



О.М. Лук'янова, М.Ф. Денисова,  
А.Г. Ципкун, Н.В. Чернега, Н.М. Музика  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології  
НАМН України», Київ

## Клініко-патогенетичні особливості хронічного вірусного гепатиту В у дітей

### Ключові слова

Діти, хронічний вірусний гепатит В, клініка, патогенез.

Медико-соціальне значення проблеми захворюваності на хронічні гепатити зумовлено їх високою поширеністю, прогресивним перебігом з формуванням таких тяжких ускладнень, як цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома, що призводить до інвалідизації і збільшення летальності у дитячому віці та в подальші вікові періоди [2].

За даними літератури, серед дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит, частота HBV-інфекції становить 56,4 %, HCV — 26,2 %, HDV — 4,6 %, мікст-гепатитів — 8,7 %. У 5 % випадків етіологія захворювання залишається нез'ясованою [12]. Лише у 8 % дітей з хронічним вірусним гепатитом В (ХВГ-В) спостерігається повне одужання з елімінацією вірусу, а при мікст-інфекції — у 1,6 % [9, 12].

Незважаючи на суттєвий прогрес у вивченні етіології, діагностики та патогенезу хронічних дифузних захворювань печінки вірусної етіології, багато важливих аспектів складної та багатогранної проблеми хронічних гепатитів потребують подальшого вивчення, зокрема питання хронізації дифузних захворювань печінки, з'ясування яких сприятиме зниженню кількості прогресуючих форм захворювань, досягненню тривалої та стійкої ремісії, запобіганню інвалідизації хворих. Особливо це актуально щодо дітей та підлітків, коли можливо ще застосувати ефективні профілактичні заходи та комплексну патогенетичну терапію.

Мета роботи — вивчити клінічні особливості ХВГ-В та деякі ланки патогенезу, які зумовлюють хронізацію захворювання.

### Матеріали та методи

Обстежено 120 дітей з ХВГ-В віком від 6 до 16 років, серед яких було 55 хлопчиків та 65 дів-

чаток, та 20 практично здорових дітей аналогічного віку та статі, які склали контрольну групу.

Діагноз ХВГ-В був підтверджений шляхом визначення серологічних маркерів гепатиту В (HBsAg, HBeAg, AbHBcorIgM, AbHBcorIgG), імуноферментним методом та ДНК HBV методом полімеразної ланцюгової реакції.

Клінічне обстеження включало аналіз скарг хворих (наявність виявів інтоксикаційного, диспептичного, больового абдомінального синдромів), анамнезу захворювання (перенесений гострий гепатит В, контакти з хворими на гострий гепатит В, гемотрансфузії, операції, інфузійна терапія, стоматологічне лікування), даних об'єктивного обстеження хворих дітей (наявність жовтяниці, пальмарної еритеми, телеангіектазій, гепатомегалії, спленомегалії).

У всіх хворих дітей визначали показники загальноприйнятого лабораторного обстеження (загальний аналіз крові, сечі, копрограма) та біохімічних методів дослідження крові, які характеризують синдроми цитолізу (АЛТ, АСТ), холестазу (активність лужної фосфатази, рівень білірубину, холестерину, фосфоліпідів, В-ліпопротеїдів), печінково-клітинної недостатності (вміст альбумінів, протромбіну, холестерину, загального білірубину та його прямої фракції), показники імунозапального синдрому (рівень  $\gamma$ -глобулінів, сироваткових IgA, IgM, IgG, показник тимолової проби). Дослідження сироватки крові проводили на біохімічному аналізаторі COBAS-MIRA Hoffman La Roche (Швейцарія), дослідження сечі — на автоматичному аналізаторі Uriscan (Південна Корея). Для характеристики морфофункціонального стану гепатобіліарної системи проводили ультрасонографію та доплерометрію за допомогою апарата Aloca SSD-500 (Японія). За

показаннями виконували діагностичну пункційну біопсію печінки з подальшим її морфологічним дослідженням з використанням загальногістологічної методики: матеріал обробляли в парафіновій заливці, зрізи фарбували гематоксиліном-еозином та пікрофуксином за Ван-Гізоном. Проведено 12 біопсій печінки. Активність запального процесу визначали в балах за індексом гістологічної активності (ІГА) за R.G. Knodell. Ступінь гістологічної вираженості склерозу (ГВС) оцінювали в балах, ступінь фіброзу печінки визначали за V. Desmet, M. Gerber напівкількісним методом у балах.

