометрії печінки на апараті ССД-500 (Алока, Японія).

За показаннями проводилась діагностична пункційна біопсія печінки з подальшим морфологічним, гістологічним та електронно-мікроскопічним дослідженням біоптатів. Оглядові гістологічні дослідження проводили на препаратах, забарвлених гематоксилін-еозіном за Ван-Гізоном; колагени I, III, IV типів визначали імуногістохімічними методами *DAKO LSAB2 SYSTEM* з використанням аналітичної системи *IHC ELISA* на мікроскопі *OLYMPUS BH-2*. Активність запального процесу в балах та індекс гістологічної активності (ІГА) визначали за *R. G. Knodell*, ступінь фіброзу печінки — за *V. Desmet* та *N. Gerber* (цит. за [15]) напівкількісним методом.

Концентрацію вільного *L*-аргініну в сироватці крові визначали класичним методом Сакагучі [6]; про синтез оксиду азоту (NO) судили за рівнем у сироватці крові та у сечі суми продуктів його метаболізму — нітритів (NO_2^-) та нітратів (NO_3^-), які визначали спектрофотометрично з використанням реактиву Гріса.

Концентрацію тромбоксану A_2 в сироватці крові, взятій з кубітальної вени натще, визначали на фотометрі MSR-1000 (*Syntron*, США).

Отримані дані опрацьовані статистично з використанням пакету програм *Statistica* 6.1. Вірогідність відмінностей цифрових показників визначали за допомогою параметричного *t*-критерію Стьюдента [5]. Для оцінки різниць відносних величин застосовували непараметричний критерій кутового перетворення Фішера (φ). При оцінці достовірності відмінностей кількох серій спостережень, які проводили в динаміці в одній і тій же групі, користувалися методом відмінностей [4].

Результати та їх обговорення. Відсутність чітко окресленого початку захворювання дає підставу висловити припущення про первинно хронічний перебіг ХВГ у дітей, на що вказує часте випадкове виявлення захворювання і наявність в анамнезі поодиноких випадків гострого вірусного гепатиту. Крім того, тривалість захворювання у 35,0 % хворих становила 5-8 років, що здебільшого зумовлено відсутністю специфічних клінічних проявів ХГ.

При вивченні можливих факторів ризику розвитку хронічних захворювань печінки відзначені такі як жовтяниця новонароджених протягом першого місяця життя, інфузійна терапія, гемотрансфузії, хірургічні втручання. Серед обстежених дітей спостерігався досить високий відсоток хворих з перенесеними інфекційними хворобами в анамнезі. Ці дані можуть свідчити про дефектність імунної системи обстежених дітей, що може сприяти хронізації патологічного процесу в печінці. Більшість дітей, хворих на ХВГ*B* і ХВГ*C*, мали штучне або змішане вигодовування на першому році життя, що за даними літератури є чинником вразливості для багатьох систем організму — травної, дихальної, імунної, тобто є несприятливим фоном для розвитку даної патології [5, 9, 13].

Поглиблений аналіз скарг і клінічних проявів захворювання показав, що провідними клінічними синдромами ХВГ*B* є: астено-вегетативний, больовий абдомінальний і диспептичний. Специфічних, характерних лише для даної патології клінічних симптомів, не виявлено.

Згідно з даними аналізу частоти хвороб травної системи у цих дітей можна сказати, що больовий та диспептичний синдроми в основному відзначались у пацієнтів із супутньою патологією шлунково-кишкового тракту. Клінічним проявам патології гепатобіліарної системи відповідали дані УЗД у вигляді ущільнення стінок внутрішньопечінкових жовчних ходів та стінок судин печінки, ущільнення паренхіми печінки та затуплення краю печінки.

Таким чином, при наявності майже однакових клінічних симптомів у дітей, хворих як на ХВГ*B*, так і на ХВГ*C*, вираженість їх була різноманітною, не завжди залежною від фази і активності процесу. Імовірно, це відображає індивідуальний в кожному окремому випадку перебіг захворювання.

