

© Рикало Н.А.

УДК: 616.36-002.2-053.2:577.112.85

Рикало Н.А.

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

ДІАГНОСТИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ α -ФЕТОПРОТЕЇНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ В ТА С

Резюме. Установлено, що критерієм прогресивності перебігу хронічних вірусних гепатитів В і С та прогресування цирозу печінки у дітей різного віку є збільшення вмісту α -фетопротеїну у сироватці крові. Для скринінгової неінвазивної діагностики фіброзу та цирозу печінки у дітей з хронічною патологією печінки, а також для проведення моніторингу ефективності проведеної терапії пропонується визначення вмісту α -фетопротеїну, як важливого показника колагенотворення.

Ключові слова: α -фетопротеїн, хронічний вірусний гепатит В і С, фіброз, діти.

Вступ

Протягом останніх років показана вагома роль цитокінів у здійсненні протівірусного імунітету та регуляції запалення. Порушення функціонування системи регуляторних цитокінів може бути одним із механізмів розвитку несприятливих наслідків гострих вірусних гепатитів, а саме виникнення гострої печінкової недостатності, формування первинно хронічних і хронічних форм і/або переходу в цироз печінки і гепатокарциному [Бурневич, Краснова, 2007; Мороз, Рикало, 2010; Павлов, Золотаревский, 2004; Patel et al., 2009]. Нами доведена важлива роль трансформуючого фактору росту (TGF- α) інсуліноподібного фактору росту-1 (IGF-1) в патогенезі ХВГ та його наслідках (фіброз, цироз) у дітей [Мороз, Рикало, 2010; Рыкало, 2013]. Надзвичайно актуальною на сьогоднішній день залишається проблема неінвазивної діагностики фіброзу та ЦП у дітей із хронічною патологією печінки. Це пов'язано із швидкими темпами прогресування фіброзу у дітей, а також із обмеженим застосуванням інвазивного методу діагностики даної патології шляхом біопсії печінки. Окрім того, необхідність регулярного контролю ефективності проведеного лікування потребує розробки швидкого неінвазивного методу моніторингу за станом фібротичних змін у печінці, що також обмежує біопсійний метод діагностики через неможливість його частого застосування [Павлов, Золотаревский, 2004; Павлов, 2007]. Існує ряд запропонованих методик неінвазивної діагностики фіброзу та ЦП, більшість з яких передбачає комплексне застосування декількох біохімічних показників [Бурневич, Краснова, 2007; Lebensztejn et al., 2005; Tai et al., 2008; Patel et al., 2009]. Враховуючи наведене вище, розробка швидких високочутливих методів скринінгової діагностики фіброзу та ЦП у дітей з хронічною патологією печінки, а також для проведення моніторингу ефективності проведеної терапії, є актуальним питанням сьогодення.

Мета дослідження - встановити діагностичне значення α -фетопротеїну у сироватці крові при хронічних вірусних гепатитах В і С у дітей.

Матеріали та методи

Проведено дослідження α -фетопротеїну (α -ФПН) у сироватці крові 66 дітей, віком від 8 місяців до 18 років,

хворих на хронічний вірусний гепатит (ХВГ) В і С, які перебували на диспансерному спостереженні при кафедрі дитячих інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І.Пирогова на базі ВОДКІЛ, а також у будинках дитини м.Вінниці та м.Хмельницького. Із них 39 дітей спостерігали з приводу ХВГС, 27 - ХВГВ. За віком хворі були розподілені на 5 груп: діти від 8 місяців до 1 року (n=10, 16,4%), від 1 до 4 років (n=16, 26,2%), діти від 4 до 7 років (n=10, 16,4%), від 7 до 12 років (n=12, 11,5%), від 12 до 18 років (n=18, 29,5%). Середній вік хворих склав 10,04 \pm 5,73.

Дослідження α -ФПН проводили на імуноферментному аналізаторі Humareader 2106 (США), використовуючи реактиви фірми "Гранум" (Україна). Про активну реплікацію вірусу у хворих на ХВГВ свідчили наявність в сироватці крові HBeAg, анти-HBe IgM, та HBV-DNA. Фаза реплікації у хворих з ХВГС характеризувалась наявністю в сироватці крові анти-HCV IgM та HCV-RNA. Ступінь активності запального процесу встановлювали за рівнем амінотрансфераз (АЛТ) у крові - мінімальна активність (A1) характеризувалась підвищенням АЛТ до 1,5-2 норм, низька (A2) - до 3-5 норм, помірна (A3) - підвищення від 5 до 9 норм, висока (A4) - вище 9 норм [Учайкин и др., 2003]. Контрольну групу склали 63 практично здорових HBsAg- та HCV- негативних дитини відповідного віку.

Статистичний аналіз отриманих результатів проведених у пакеті "STATISTICA 5.5". Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерію Мана-Уїтні.