Для характеристики процесів обміну сполучної тканини в сироватці крові та в сечі обстежених дітей визначали концентрацію різних (вільної, пептидозв'язаної, білокзв'язаної) форм гідроксипроліну в сироватці крові колориметричним мікрометодом [8]. Для визначення вмісту оксипроліну в добовій сечі використовували метод П.Н. Шараєва [11], активності еластази — метод К.Н. Веремеєнко та співавт. [1].

Стан системи оксиду азоту оцінювали за рівнем в сироватці крові та сечі продуктів його метаболізму — сумою нітритів та нітратів за допомогою реакції відновлення нітрат-іонів з попередньою депротейнізацією та реакцією з реактивом Гріса [7].

Дослідження концентрації прозапального цитокіну TNF- $\alpha$  та його розчинних рецепторів — sTNF- $\alpha$  R1, sTNF- $\alpha$  R2 у сироватці крові проводили методами імуноферментного аналізу ELISA з використанням комерційних тест-систем фірми Biosource (Бельгія). Рівень тромбоксану TxB<sub>2</sub> у сироватці крові визначали фотометричним методом на фотометрі MSR-1000 Assay Desings (Канада).

Стан мікробіоценозу кишечника оцінювали шляхом мікробіологічного дослідження за допомогою мікроскопа фекалій, які висівали у розведенні 10<sup>-8</sup> в 1 мл на середовища Блаурока, Ендо, Сіменса, Сабуро, ЖСА та 5 % кров'яний агар. Кількісний склад усіх видів мікроорганізмів в 1 г фекалій визначали за формулою:

$$S = N \cdot A \cdot B,$$

де S — кількість мікроорганізмів в 1 г фекалій; N — кількість колоній, які виростили у чашці; A — коефіцієнт посівної дози; B — ступінь розведення матеріалу.

Діагностику ендотоксикозу проводили за допомогою методик, які дають змогу визначити механізми продукції токсинів, розміри молекул токсинів, переважно накопичених у кров'яному руслі, рівень токсичності цільної плазми крові, стан антитоксичних адаптогенних систем плазми крові, характер зв'язку токсинів з фракціями

крові [14]. Для вивчення прямої ушкоджуючої дії плазми крові та її токсинонесучих фракцій на клітини крові використано метод цитолітичної активності лейкоцитів (ЦАЛ). Припустимий рівень лабораторної маніфестації токсемії відповідав ЦАЛ < 20 %, легкий ступінь — ЦАЛ 20–30 %, середній — ЦАЛ 30–40 %, тяжкий — ЦАЛ > 40 % (М.А. Андрейчин та співавт., 1998).

### Результати та обговорення

Реплікативну фазу хвороби діагностовано у 35 % хворих, інтегративну — у 65 % дітей. Помірну та мінімальну активність при реплікативній фазі ХВГ-В зареєстровано відповідно у 54,2 та 33,3 % хворих, при інтегративній фазі — у 21 та 8 % дітей.

У період загострення хвороби діти скаржилися на слабкість, швидку втомлюваність, зниження апетиту, метеоризм, нестійкий неінтенсивний абдомінальний біль у правому підребер'ї, епігастрії, порушення випорожнення кишечника, носові кровотечі. При фізикальному обстеженні хворих звертали увагу на блідість шкірних покривів, періорбікулярний ціаноз, вияви капіляриту, наявність пальмарної еритеми, телеангіектазій, збільшення розмірів печінки. Жовтушність склер та шкіри, а також спленомегалія траплялися рідше, ніж наведені симптоми.