Оцінку функціонального стану печінки у обстежених дітей проводили з позицій посиндромного біохімічного підходу, прийнятого в сучасній гепаталогії. Провідними, патогенетично зумовленими синдромами були: синдром цитолізу (гіпертрансаміназемія, у першу чергу АлАТ та АсАТ); мезенхімально-запальний синдром (гіперпротеїнемія, гіпергамаглобулінемія, зростання осадових проб, прискорення ШОЕ); синдром печінково-клітинної недостатності (гіпоальбумінемія, зниження рівня протромбіну, холестерину); синдром холестазу (гіпербілірубінемія за рахунок прямої фракції, зростання активності лужної фосфатази, гіперхолестеринемія).

При аналізі частоти зустрічальності вищенаведених синдромів ми відзначили найбільшу інформативність та чутливість до змін активності гепатиту саме цитолітичного синдрому. Особливо це стосується ХВГ*С*, при якому в значній кількості випадків спостерігалась ізольована гіпертрансаміназемія, а інші показники синдрому цитолізу залишалися в межах норми. В усіх випадках наших спостережень рівень АлАТ перевищував АсАТ, тобто коефіцієнт де Рітіса завжди був більше 1. При ХВГ*В* ознаки мезенхімально-запального синдрому зустрічалися в 42,8 % хворих, переважно в дітей з помірно активною формою гепатиту, але й у цьому випадку вони збігалися з наявністю синдрому цитолізу. Пригнічення синтетичної функції печінки, що характеризує синдром печінкової недостатності, ми спостерігали, як правило, лише при тривалому перебігу ХГ, коли з'являються ознаки трансформації гепатиту в цироз печінки. З мінімальною частотою (за нашими даними, лише у 20,0 % хворих з ХВГ*В* та 15,0 % — із ХВГ*С*) зустрічався синдром холестазу. Дещо частіше ми спостерігали ізольовану кон'югована гіпербілірубінемію, яка може бути зумовлена порушенням глюкуронуючої функції печінки при гепатиті або пов'язана з синдромом Жильбера. Такий торпідний перебіг порушень пігментно-ліпідного обміну, на нашу думку, слід відносити до особливостей перебігу ХВГ у дитячому віці.

Дані про концентрацію *L*-аргініну в сироватці крові у дітей з ХВГ*В* в залежності від ступеня його активності наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Концентрація *L*-аргініну в сироватці крові у дітей, хворих на ХВГ*В* залежно від ступеня активності захворювання, *мкмоль/л* ($M \pm m$)

Ступінь активності захворювання	*L*-аргінін
Ремісія (n = 35)	38,36 ± 1,88
Мінімальна (n = 20)	30,20 ± 1,49*
Помірна (n = 11)	26,64 ± 1,29*#
Висока (n = 9)	36,54 ± 1,80#α

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно з ремісією, # — $P < 0,05$ порівняно з мінімальною активністю ХВГ*В*, α — $P < 0,05$ порівняно з помірною активністю ХГ*В*

Аналіз наведених даних показав, що в усіх дітей, хворих на ХВГ*В*, концентрація *L*-аргініну в сироватці крові була знижена в 1,4-2,2 рази і коливалась у межах 24,64-38,36 мкмоль/л. Найбільш значне зниження *L*-аргініну у сироватці крові відзначене при помірній активності ХВГ*В*. Другим за ступенем зниження був показник концентрації *L*-аргініну в сироватці крові при мінімально активному ХВГ*В*.

Дещо інші закономірності встановлені при оцінці стану системи *L*-аргінін-NO у хворих на ХВГ*С*. Як і для дітей, хворих на ХВГ*В*, встановлено зниження концентрації *L*-аргініну в сироватці крові, але не відзначено будь-яких відмінностей цього показника у залежності від ступеня активності патологічного процесу (табл. 2).

