

УДК 614.253.81+616.36-002

СОДЕРЖАНИЕ ТРИПСИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В, ИХ ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ

¹Л.С.Калагина, ²Ч.С.Павлов, ³Ю.А.Фомин

¹Нижегородская медицинская академия, Нижний Новгород, Россия

²Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова, Москва, Россия,

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

BLOOD SERUM TRYPSIN LEVELS IN CHILDREN WITH ACUTE VIRAL HEPATITIS AND THEIR ASSOCIATIONS WITH THE CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS OF THE DISEASE

¹L.S.Kalagina, ²Ch.S.Pavlov, ³Yu.A.Fomin

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia,

³North-Western State medical University named after I.I.Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Целью изучения были содержание трипсина сыворотки крови у детей при легкой форме вирусного гепатита В и характер их влияния на клинические и лабораторные проявления болезни. Результаты работы основываются на обследовании 48 детей в возрасте от 3 до 15 лет. В первую группу вошли 33 ребенка, больных легкой формой гепатита В. Группу сравнения (норму) составили 15 здоровых детей. У всех детей в сыворотке крови при легкой форме гепатита В, по сравнению со здоровыми детьми, имело место значительное повышение содержания трипсина, что позволило рассматривать ее как сочетанную патологию — гепатопанкреатит. Установлена прямая взаимосвязь содержания трипсина сыворотки крови у детей с клиническими и лабораторными проявлениями болезни с осложнениями заболевания — ферментативными обострениями, проявляющаяся в замедлении их выздоровления. Отмечена высокая прямая взаимосвязь содержания трипсина сыворотки крови с маркерами заболевания: уровнем HBs-антигенемии при поступлении детей на лечение в стационар, с продолжительностью HBs-антигенемии и HBe-антигенемии, что позволило оценить содержание трипсина сыворотки крови у детей в период основных клинических проявлений гепатита В как наиболее ранний прогностический критерий формирования затяжного и хронического течения болезни. Рекомендуется желтушные формы гепатита В у детей, начиная с легкой формы болезни, лечить как сочетанную патологию (гепатопанкреатиты), а их диспансеризацию и реабилитацию врачами-инфекционистами проводить совместно с врачами-гастроэнтерологами, что обеспечит снижение осложнений, неблагоприятных исходов болезни и — раннее выявление затяжного и хронического панкреатита у этих детей.

Ключевые слова: острый вирусный гепатит В, дети, трипсин сыворотки крови.

The objective of the study was to determine blood serum trypsin levels in children with mild viral hepatitis B and their correlations with the clinical and laboratory manifestations of the disease. Studied were 48 children aged 3 to 15 years. The first group comprised 33 patients with mild hepatitis B. The second (control) group comprised 15 healthy children. All hepatitis patients had significantly increased blood trypsin levels suggesting that their disease was combined hepatopancreatitis. Blood trypsin levels were found to correlate with the clinical and laboratory manifestations of the disease and its enzymatic exaggerations associated with delayed recovery. Blood serum trypsin levels were found to correlate linearly with the specific markers of hepatitis: HBs antigen level at patient's admission and the duration of increases in HBs and HBe levels. This suggests that serum trypsin may be the earliest prognostic marker of lingering and chronic disease. It is recommended to treat the icteric forms of hepatitis B in children as combined conditions (hepatopancreatitis) and to follow-up and cure such patients in collaboration of infectiologists with gastroenterologists in order to reduce the incidence of complication and adverse outcomes and to timely recognize lingering and chronic pancreatitis in children.

Key words: acute viral hepatitis B, children, blood serum trypsin.

Введение. Гепатит В (ГВ) — инфекция, включенная с 2001 года в календарь прививок Российской Федерации, против которой населению выполняется вакцинация. По данным литературы, среди людей, получивших прививки от ГВ, 5–10% не имеют защитного уровня антител [1], а протективное действие вакцин у большинства не превышает четырнадцати лет [2]. За десятилетие вакцинации населения Российской Федерации против ГВ констатируется существенное снижение его заболеваемости острым течением инфекции без отчетливой тенденции к снижению частоты хронического течения [3]. Наличие источников возбудителя заболевания, отсутствие ревакцинации населения против инфекции по истечению протективного действия вакцин не позволяют говорить о завершенности достигнутых успехов профилактики ГВ и исключить повышение его заболеваемости вновь. Эти данные свидетельствуют о сохранении актуальности дальнейшего изучения ГВ, начиная с острого течения инфекции.