Період загострення гепатиту характеризувався насамперед наявністю синдромів цитолізу (53–61 % випадків) та мезенхімального запалення (39–43 %). Підвищення рівня трансаміназ (АЛТ та АСТ) у дітей з ХВГ-В було у межах 2–5 норм, що дало підстави розцінити активність запального процесу як мінімальну в 33,3 % випадків та як помірну — у 54,2 %. Вміст загального білірубіну з переважанням прямої фракції перевищував рівень норми лише у 30 % випадків. Більш показовими були тимолова проба, яка підвищувалась у 2–3 рази відповідно до клінічної картини захворювання, та рівень  $\gamma$ -глобулінів у крові.

УЗ-дослідження гепатобіліарної системи у 65 % дітей виявило збільшення розмірів печінки та щільності її паренхіми. За даними гістологічного дослідження біоптатів, для хворих на ХГВ характерною була наявність гідропічної дистрофії гепатоцитів, «пісочних ядер», лімфоцитарної та макрофагальної інфільтрації портальних трактів. Експресію колагену III та IV типів встановлено у 90 % біоптатів хворих; ІГА становив 1–2 бали у 80 % хворих; ГВС 1–2 бали — у 88,8 %.

Аналіз вмісту прозапальних цитокінів (табл. 1) свідчив, що рівень TNF- $\alpha$  у сироватці крові обстежених, незалежно від ступеня активності, був вищим, ніж аналогічний показник здорових ді-

Таблиця 1. Середній рівень цитокіну TNF- $\alpha$  та його рецепторів у сироватці крові дітей з ХВГ-В залежно від активності в фазі реплікації

| Показник                  | Мінімальна активність (n = 20) | Помірна активність (n = 15) | Здорові (n = 20) |
|---------------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------------|
| TNF- $\alpha$ , пг/мл     | 8,50 $\pm$ 0,24*               | 9,48 $\pm$ 0,43*            | 3,62 $\pm$ 0,42  |
| sTNF- $\alpha$ R-1, нг/мл | 3,41 $\pm$ 0,38*               | 3,90 $\pm$ 0,44*            | 1,94 $\pm$ 0,40  |
| sTNF- $\alpha$ R-2, нг/мл | 10,53 $\pm$ 0,38*              | 10,78 $\pm$ 0,52*           | 7,71 $\pm$ 0,42  |

Примітка. \* Різниця вірогідна щодо показників здорових дітей ( $p < 0,05$ ).

тей ( $p < 0,05$ ), та достовірно підвищувався відповідно до ступеня активності гепатиту. Таку саму залежність виявлено при визначенні рівня розчинних рецепторів sTNF- $\alpha$ R-1 та sTNF- $\alpha$ R-2 ( $p < 0,05$ ). З огляду на різні біологічні ефекти рецепторів TNF- $\alpha$  (апоптичний для sTNF- $\alpha$ R-1 та протективний для sTNF- $\alpha$ R-2), можна припустити, що система прозапального цитокіну TNF- $\alpha$  та його рецепторів (агоніст-антагоніст) у хворих на ХВГ-В перебуває у збалансованому стані [5].

Дані щодо показників обміну сполучної тканини у обстежених дітей наведено в табл. 2.

Згідно з отриманими даними екскреція гідроксипроліну при мінімальній активності ХВГ-В достовірно перевищувала аналогічні показники здорових дітей та хворих з помірно активним гепатитом ( $p < 0,05$ ); при помірній активності порівняно з контрольною групою екскреція гідроксипроліну була зниженою ( $p < 0,05$ ).

Концентрація вільної фракції гідроксипроліну у сироватці крові хворих на ХВГ-В була вищою, ніж у здорових осіб, але практично не відрізнялася між групами хворих з різною активністю гепатиту ( $p > 0,05$ ). Оскільки вільна фракція гідроксипроліну відображує синтез та катаболізм молодого недозрілого колагену, виявлене підвищення рівня цієї фракції можна вважати маркером активації фіброгенної функції колагенпродуквальних клітин.