Таблиця 2

Концентрація *L*-аргініну в сироватці крові у дітей, хворих на ХВГ*С* залежно від ступеня активності захворювання, *мкмоль/л* ($M \pm m$)

Ступінь активності захворювання	*L*-аргінін
Ремісія (n = 30)	32,56 ± 1,60
Мінімальна (n = 10)	33,07 ± 1,62
Помірна (n = 5)	28,87 ± 1,42

Результати визначення рівня сумарних NO_2^- та NO_3^- в сироватці крові обстежених дітей та їх екскреція наведені в табл. 3-6.

Таблиця 3

Сумарна концентрація NO_2^- та NO_3^- в сироватці крові дітей, хворих на ХВГ*В* залежно від ступеня активності захворювання, *мкмоль/л*, ($M \pm m$)

Ступінь активності захворювання	$NO_2^- + NO_3^-$
Здорові діти (n = 20)	35,11 ± 1,72
Ремісія (n = 35)	25,68 ± 1,22*
Мінімальна (n = 20)	20,71 ± 1,02*#
Помірна (n = 11)	11,68 ± 0,56*#α
Висока (n = 9)	15,42 ± 0,75*#αβ

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно зі здоровими дітьми, # — $P < 0,05$ порівняно з ремісією, α — $P < 0,05$ порівняно з мінімальною активністю, β — $P < 0,05$ порівняно з помірною активністю.

При аналізі змін цього показника в цілому встановлена така ж закономірність, як і для *L*-аргініну. В усіх дітей, хворих на ХВГ*В*, сумарна концентрація нітритів і нітратів у сироватці крові була зниженою порівняно з групою здорових дітей. Найбільш значне її зниження спостерігалося при помірно активному ХВГ*В*.

Екскреція із сечею сумарних NO_2^- та NO_3^- у дітей також істотно зменшувалася порівняно зі здоровими дітьми (табл. 4).

Таблиця 4

Сумарна концентрація NO_2^- та NO_3^- в сечі дітей, хворих на ХВГ*В* залежно від ступеня активності захворювання, *мкмоль/л*, ($M \pm m$)

Ступінь активності захворювання	$NO_2^- + NO_3^-$
Здорові діти (n = 20)	51,09 ± 5,35
Ремісія (n = 35)	24,00 ± 1,17*
Мінімальна (n = 20)	23,76 ± 1,15*
Помірна (n = 11)	29,89 ± 1,44*#α
Висока (n = 9)	20,53 ± 1,02*β

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно зі здоровими дітьми, # — $P < 0,05$ порівняно з ремісією, α — $P < 0,05$ порівняно з мінімальною активністю, β — $P < 0,05$ порівняно з помірною активністю.

Слід відзначити, що найбільш вираженому зниженню рівня *L*-аргініну та сумарних NO_2^- та NO_3^- у сироватці крові, описаному вище, відповідали і зміни екскреції NO_2^- та NO_3^- із сечею. Найбільш значно цей показник знижувався в групі дітей з високоактивним ХВГ*B*. Двократне зниження його спостерігалося у групах з мінімальною активністю ХВГ*B* у фазі ремісії. Найменшого зниження зазнавав вищевказаний показник при помірно активному ХВГ*B*, але і в цьому випадку він був знижений майже вдвічі порівняно з групою здорових дітей.

У той же час, сумарна концентрація NO_2^- та NO_3^- в сироватці крові, що була зниженою при ХВГ*C*, мала певні відмінності у дітей з різним ступенем активності захворювання (табл. 5).

Таблиця 5

Сумарна концентрація NO_2^- та NO_3^- в сироватці крові дітей, хворих на ХВГС, залежно від ступеня активності захворювання, *мкмоль/л*, (*M* ± *m*)

Ступінь активності захворювання	$NO_2^- + NO_3^-$
Здорові діти (*n* = 20)	35,11 + 1,72
Ремісія (*n* = 30)	19,31 + 0,94*
Мінімальна (*n* = 10)	21,20 + 1,02*
Помірна (*n* = 5)	$14,34 + 0,69^{*\#\alpha}$

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно зі здоровими дітьми, # — $P < 0,05$ порівняно з ремісією, α — $P < 0,05$ порівняно з мінімальною активністю.