Вирусные гепатиты, включая ГВ, признаны значимыми факторами развития патологии органов пищеварения [4, 5]. В то же время влияние функциональной активности или патологии органов желудочно-кишечного тракта, в том числе поджелудочной железы, на их течение, исходы и осложнения изучено недостаточно.

Диагностика функциональной активности органов пищеварительной системы, их патологии по серологическим тестам является информативной [6, 7]. Особую значимость она имеет при инфекционных заболеваниях. Оптимальным маркером для выявления функциональной активности и патологии поджелудочной железы является трипсин, ибо он специфичен для этого органа.

Цель исследования: изучить содержание трипсина сыворотки крови у детей при остром ГВ, охарактеризовать их влияние на клинические и лабораторные проявления болезни.

Материалы и методы исследования. Результаты работы основываются на обследовании 48 детей в возрасте от 3 до 15 лет. Около половины из них (52,1%) были девочки. В первую группу вошли 33 ребенка, больных ГВ. Вторую группу — группу сравнения (норму) — составили 15 здоровых детей.

Наблюдаемые группы детей были идентичны по возрасту и полу.

Диагноз острого ГВ ставился по стандарту, который, кроме анамнеза и физикального обследования, предусматривает лабораторные исследова-

ния: клинические и биохимические исследования, иммуноферментный анализ на маркеры вирусных гепатитов с тест-системами. В работе для определения маркеров вирусных гепатитов были использованы наборы фирмы «Диагностические системы» (Нижний Новгород). У больных детей выполнялось инструментальное обследование: ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

У всех больных была диагностирована легкая форма ГВ.

Все больные получали терапию, выписывались из стационара и находились на диспансерном наблюдении (год после выписки из стационара) в соответствии со стандартом.

Дополнительно у всех детей в сыворотке крови определялось содержание утреннего трипсина. Данные исследования проводились в радиоизотопной лаборатории Нижегородской областной больницы. Они выполнялись по методу L.Wide (бумажный радиоиммуносорбентный тест — БРИСТ) с использованием стандартных наборов GASK фирмы ORIS INDUSTRIE (Франция). У больных определение трипсина в сыворотке крови проводилось на первой неделе поступления ребенка в стационар — вторая неделя болезни.

В интерпретации полученных результатов исследования у наблюдаемых групп детей использовались методы статистического анализа, интегрированные в пакет программ Statistika 6: анализ дискриминантных функций и точный метод Фишера. В описании параметров изучаемых показателей (переменных) использованы общепринятые интервальные и точечные характеристики описательной статистики. Выполнено определение относительного риска (ОР) (отношение частоты явления в изучаемой группе к группе сравнения) и атрибутивного риска (АР) изучаемого явления в сравниваемых группах (абсолютной разницы частоты изучаемых показателей в сравниваемых группах). Наличие связи содержания трипсина сыворотки крови у больных с клиническими и лабораторными проявлениями ГВ устанавливалось при проведении корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Трипсину — одному из главных ферментов поджелудочной железы — отводится роль стартера всей энтеропротеазной системы, изменяющей реологические свойства и свертывающую систему крови [8]. В литературе сообщается об ускорении процессов

перекисного окисления липидов под влиянием трипсина, которое объясняется его протеолитическим эффектом [9]. Активации протеолитических ферментов отводится существенная роль в патогенезе желудочно-кишечных заболеваний [10].

Нами было установлено, что среднее значение содержания трипсина сыворотки крови у больных ГВ (295,69 нг/мл) существенно превышало норму (35,59 нг/мл), $p=0,0266$ (рисунок).