У дітей з ХВГ-В відзначено незначне, але достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня пептидозв'язаного гідроксипроліну незалежно від ступеня активності запального процесу. Відомо, що пептидозв'язаний гідроксипролін являє собою продукт неповного розпаду дозрілого нерозчинного колагену і наново синтезованого колагену та відображує швидкість обігу цього білка. Таким чином, підвищення рівня пептидозв'язаного гідроксипроліну вказує на те, що розпад старих форм колагену превалює над синтезом молодих форм.

Рівень білокзв'язаного гідроксипроліну у хворих на ХВГ-В з мінімальним ступенем активності невірогідно відрізнявся від рівня його у хворих з ХВГ-В з помірним ступенем активності ХГ ( $p > 0,05$ ). Можливо, значення цього показника є більш інформативним для характеристики активності запального процесу, ніж для характеристики обміну сполучної тканини, бо відомо, що білокзв'язаний гідроксипролін — це колагеноподібний білок-компонент системи комплемента, який належить до гострофазових білків та відображує реакцію організму на запалення.

При ХВГ-В підвищується рівень загального гідроксипроліну, при цьому не виявлено відмінностей залежно від ступеня активності ХГ ( $p > 0,05$ ). Оскільки загальний гідроксипролін належить до класу молодих колагенів, які беруть участь у процесах фіброзу та склерогенезу,

Таблиця 2. Вміст показників обміну сполучної тканини в сироватці крові хворих на ХВГ-В залежно від активності запального процесу

| Показник                                  | Мінімальна активність (n = 30) | Помірна активність (n = 25) | Здорові (n = 20)   |
|-------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------|
| Гідроксипролін, мкмоль/л                  | 799,24 $\pm$ 28,26*            | 438,77 $\pm$ 21,78*         | 532,35 $\pm$ 26,59 |
| Вільна фракція гідроксипроліну, мкмоль/л  | 16,84 $\pm$ 0,76*              | 18,77 $\pm$ 0,90*           | 11,37 $\pm$ 0,55   |
| Пептидозв'язаний гідроксипролін, мкмоль/л | 10,57 $\pm$ 0,50*              | 11,12 $\pm$ 0,51*           | 8,83 $\pm$ 0,4     |
| Білокзв'язаний гідроксипролін, мкмоль/л   | 74,38 $\pm$ 3,64               | 63,97 $\pm$ 3,23*           | 42,40 $\pm$ 2,08   |
| Загальний гідроксипролін, мкмоль/л        | 104,15 $\pm$ 5,2*              | 98,13 $\pm$ 4,88*           | 73,71 $\pm$ 3,58   |
| Еластаза, мкмоль/год                      | 25,13 $\pm$ 1,21               | 32,41 $\pm$ 1,59*           | 24,5 $\pm$ 1,19    |

Примітка. \* Різниця вірогідна щодо показників здорових дітей ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3. Вміст тромбоксану та оксиду азоту у дітей з ХВГ-В

| Показник                                    | Мінімальна активність<br>(n = 30) | Помірна активність<br>(n = 25) | Здорові (n = 20) |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|------------------|
| TxB <sub>2</sub> у сироватці крові, пг/мл   | 482,0 ± 12,0*                     | 546,0 ± 8,0*                   | 280,0 ± 38,0     |
| NO <sub>x</sub> у сироватці крові, мкмоль/л | 28,4 ± 2,9*                       | 21,4 ± 3,4*                    | 35,11 ± 1,72     |
| NO <sub>x</sub> у сечі, мкмоль/л            | 26,4 ± 2,9*                       | 23,8 ± 4,4*                    | 51,09 ± 5,35     |

Примітка. \* Різниця вірогідна щодо показників здорових дітей (p < 0,05).

можна вважати встановлене підвищення рівня загального гідроксипроліну підтвердженням активації процесів синтезу сполучної тканини.

Активність еластази сироватки крові у дітей з ХВГ-В змінювалася різноспрямовано: при помірній активності вона була збільшена до (32,47 ± 1,59) мкмоль/год, при мінімальній активності — не відрізнялася від показника здорових дітей (p > 0,05). Цей факт може бути зумовлений пригніченням або виснаженням синтезу ферменту чи розрегулюванням процесів анаболізму та катаболізму колагенових білків [10].