Найбільш значне зниження показника (майже удвічі) спостерігалося у групі дітей з помірною активністю ХВГ*C* порівняно з групою здорових дітей. При мінімально активному ХВГС та у латентній фазі хвороби значення цього показника були майже на одному рівні. В цих групах вірогідність різниці встановлена з групою здорових дітей. Аналіз змін сумарної концентрації нітритів та нітратів у сироватці крові в залежності від ступеня активності показав, що як і при ХВГ*B*, найбільш низькі величини спостерігалися при помірній активності та в латентній фазі захворювання.

Про певні відмінності участі системи *L*-аргінін-NO в розвитку захворювання при ХВГ*B* та ХВГ*C* свідчать і результати визначення сумарної концентрації нітритів та нітратів у сечі дітей, хворих на ХВГ*C* (табл. 6).

В усіх групах дітей з ХВГ*C* сумарна концентрація нітратів та нітритів в сечі була значно нижчою ніж у здорових дітей. Її зниження більш ніж удвічі від норми зафіксовано при мінімально та помірно активному ХВГС. При ХВГ*C* в латентній фазі сумарна концентрація нітритів та нітратів в сечі була зниженою найменше порівняно з активними формами ХВГ*C*, але істотно відрізнялася від групи здорових дітей. Зафіксували зворотну тенденцію: у дітей з ХВГ*B* максимальне зниження сумарної концентрації нітратів та нітритів в сироватці виявлено при помірній та високій активності процесу. В період ремісії ХВГ*B* вона зростає, значно наближаючись до нормальних величин. Характерно, що у жодного з обстежених хворих підвищення рівня сумарних нітритів та нітратів як в крові, так і сечі, порівняно з контролем, не виявлено.

Таблиця 6

Сумарна концентрація NO_2^- та NO_3^- у сечі дітей, хворих на ХВГС, залежно від ступеня активності захворювання, *мкмоль/л*, (*M* ± *m*)

Ступінь активності захворювання	$NO_2^- + NO_3^-$
Здорові діти (*n* = 20)	51,09 + 5,35
Ремісія (*n* = 30)	28,08 + 1,37*
Мінімальна (*n* = 10)	$24,46 + 1,20^{*\#}$
Помірна (*n* = 5)	$18,12 + 1,89^{*\#\alpha}$

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно зі здоровими дітьми, # — $P < 0,05$ порівняно з ремісією, α — $P < 0,05$ порівняно з мінімальною активністю.

Аналізуючи наведені факти та виходячи з основних фізіологічних ефектів NO, можна стверджувати, що виявлені значні порушення в системі *L*-аргінін-NO, які призводять до дефіциту оксиду азоту та відсутність її адекватної реакції на активний процес в печінці в значній мірі визначають прогредієнтний перебіг захворювання за рахунок мікроциркуляторних порушень, підвищення вільнорадикального пошкодження мембран та впливу на адекватну відповідь імунної системи на реплікацію вірусу.

Результати проведеного дослідження свідчать, що у хворих з хронічними вірусними гепатитами *B* і *C* зниження рівня *L*-аргініну в крові лежить в основі зменшення синтезу NO, максимально у дітей з активними формами ХГ. При цьому, коли для хворих на ХВГ*B* характерна залежність ступеня зниження NO в крові від активності патологічного процесу в печінці та підвищення (близько до нормального) його рівня в період ремісії, то у хворих на ХВГ*C* в латентну фазу нормалізації рівня NO в крові не відбувається, що з нашої точки зору, є одним з важливих механізмів прогредієнтного перебігу ХВГ.

Отримані дані обґрунтовують доцільність включення в комплексне лікування хворих з ХВГ донаторів оксиду азоту, та зумовлюють необхідність диференційованого застосування таких препаратів у дітей з ХГ залежно від стадії захворювання та наявності ускладнень.

Аналіз визначення рівня тромбоксану A_2 у дітей з ХВГ*B* показав його підвищення в сироватці крові незалежно від активності та фази запального процесу в печінці. Найвищі його рівні визначалися при помірно активній фазі захворювання.