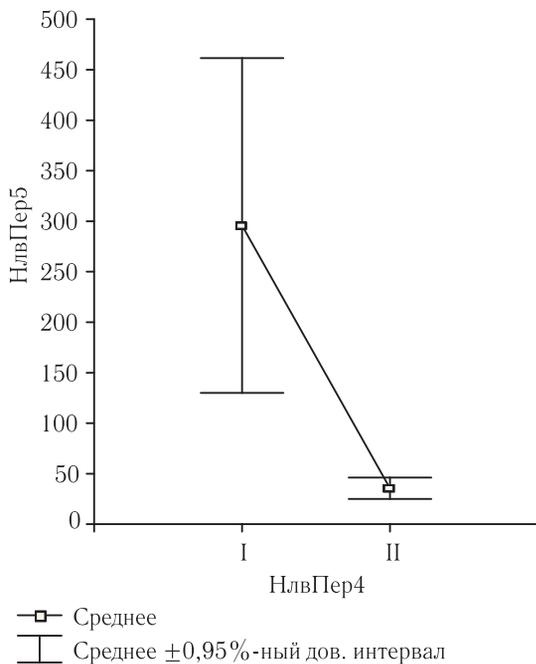


Рисунок. Некоторые интервальные и точечные характеристики содержания трипсина сыворотки крови у детей, больных легкой формой гепатита В — I и у детей группы сравнения (норма) — II (нг/мл).

Повышение содержания трипсина сыворотки крови имело место у всех больных ГВ (100%), то есть в три раза чаще, чем в группе сравнения (33,3%), $OR=3,0$, $AR=66,7\%$, $p=0,002$. Это позволило легкую форму ГВ у детей рассматривать как сочетанную патологию печени и поджелудочной железы — гепатопанкреатит. Следует отметить, что у всех больных в этот период регистрировались нормальные показания амилазы сыворотки крови, что свидетельствует об их незначительной значимости в диагностике повышенной функциональной активности поджелудочной железы (панкреатита) у этих больных.

В литературе отмечают два основных патофизиологических варианта формирования воспалительного процесса в поджелудочной железе при патологии печени. Первый вариант подразумевает соответствие выраженности активности патологического процесса в печени и в поджелудочной

железе [11]. Второй вариант формирования воспалительного процесса в поджелудочной железе является «функциональным» следствием изменения дуоденального содержимого, связанного, в том числе с отсутствием поступления желчи в двенадцатиперстную кишку, а также с воспалительными заболеваниями двенадцатиперстной кишки [12].

Нами констатирована положительная (прямая) высокая корреляция — взаимосвязь содержания трипсина сыворотки крови у больных с клиническими и лабораторными проявлениями ГВ. Во-первых, прямая связь содержания трипсина в сыворотке крови у больных была установлена со сроками нормализации температуры тела и их самочувствия ($rs=0,80$, $p=0,03$). Во-вторых, их связь имела место со сроками нормализации основных клинических проявлений болезни: со сроками нормализации окраски кала, мочи и кожи ($rs=0,68-0,88$, $p=0,001-0,04$). Примечательно, что прямая взаимосвязь содержания трипсина сыворотки крови была установлена с наличием у больных ГВ высыпаний на коже — экзантем ($rs=0,87$, $p=0,01$). Их имел каждый пятый ребенок (18,2%), поступивший на лечение в стационар. Содержание трипсина сыворотки крови у больного имело прямую взаимосвязь со сроками нормализации размеров печени ($rs=0,83$, $p=0,04$). Кроме того, установлена прямая связь содержания трипсина в сыворотке крови у больных, поступивших на лечение в стационар, с наличием ферментативных обострений заболевания в период ранней реконвалесценции — на протяжении первых трех месяцев после их выписки из стационара ($rs=0,64$, $p=0,04$).

Особо следует привлечь внимание к прямой взаимосвязи содержания трипсина сыворотки крови у детей с маркерами ГВ. Прежде всего, она определялась с уровнем НВs-антигенемии при поступлении детей на лечение в стационар ($rs=0,67$, $p=0,001$), а также — с сохранением НВs-антигенемии у детей на протяжении шести месяцев после выписки из стационара ($rs=0,71-0,88$, $p=0,02-0,04$). Установлена прямая связь содержания трипсина сыворотки крови у детей с НВe-антигенемией как при выписке из стационара ($rs=0,76$, $p=0,02$), так и после их выписки до трех месяцев от начала заболевания ($rs=0,69-0,71$, $p=0,01-0,03$). Вышеприведенные данные позволили рассматривать содержание трипсина в сыворотке крови как наиболее ранний прогностический критерий формирования затяжного и хронического течения легкой формы ГВ.