Таким чином, характер змін показників обміну білків сполучної тканини у хворих на ХВГ-В може бути використаний для прогнозування інтенсивності та динаміки процесів фіброгенезу печінки, а також при виборі тактики антифіброзної терапії.

Результати дослідження функції ендотелію наведено у табл. 3.

Порівняльний аналіз рівня судинних факторів у крові здорових дітей та хворих на ХВГ-В виявив у останніх підвищення показника, який має вазоконстрикторну дію (TxV<sub>2</sub>) на тлі зменшення рівня оксиду азоту. Встановлено, що ступінь ендотеліальної дисфункції у дітей з ХВГ-В залежав від ступеня активності хвороби, а саме у міру прогресування тяжкості клінічних виявів ХВГ-В спостерігається збільшення рівня тромбоксану TxV<sub>2</sub> у сироватці крові. Таким чином, виявлені зміни вивчених показників свідчать про значний дисбаланс у функціональному стані ендотелію у дітей з ХВГ-В з переважанням простаноїдів вазоконстрикторної дії [13].

За даними токсикологічного обстеження (табл. 4), провідним механізмом продукції токсинів у хворих на ХВГ-В був резорбтивний (у 61,0 % випадків); тяжкий ступінь ендотоксикозу зареєстровано у 70,73 % дітей. Характер зв'язку токсинів з токсинонесучими фракціями крові майже у 60 % хворих був міцним. У більшості пацієнтів з ХВГ-В (78 %) антитоксичні адаптаційні системи плазми крові виявляли реакції компенсації до токсинів з найбільш вираженими пошкоджувальними властивостями, і лише у 22 % дітей відзначено реакції декомпенсації [6].

Дисбіотичні зміни мікробного пейзажу кишечника у хворих на ХВГ-В характеризувалися зниженням рівня висіву нормофлори (у 67 % обстежених), формуванням (у 57 % обстежених) асоціацій патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, висіванням грибів роду *Candida* у підвищених концентраціях (у 48 % обстежених). Найбільший дисбаланс між показниками висівання нормальної та умовно-патогенної мікрофлори зареєстровано у дітей з помірним ступенем активності ХВГ-В (p < 0,05) [4].

На нашу думку, важливими є дані, отримані у фазі інтеграції ХВГ-В при катмнестичному обстеженні дітей через 3 міс після лікування в стаціонарі. Незважаючи на відсутність скарг, стабільно позитивну динаміку показників цитолізу та імунотоксичного синдрому, у 37 % обстежених рівень TNF-α та його розчинних рецепторів хоча і мав тенденцію до зниження, але достовірно перевищував показники здорових дітей (p < 0,05). При вивченні обміну сполучної тканини у 29 % обстежених отримано докази збереження активності фіброгенезу, на що вказував підвищений

Таблиця 4. Показники ендотоксикозу у хворих на ХВГ-В у фазі реплікації (n = 41)

| Показник                                            | Частота, % |
|-----------------------------------------------------|------------|
| Механізми продукції токсинів                        |            |
| Резорбтивний                                        | 60,9       |
| Інфекційний                                         | 26,8       |
| Дисметаболический                                   | 12,3       |
| Ступінь ендотоксикозу                               |            |
| Тяжкий (ЦАЛ > 40 %)                                 | 70,73      |
| Середній (30 % < ЦАЛ < 40 %)                        | 24,39      |
| Легкий (20 % < ЦАЛ < 30 %)                          | 4,87       |
| Характер зв'язку токсинів з фракціями крові         |            |
| Міцний                                              | 58,5       |
| Неміцний                                            | 41,4       |
| Стан антитоксичних адаптаційних систем плазми крові |            |
| Компенсація                                         | 78,0       |
| Декомпенсація                                       | 21,9       |

вміст пептидоглікану зв'язаного і білокзв'язаного гідроксипроліну. Таку саму тенденцію відзначено щодо вазоактивних речовин, а саме зростання рівня вазоконстриктора тромбоксану  $A_2$  при зниженому синтезі оксиду азоту. Аналіз показників ендотоксикозу у хворих показав, що рівень ендогенної інтоксикації поступово зростає, і через 3 міс показники токсичності плазми крові перевищували показники після лікування. В цей же термін збільшилася частка токсинів, міцно зв'язаних з фракціями крові, що ускладнювало їхню елімінацію з організму.