Порівнюючи результати дослідження вазорегулюючої активності ендотелію у хворих на ХВГ*В* та ХВГ*С*, встановлено, що вазоконстрикторний ефект за рахунок підвищеної концентрації тромбоксану не залежить від типу вірусу гепатиту, а має залежність від активності запального процесу. При ХВГ*В* у фазі реплікації спостерігалося підвищення рівня тромбоксану навіть при неактивному варіанті перебігу захворювання в порівнянні з контрольними величинами, підвищення показника прогресувало паралельно зі збільшенням активності запалення. Аналогічна тенденція мала місце при інтегративній фазі ХВГ*В*. Таким чином, найбільші величини цього показника спостерігалися при мінімальній і особливо при помірній активності запального процесу у пацієнтів з ХВГ*В* як у фазі реплікації, так і у фазі інтеграції.

На відміну від ХВГ*В*, у дітей з ХВГ*С* у фазі реактивації встановлена підвищена концентрація тромбоксану A_2, яка не мала залежності від активності запального процесу. Заслуговувало на увагу вірогідне підвищення тромбоксану A_2 у порівнянні з групою здорових дітей, як при мінімальній активності патологічного процесу, так і при неактивному ХВГ*С*. Таким чином, у всіх обстежених дітей з ХВГ*С* концентрація тромбоксану в сироватці крові була підвищена у 1,5-2 рази. Одночасно аналіз показав, що у фазі реактивації рівень тромбоксану у дітей як з неактивним, так і з мінімальною та помірною активністю запального процесу в печінці був однаковим.

Таким чином, порівнюючи результати дослідження показників вазорегулюючої активності ендотелію у хворих на ХВГ*В* та ХВГ*С*, встановлено, що вазоконстрикторний ефект за рахунок підвищеного рівня тромбоксану не залежить від типу вірусу гепатиту, а має залежність від активності запального процесу.

Отримані дані підтверджують результати наших досліджень попередніх років з вивчення стану мікроциркуляторного русла у дітей, хворих на ХВГ*В* та ХВГ*С*. [1, 11] методом біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви. Були виявлені звивистість та нерівномірність калібру мікросудин, наявність меандровидної звивистості венул і поява артеріоло-венулярних анастомозів, розширення венул та спазм артеріол, у результаті чого зменшувався артеріоло-венулярний коефіцієнт (АВК) до 1:5-1:6, зменшувалася кількість функціонуючих капілярів, що вело до скидання крові по артеріо-венулярним анастомозам, які виглядали як сітчаста структура судин. Серед внутрішньосудинних порушень відзначалось уповільнення кровотоку. У хворих на ХВГ*В* при високій активності запального процесу в ряді випадків реєстрували ретроградний кровотік або повну його зупинку. Сладж-феномен еритроцитів у вигляді гранулярного або гранулярно-зернистого кровотоку в венулах, капілярах та одиничних артеріолах спостерігали в усіх хворих. У зовнішньосудинному відділі у дітей з ХВГ*В* спостерігали виражений периваскулярний набряк і поодинокі крапкові мікрогеморагії. При кількісній оцінці мікрогемодинаміки кон'юнктивальний індекс у 3,5 рази перевищував нормальні показники, а у пацієнтів з високою активністю запального процесу в печінці — у 4,5 рази, що вказує на генералізоване ураження мікросудинного русла з порушеннями проникності капілярів.

На основі аналізу проведених досліджень ми дійшли висновку, що у дітей з ХВГ*В* та ХВГ*С* порушується функціональний стан ендотелію судин. Ці порушення спостерігаються як у фазу активації вірусів, так і у фазі інтеграції і прогресують відповідно до перебігу хвороби. ХВГ*В* та ХВГ*С* притаманні істотні порушення в системі обміну ейкозаноїдів, глибина яких залежить від тяжкості патологічного процесу в печінці, наявності та вираженості судинних порушень: значне зростання концентрації простаноїдів з вазоконстрикторним та агрегатним ефектом (підвищення тромбоксану у 1,5 рази у сироватці крові). Виявлений у дітей з хронічними гепатитами високий відсоток дисфункції ендотелію свідчить про системні та значні зміни функціонального стану судин при даній патології. При порушенні важливих функцій ендотелію погіршується органний та тканинний кровообіг. Це посилює тяжкість перебігу хронічних вірусних гепатитів *В* та *С* та є фактором високого серцево-судинного ризику. Ендотеліальна дисфункція, що лежить в основі мікроциркуляторних порушень при хронічних вірусних гепатитах *В* та *С* у дітей, не залежить від типу вірусу, що викликає гепатит.