Итак, влияние содержания трипсина сыворотки крови при ГВ на инфекционный процесс и возбудителя заболевания можно охарактеризовать как поощряющее их. В литературе сообщается об активации ротавируса [13] и вируса гриппа [14] при воздействии на них трипсином.

Заключение. Согласно полученным данным, легкая форма ГВ у детей во всех случаях сопровождалась высокой функциональной активностью поджелудочной железы, что позволяет желтушные формы заболевания, начиная с легкой формы болезни, рассматривать как сочетанную патологию — гепатопанкреатиты.

Отмечено неблагоприятное влияние содержания трипсина сыворотки крови на клинические и лабораторные проявления ГВ у детей при легкой форме заболевания, проявляющееся удлинением сроков их выздоровления, развитием осложнений болезни (ферментативных обострений), склон-

ностью к затяжному и хроническому течению инфекционного процесса.

Согласно выше изложенным данным, желтушные формы ГВ у детей, начиная с легкой формы болезни, во-первых, необходимо лечить как сочетанную патологию — гепатопанкреатит. Во-вторых, диспансерное наблюдение и реабилитацию этих детей врачу-инфекционисту следует проводить совместно с врачом-гастроэнтерологом. Это обеспечит у детей снижение частоты осложнений болезни, затяжного и хронического течения ГВ, а также своевременное выявление и профилактику формирования затяжного и хронического панкреатита, что положительно повлияет на увеличение доли здоровых детей.

Статья посвящается светлой памяти исследователя вирусных гепатитов, внесшего существенный вклад в их изучение, прекрасного человека и педагога — Азе Гасановне Рахмановой.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Arkachaisri T.* Serum sickness and hepatitis B vaccine including review of the literature // *J. Med. Assoc. Thai.*— 2002.— Aug.— Vol. 85.— Suppl. 2.— P. 607–612.
2. *Шагинян В.Р., Гураль А.Л., Сергеева Т.А., Максименко Е.В., Мышко О.В., Садкова А.Б.* Иммунологическая и эпидемиологическая эффективность вакцинации против гепатита В: результаты многоцентрового исследования // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.*— 2013.— № 4.— С. 20–26.
3. *Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Бехтерева М.К., Тихомирова О.В.* Проблемы детских инфекций на современном этапе // *Инфекционные болезни.*— 2009.— Т. 7, № 2.— С. 7–12.
4. *Созинов А.С., Аниховская И.А., Баязитова Л.Т.* Кишечная микрофлора и сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта у больных хроническим вирусным гепатитом В и С // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.*— 2002.— № 1.— С. 61–64.
5. *Цуканов В.В., Краснова М.В., Амельчугова О.С.* Клинико-морфологическая характеристика портальной гастропатии у больных циррозом печени // *Терапевтический архив.*— 2010.— Т. 82, № 2.— С. 34–37.
6. *Маев И.В., Мельникова Е.В., Крюкова Т.В., Кашин С.В., Надеждин А.С.* Новые методы серологической и эндоскопической диагностики хронического атрофического гастрита и раннего рака желудка // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.*— 2009.— № 6.— С. 30–34.
7. *Kikuchi R., Abe Y., Iijima K. et al.* Low serum levels of pepsinogen and gastrin 17 are predictive of extensive gastric atrophy with high-risk of early gastric cancer // *Tohoku J. Exp. Med.*— 2011.— Vol. 223, № 1.— P. 35–44.
8. *Вискунов В.Г., Фещенко А.М., Проценко С.И., Барабанов И.Е., Синицына М.А., Пупышев А.Б.* Применение сандостатина при панкреонекрозе (Экспериментальное исследование) // *Анналы хирургической гепатологии.*— 2007.— Т. 12, № 2.— С. 52–56.
9. *Насыров Х.М., Кондратенко Р.М.* К прооксидантному действию медиаторов воспаления // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.*— 1992.— № 3.— С. 12–14.
10. *Акбашева О.Е., Бурковская В.А., Деханд А.Е., Белобородова Э.И., Акимова Л.А., Наумова Е.Л., Квач Е.А.* Активность трипсиноподобных протеиназ и деградация коллагена слизистой оболочки кишечника при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.*— 2010.— Т. 20, № 2.— С. 31–38.
11. *Sezgin O., Altintaş E., Tombak A. et al.* Fasciola hepatica-induced acute pancreatitis: report of two cases and review of the literature // *Turk. J. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 21, № 2.— P. 183–187.
12. *Baez J.C., Hamilton M.J., Bellizzi A. et al.* Gastric involvement in autoimmune pancreatitis: MDCT and histopathologic features // *JOP.*— 2010.— Vol. 11, № 6.— P. 610–613.
13. *Окулова О.Н., Мищенко В.А., Пономарёв А.П.* Культивирование ротавируса крупного рогатого скота в перевиваемых культурах клеток в щелочных условиях // *Вопросы вирусологии.*— 2008.— № 1.— С. 44–45.