### Висновки

Фаза реплікації вірусу HBV у 87,5 % випадків характеризується мінімальною та помірною активністю запального процесу, що клінічно виявляється інтоксикаційним синдромом, а також такими типовими ознаками хронічного гепатиту, як збільшення розмірів печінки, наявність телеангіектазій, пальмарної еритеми, капіляриту, цитолізу та імунозапального синдрому, що зумовлено підвищеним вмістом TNF- $\alpha$  у сироватці крові.

Провідний клінічний синдром ХВГ-В у фазі реплікації хвороби — інтоксикаційний — є наслідком ендотоксикозу, в патогенезі якого поряд з іншими чинниками (персистенція вірусів, порушення гепато-ентеральної циркуляції речовин, активація процесів деструкції мембран гепатоцитів) певну роль відіграють зміни складу мікрофлори товстої кишки, ступінь тяжкості яких корелює зі ступенем активності запального процесу. Проте компенсований стан антиоксидантних адаптаційних систем плазми крові, функціональна достатність фізіологічних елімінаційних систем організму не потребує використання ефферентних методів лікування [3].

Установлена залежність між показниками запального процесу та метаболізму сполучної тка-

нини у дітей з ХВГ-В обґрунтовує пошук маркерів ранньої трансформації хронічного гепатиту в цироз печінки, визначення провідних патогенетичних ланок перехідних станів (гепатит — цироз печінки) як основа оптимізації загальноприйнятих схем лікування цієї патології.

Принципово важливий той факт, що ХВГ-В у дітей супроводжується дисфункцією ендотелію, виявом якої є підвищення концентрації вазоконстриктора тромбоксану і зниження рівня оксиду азоту. Відсутність корекції виявлених змін може спричинити розвиток портальної гіпертензії, а в подальші вікові періоди життя — такі загрозливі патологічні процеси як гіпертонія, атеросклероз, інфаркт тощо.

Виявлено, що інтегративна фаза ХВГ-В у 29 % обстежених за відсутності клінічних ознак хвороби характеризується помірною активністю колагеноутворення, ендотеліальною дисфункцією, змінами складу мікрофлори товстої кишки, накопиченням у сироватці крові токсинів. Ці дані, ймовірно, свідчать про те, що ХВГ-В у фазі інтеграції можна розглядати як активний гепатит. Таке припущення обґрунтовує перспективність наукових досліджень щодо пошуку чинників, які підтримують запально-некротичні процеси, активацію фіброгенних клітин печінки, сприяючи формуванню в подальшому печінкової недостатності, порушенню системи її кровопостачання, трансформації в цироз печінки.

Таким чином, проведені дослідження підкреслюють актуальність проблеми хронічного гепатиту В в дитячому віці. Окреслено низку перспективних напрямів дослідження, серед яких важливе значення для встановлення спектра клініко-морфологічних ознак ХВГ-В можуть мати результати вивчення мутацій генома вірусу, фено- та генотипу хворої дитини, HLA-системи тощо.