Результати. Обговорення

Встановлено, що у практично здорових дітей контрольної групи α -ФПН не визначався у сироватці крові, тоді як у дітей, хворих на ХВГ, його рівень коливався від 0 до 13 пг/л. Доведено, що вміст даного білку певною мірою залежить від фази реплікації вірусу, активності запального процесу, а також від віку хворої дитини. Так у дітей, хворих на ХВГ В і С, вірус в організмі яких перебував у стані активної реплікації, вміст α -ФПН достовірно перевищував такий у ФІ/ЛС, що складало відповідно (3,82 \pm 0,81) пг/л проти (0,49 \pm 0,19) пг/л (p<0,01) (рис. 1).

Також чітка прямопропорційна залежність кількості

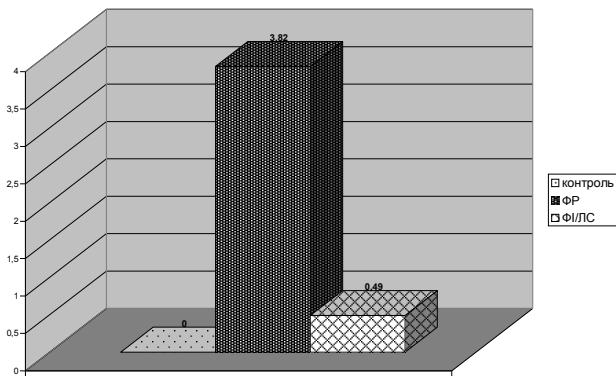


Рис. 1. Вміст сироваткового α -ФПН (пг/л) при ХВГ залежно від фази захворювання.

α -ФПН встановлена у залежності від активності запального процесу (рис. 2). Так, при відсутності, чи мінімальній активності запалення у печінці, вміст білку становив $(1,32 \pm 0,53)$ пг/л, тоді як при низькій, а також при помірній та високій активності наставало зростання рівня α -ФПН у 4-7 рази, що склало відповідно $(7,25 \pm 2,14)$ пг/л ($p < 0,001$ проти A0+1) та $(6,36 \pm 1,17)$ пг/л ($p < 0,001$ проти A0+1) (див. рис. 2).

При порівнянні значень α -ФПН у дітей, хворих на ХВГ, у залежності від віку було встановлено, що найвищі показники зареєстровані у дітей першого року життя $(6,33 \pm 2,01)$ пг/л, а також віком від 4 до 7 років $(7,25 \pm 1,04)$ пг/л. Найменший вміст α -ФПН спостерігався у дітей, віком від 7 до 12 років $(0,37 \pm 0,21)$ пг/л, що носило статистично достовірну різницю (табл. 1).

Поява даного білку, який є онкомаркером і показником фіброзу печінки, у дітей різного віку, хворих на ХВГ В і С, на нашу думку, є несприятливою прогностичною ознакою, що може вказувати на прогресивність перебігу, прогресування фіброзу печінки. Підтвердженням даних міркувань є достовірно більші значення α -ФПН у дітей із ФР вірусу та високою активністю запального процесу у печінці.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У практично здорових дітей α -фетопроतेїну у сироватці крові не визначається у 100% випадків.

Список літератури

- Бурневич Э.З. Неинвазивные серологические маркеры фиброза печени / Э.З.Бурневич, М.С.Краснова // Гепатологический форум.- 2007.- №2.- С.18-22.
- Мороз В.М. Вікові особливості цитокінового профілю у дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С / В.М.Мороз, Н.А.Рикало // Здобутки клін. і експерим. мед.- 2010.- №2 (9).- С.137-138.
- Павлов Ч.С. Диагностика фиброза печени: современное состояние проблемы / Ч.С.Павлов, В.Б.Золотаревс-

кий //Симпозиум "Фиброз печени".- М.: Бином, 2004.- С.11-16.

Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени / Ч.С.Павлов // Русский мед. журнал.- 2007.- Т.9, №1 (прилож. "Болезни органов пищеварения").- С.11-15.

Пат. 53526 України, МПК (2009) G01N 33/53. Спосіб неінвазивної діагностики фіброзу та цирозу печінки / В.М.Мороз, Н.А.Рикало; власник Вінницький нац. мед. університет ім. М. І. Пирогова. - № u201004025

; заявл. 06.04.2009 ; опубл. 11.10.2010, Бюл. №19.

Рыкало Н.А. Возрастная динамика трансформирующего и инсулиноподобного факторов роста у детей с хроническим вирусным гепатитом В и С / Н.А.Рикало // Цитокины и воспаление.- 2013.- Т.12, №3.- С.45-51.

Соотношение результатов FIBROspect II с гистологической и морфометрической оценкой фиброза печени при хроническом гепатите С // K.Patel, D.R.Nelson, D.C. Rockey [et al.] // Clin.