14. Жирнов О.П., Маныкин А.А. pH-зависимые перестройки в структуре вируса гриппа А // Вопросы вирусологии. — 2014. — № 3. — С. 41–46.

References

1. Arkachaisri T. Serum sickness and hepatitis B vaccine including review of the literature, *J. Med. Assoc. Thai.*, 2002, Aug, vol. 85, suppl. 2, pp. 607–612.
2. Shaginyan V.R., Guralj A.L., Sergeeva T.A., Maksimenok E.V., Mihshko O.V., Sadkova A.B., *Ehpidemiologiya i infekcionnihe bolezni. Aktualjnihe voprosih*, 2013, No. 4, pp. 20–26.
3. Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Bekhtereva M.K., Tikhomirova O.V., *Infekcionnihe bolezni*, 2009, vol. 7, No. 2, pp. 7–12.
4. Sozinov A.S., Anikhovskaya I.A., Bayazitova L.T., *Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii*, 2002, No. 1, pp. 61–64.
5. Cukanov V. V., Krasnova M.V., Amelchugova O.S., *Terapevticheskiy arkhiv*, 2010, vol. 82, No. 2, pp. 34–37.
6. Maev I.V., Meljnikova E.V., Kryukova T.V., Kashin S.V., Nadezhdin A.S., *Klinicheskie perspektivih gastroenterologii, gepatologii*, 2009, No. 6, pp. 30–34.
7. Kikuchi R., Abe Y., Iijima K. et al. Low serum levels of pepsinogen and gastrin 17 are predictive of extensive gastric atrophy with high-risk of early gastric cancer, *Tohoku J. Exp. Med.*, 2011, vol. 223, No. 1, pp. 35–44.
8. Viskunov V.G., Fethenko A.M., Procenko S.I., Barabanov I.E., Sinichna M.A., Pupihshhev A.B., *Annalikh khirurgicheskoyj gepatologii*, 2007, vol. 12, No. 2, pp. 52–56.
9. Nasihrov Kh.M., Kondratenko R.M., *Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimentaljnaya terapiya*, 1992, No. 3, pp. 12–14.
10. Akbasheva O.E., Burkovskaya V.A., Dekhand A.E., Beloborodova Eh.I., Akimova L.A., Naumova E.L., Kvach E.A., *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2010, vol. 20, No. 2, pp. 31–38.
11. Sezgin O., Altintas E., Tombak A. et al. Fasciola hepatica-induced acute pancreatitis: report of two cases and review of the literature, *Turk. J. Gastroenterol.*, 2010, vol. 21, No. 2, pp. 183–187.
12. Baez J.C., Hamilton M.J., Bellizzi A. et al. Gastric involvement in autoimmune pancreatitis: MDCT and histopathologic features, *JOP*, 2010, vol. 11, No. 6, pp. 610–613.
13. Okulova O.N., Mithenko V.A., Ponomaryov A.P., *Voprosih virusologii*, 2008, No. 1, pp. 44–45.
14. Zhimov O.P., Manihkin A.A., *Voprosih virusologii*, 2014, No. 3, pp. 41–46.

Статья поступила: 04 апреля 2016 г.

Контактная информация: Калагина Людмила Сергеевна, e-mail: kalaginals@mail.ru

Коллектив авторов:

Калагина Людмила Сергеевна — д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней Нижегородской медицинской академии, Нижний Новгород, e-mail: kalaginals@mail.ru;

Павлов Чавдар Савов — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Московского медицинского университета им. И.М.Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: kalaginals@mail.ru;

Фомин Юрий Алексеевич — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом лабораторной диагностики СПИД Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная д. 41.