### Список літератури

1. Веремченко К.Н., Кизим А.И., Терентьев А.Г. Определение активности эластазы и ее ингибиторов в сыворотке крови с помощью хромогенных субстратов // Клини. и лаб. диагностика.— 1992.— № 5—6.— С. 58—61.
2. Денисова М.Ф. Научно-практические приоритеты детской гепатологии // Сучасна гастроентерологія.— 2009.— № 6 (50).— С. 115—119.
3. Денисова М.Ф., Музика Н.М. Порівняльна клініко-пара-клінічна характеристика дітей з хронічними вірусними гепатитами // Соврем. педиатрия.— 2005.— № 4 (9).— С. 97—100.
4. Денисова М.Ф., Музика Н.М., Лисяня Т.О. Стан мікробіоценозу товстої кишки у дітей з хронічними гепатитами // Перинатол. та педіатр.— 2003.— № 2.— С. 28—31.
5. Денисова М.Ф., Чернишов В.П., Музика Н.М. Особливості цитокінового статусу (на прикладі прозапальних цитокінів) у дітей з хронічними гепатитами // Матер. наук.-практ. конф. «Актуальні питання дитячої імунології».— Одеса, 2005.— С. 87—88.
6. Денисова М.Ф., Шейман Б.С., Музика Н.Н. Сравнительная характеристика параметров эндотоксикоза у детей с хроническими вирусными гепатитами // Перинатол. та педіатр.— 2005.— № 4.— С. 147—151.
7. Кіселик І.О., Луцки М.Д., Шевченко Л.Ю. Особливості визначення нітратів та нітритів у крові хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології // Лаб. диагностика.— 2001.— № 3.— С. 43—45.
8. Кузнецова Т.П., Прошина Л.Я., Приваленко М.Н. Модификация определения содержания оксипролина в сыворотке крови // Лаб. дело.— 1982.— № 3.— С. 456—459.

9. Крамарев С.А. Вирусные гепатиты у детей // Клин. иммунол. Алергол. Инфектол.— 2005.— № 1 (01).— С. 17—20.
10. Лукьянова О.М., Тищенко В.К., Кудрей Ю.В. Особливості метаболізму сполучної тканини у дітей з хронічним гепатитом // Перинатол. та педіатр.— 2003.— № 1.— С. 17—20.
11. Методы лабораторного исследования показателей обмена коллагена в биологических жидкостях. Информационное письмо для врачей клинической и лабораторной диагностики / Под. ред. П.Н. Шараева, В.Г. Иванова, А.Л. Гаврилова и др.— Ижевск, 2003.
12. Учайкин В.Ф., Чуелов С.Б. Вирусные гепатиты у детей: от прошлого к настоящему // Детские инфекции.— 2006.— № 4.— С. 4—6.
13. Чернега Н.В., Денисова М.Ф., Ципкун А.Г. Вміст тромбоксану А2 у дітей з хронічним вірусним гепатитом В // Перинатол. та педіатр.— 2009.— № 3 (39).— С. 100—102.
14. Шейман Б.С. Механізми формування токсикозу у дітей з поліорганною недостатністю та вибір методів еферентної детоксикації: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— К., 2002.— 39 с.

Е.М. Лукьянова, М.Ф. Денисова,  
А.Г. Ципкун, Н.В. Чернега, Н.Н. Музыка

## Клинико-патогенетические особенности хронического вирусного гепатита В у детей

Приведены новейшие данные о клиническом течении хронического вирусного гепатита В у детей, уточнены звенья патогенеза заболевания: обмен соединительной ткани (изменение уровня фракций гидроксипролина), состояние эндотелиальной функции (соотношение вазоконстрикторов (оксид азота) и вазодилаторов (тромбоксан ТхВ<sub>2</sub>)), влияние воспалительных факторов (провоспалительных цитокинов) на уровень эндотоксикоза (детоксицирующую функцию кишечника и токсичность плазмы).

O.M. Lukyanova, M.F. Denisova,  
A.G. Tsyapkun, N.V. Chernega, N.M. Muzyka

## Clinical and pathogenetic peculiarity of chronic viral hepatitis B in pediatric patients

The recent data on the clinical course of chronic viral hepatitis B in pediatric patients are presented, pathogenetic links are specified: exchange of connective tissue (changes in hydroxyproline fractions' level), state of endothelial function (the ratio of vasoconstrictors (nitric oxide) and vasodilators (thromboxane TxB<sub>2</sub>)), the effects of inflammatory factors (proinflammatory cytokines) on the level of endotoxemia (detoxic intestinal function and plasma toxicity).

### Контактна інформація

Денисова Маргарита Федорівна, д. мед. н., проф. відділення  
04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8  
Тел. (44) 483-62-32

Стаття надійшла до редакції 17 січня 2012 р.