Список використаної літератури

1. *Бабко С. О., Тарасюк Б. А., Іголкіна О. Д.* Особливості гемодинамічних порушень у дітей з синдромом портальної гіпертензії // Перинатология и педиатрия. — 2008. — № 1. — С. 65-67.
2. *Возианова Ж. И.* Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени // Сучасні інфекції. — 2007. — № 4. — С. 4-10.
3. *Гублер Е. В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — Л.: Медицина, 1978. — 294 с.
4. *Иванов Ю. И., Погорелюк О. Н.* Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на мікрокалькуляторах по программам. — М.: Медицина, 1980. — 224 с.

5. *Кобзарь А. И.* Прикладная математическая статистика. М.: Физмат, 2006. — 816 с.
6. *Коренман И. М.* Фотометрический анализ (издание 2). — М.: Химия, 1975. — 360 с.
7. *Крамарев С. А.* Вирусные гепатиты у детей // Здоровье Украины. – 2013 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.health-ua.org/archives/immuno/4.htm
8. *Лук'янова О. М., Денисова М. Ф., Ципкун А. Г.* та ін. Клініко-патогенетичні особливості хронічного вірусного гепатиту В у дітей // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 3. — С. 23-28.
9. *Малаховский Ю. Е., Котович М. М.* Хронические болезни печени у детей: взгяд через поколения // Педиатрия. — 2005. — № 3. — С. 107-109.
10. *Тарасюк Б. А., Гончаренко Н. І.* Особливості стану мікроциркуляторного русла у дітей з портальною гіпертензією // Перинатологія і педіатрія. — 2007. — № 2. — С. 83-85.
11. *Тарасюк Б. А., Денисова М. Ф., Кудрей Ю. В., Гончаренко Н. І.* Особливості печінкової гемодинаміки у дітей з хронічними вірусними гепатитами // Сучасна педіатрія. — 2008. — № 3. — С. 104-107.
12. *Тарасюк Б. А., Палкіна І. С., Гончаренко Н. І., Яременко В. В.* Особливості ехографічної діагностики портальної гіпертензії у дітей // Перинатологія і педіатрія. — 2006. — № 2. — С. 64-66.
13. *Учайкин В. Ф., Нисевич Н. И., Чередниченко Т. В.* Вирусные гепатиты от А до TTV. — М.: Новая волна, 2003. — 432 с.
14. *Чистякова М. В., Говорин А. В., Радаева Е. В.* Функциональное состояние эндотелия у пациентов с вирусным гепатитом и циррозом печени // Казанский мед. журн. — 2014. — **95**, № 1. — С. 41-45.
15. *Шерлок Ш., Джули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: практ. рук.; пер. с англ. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2002. — 864 с.
16. *Щекотов В. В., Щекотова А. П., Булатова И. А.* Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза при хроническом гепатите и циррозе печени // Клиницист. — 2011. — № 3. — С. 68-72.
17. *Щекотова А. П.* Клинико-лабораторные показатели и эндотелиальная дисфункция при заболеваниях печени, их диагностическая, прогностическая значимость и возможности использования для оценки эффективности терапии: автореф. дис. … д-ра мед. наук. — Пермь, 2012. — 48 с.
18. *Щекотова А. П.* Маркеры поражения эндотелия и агрегация тромбоцитов при хроническом гепатите и циррозе печени // Клиницист. — 2012. — № 1. — С. 31-35.
19. *Щекотова А. П., Котельникова Л. П., Мучаров И. Н., Федачук Н. Н.* Эндотелиальная дисфункция, воспаление и фиброз при гепатобилиарной патологии // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 5. — С. 451-455.
20. *Щекотова А. П., Туев А. В., Щекотов В. В., Булатова И. А.* Взаимосвязь показателей эндотелиальной дисфункции и синдромов, возникших при хронических диффузных заболеваниях печени // Казанский мед. журн. — 2010. — **91**, № 2. — С. 42-48.
21. *Helmy A., Newby D. E., Jalan R.* et al. Enhanced vasodilatation to endothelin antagonism in patients with compensated cirrhosis and the role of nitric oxide / Gut. — 2003. — **52**, № 3. — P. 410–415.
22. *Liu F., Li X., Lie Mei C.* Plasma endothelin in patients with endotoxemia and dynamic comparison between vasoconstrictor and vasodilator in cirrhotic patients // World J. Gastroenterol. — 2001. — **7**, № 1. — P. 126-127.
23. *Pan C. Q., Zhang J. X.* Natural history and clinical conseqances of hepatitis B virus infection // Int. J. Med. Sci. — 2005. — **2**, № 1. —P. 36-40.