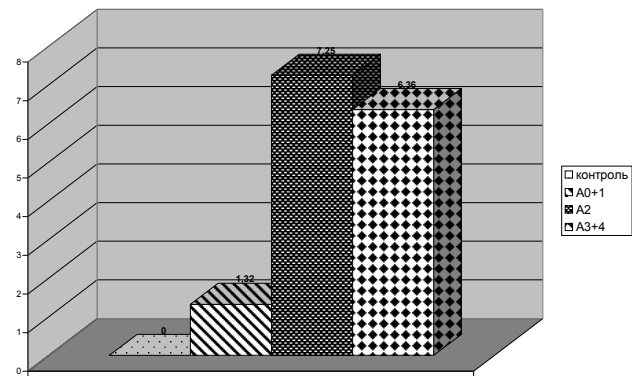


Рис. 2. Вміст α -ФПН (пг/л) у сироватці крові дітей із ХВГ залежно від активності запального процесу у печінці.

Таблиця 1. Вікова динаміка вмісту α -ФПН (пг/л) сироватки крові у дітей із ХВГ В і С ($M \pm m$).

Група хворих (вік)	Контроль, n=63	Хворі на ХВГ, n=66	p
Перша (від 8 міс до 1 року)	0 (n=10)	$6,33 \pm 2,01$ (n=10) $p1,4 < 0,01$	$< 0,05$
Друга (від 1 до 4 років)	0 (n=18)	$3,50 \pm 1,15$ (n=16) $p2,3 < 0,05$	$> 0,05$
Третя (від 4 до 7 років)	0 (n=14)	$7,25 \pm 1,04$ (n=10) $p3,4 < 0,001$ $p3,5 < 0,05$	$< 0,01$
Четверта (від 7 до 12 років)	0 (n=12)	$0,37 \pm 0,21$ (n=12) $p4,5 < 0,01$	$> 0,05$
П'ята (від 12 до 18 років)	0 (n=9)	$3,95 \pm 0,94$ (n=18)	$< 0,001$

2. Установлено, що критерієм прогресивності перебігу хронічних вірусних гепатитів В і С та прогресування цирозу печінки у дітей різного віку є збільшення вмісту α -фетопроतेїну у сироватці крові.

Для скринінгової неінвазивної діагностики фіброзу та цирозу печінки у дітей з хронічною патологією печінки, а також для проведення моніторингу ефективності проведеної терапії пропонується визначення вмісту α -фетопроतेїну, як важливого показника колагенуотворення.

- Gastroenterology and Hepatology (рус. издание).- 2009.- Т.2, №4-5.- С.214-220.
- Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей /В.Ф.Учайкин, Н.И.-Нисевич, Т.В.Чередниченко.- М.: Новая Волна, 2003.- 432с.
- Diagnostic accuracy of serum biochemical fibrosis markers in children with chronic hepatitis B evaluated by receiver operating characteristics analysis / D.M.Lebensztein, E.Skiba, J.Tobolczyk [et al.] //World J. Gastroenterol.- 2005.- Vol.11 (45).- P.7192-7196.
- Fibro-C-Index-A standardized quantification of liver fibrosis using second harmonic generation and two-photon microscopy [Електр. ресурс] /D.C. S.Tai, N.Tan, A.C. H.Kang [et al.] - /World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.- 2008.- С.23-30.

Рыкало Н.А.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ α -ФЕТОПРОТЕИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С

Резюме. Установлено, что критерием прогрессирующего течения хронических вирусных гепатитов В и С и прогрессирования цирроза печени у детей разного возраста является увеличение содержания α -фетопротеина в сыворотке крови. Для скрининговой неинвазивной диагностики фиброза и цирроза печени у детей с хронической патологией печени, а также для проведения мониторинга эффективности проводимой терапии предлагается определение содержания α -фетопротеина, как важного показателя коллагенообразования.

Ключевые слова: α -фетопроtein, хронический вирусный гепатит В и С, фиброз, дети.

Rikalo N.A.

THE DIAGNOSTIC MEASURING OF α -FETOPROTEIN IN THE BLOOD SERUM IN CHILDREN OF DIFFERENT AGES WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C

Summary. It was found that the criterion of progressive course of chronic viral hepatitis B and C and the progression of liver cirrhosis in children of all ages is the increase the content of α -fetoprotein in blood serum. For the screening of non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis in children with chronic liver disease, as well as to monitor the effectiveness of the therapy proposed measuring of α -fetoprotein, as an important indicator of collagen.

Key words: α -fetoprotein, chronic viral hepatitis B and C, fibrosis children.

Рецензент: д.мед.н., доцент Заічко Н.В.

Стаття надійшла до редакції 17.06.2015 р.

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