Одержано 12.11.2015

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ *В* И *С* У ДЕТЕЙ

М. Ф. Денисова, А. Г. Ципкун, Н. В. Чернега, Ю. В. Кудрей, Н. М. Музыка, Н. Р. Касянчук

Государственное учреждение "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", 04050 Киев

Получены и проанализированы новые данные о патогенезе прогредиентного течения хронических вирусных гепатитов *В* (ХВГ*В*) и *С* (ХВГС) у детей, позволившие уточнить некоторые механизмы хронизации воспалительного процесса в печени. В частности установлено, что у детей с ХВГ*В* и ХВГ*С* имеют место нарушения эндотелиальной функции сосудов. Эти нарушения отмечаются как в фазе активации вирусов, так и в фазе интеграции и прогрессируют в соответствии с течением заболевания. Доказано, что хронические вирусные гепатиты *В* и *С* сопровождаются значительными изменениями в системе обмена эйкозаноидов, глубина которых зависит от тяжести патологического процесса в печени, наличия и выраженности сосудистых нарушений. Выявленный у детей с хроническими гепатитами высокий процент дисфункции эндотелия свидетельствует о системных и значительных изменениях функционального состояния сосудов при данной патологии. Эндотелиальная дисфункция, имеющая место у детей с ХВГ*В* и ХВГ*С* не зависит от типа вируса, который вызвал гепатит. Вышеперечисленное определяет перспективу дальнейших научных исследований в этом направлении и требует разработки способов фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции.

ENDOTELIUM STATUS AND PLATELET AGGREGATION IN CHILDREN WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS *B* AND *C*

M. F. Denisova, A. G. Tsypkun, N. V. Chernega, Yu. V. Kudrei, N. M. Muzyka, N. R. Kasianchuk

State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS Ukraine", 04050 Kyiv

New data on pathogenesis of progressive chronic viral hepatitis *B* and *C* of children are obtained and analyzed, making it possible to specify some mechanisms of chronization of hepatic inflammation. In particular, it was observed, that children with chronic viral hepatitis and chronic hepatitis *C* have endothelial dysfunction of vessels. This dysfunctions are identified both in phase of virus activation, and in phase of integration and are progressing in relation with the course of disease. It was proved, that chronic viral hepatitids *B* and *C* are followed by substantial changes in the system of exchange of eicosanoids, the depth of which depends on the severity of the pathologic process in the liver, the existence and intensity of vascular abnormalities. Detected among children with chronic hepatitides the high percentage of endothelium dysfunction is indicative of the systematic and substantial changes of the functional state of vessels at this pathology. Endothelial dysfunction occurring among children with chronic viral hepatitis *B* and *C* doesn't depend on the type of virus, inducing the hepatitis. All above mentioned determines prospect of further scientific researches in this direction and demands development of ways of pharmacological correction of endothelial dysfunction.