

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.36-002-053.3-008.9-074

Л.А. Алексеева, Т.В. Бессонова, Л.Г. Горячева, Н.А. Ефремова, Н.В. Рогозина, В.В. Белова

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ НЕОНАТАЛЬНЫХ ГЕПАТИТАХ РАЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

ФГБУ Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, 197022, Санкт-Петербург

В последние годы увеличивается число детей с верифицированными неонатальными гепатитами, вызванными генетической предрасположенностью, пороками развития желчевыводящих путей, врожденными инфекциями с поражением гепатобилиарной системы. Проведено комплексное биохимическое обследование 62 детей в возрасте от 1,5 мес до 2 лет с диагнозом неонатального гепатита. Изменения стандартных показателей цитолиза, холестаза, белкового обмена в среднем в группе были умеренными при достоверном увеличении концентрации белков острой фазы воспаления. Максимальные изменения биохимических показателей при первичном обследовании выявлены в группе детей с пороками развития гепатобилиарной системы, обусловленными вирусами герпетической группы, и при формировании к году жизни выраженного фиброза печени. Определение белков острой фазы позволяет объективно оценить наличие пролонгированного воспалительного процесса в печени, способствует прогнозу течения неонатальных гепатитов у детей раннего возраста, своевременной коррекции терапии и улучшению исходов заболевания. Рекомендовано включение в алгоритм обследования детей с неонатальным гепатитом определения С-реактивного белка, α_2 -макроглобулина и α_1 -антитрипсина.

Ключевые слова: неонатальный гепатит, белки острой фазы, показатели цитолиза и холестаза, белоксинтетическая функция печени, прогноз течения и исхода

L.A. Alekseyeva, T.V. Bessonova, L.G. Goryatcheva, N.A. Efremova, N.V. Rogozina, V.V. Belova

THE PROGNOSTIC VALUE OF BIOCHEMICAL INDICATORS UNDER NEONATAL HEPATITIS OF DIFFERENT ETIOLOGY

The research institute of children infections the Federal medical biological agency of Russia, 197022 St. Petersburg, Russia

Recently, the share of children with verified neonatal hepatitis induced by genetic predisposition, malformations of biliary tracts, inborn infections with affection of hepatobiliary system increased. The comprehensive biochemical examination of 62 children aged from 1.5 months to 2 years old with diagnosis of neonatal hepatitis. The changes of standard indicators of cytolysis, cholestasis and protein metabolism were on average moderate in group with reliable increase of protein concentration of acute phase of inflammation. The peak changes of biochemical indicators during primary examination are revealed in group of children with malformations of hepatobiliary system conditioned by viruses of herpetic group and in the process of development of expressed fibrosis of liver up to first year of life. The detection of proteins of acute phase makes it possible to objectively evaluate the presence of prolonged inflammatory process in liver and to promote prognosis of course of neonatal hepatitis in children of early age and timely correction of therapy and improvement of outcomes of disease. The detection of C-reactive protein, α_2 -macroglobulin and α_1 -antitrypsin is recommended to be included into algorithm of examination of children with neonatal hepatitis.

Key words: neonatal hepatitis, proteins of acute phase, indicator, cytolysis, cholestasis, protein synthesis function of liver, prognosis of course and outcome

Введение. В последние годы благодаря развитию современных методов лабораторной и инструментальной диагностики возросло число детей с верифицированными неонатальными гепатитами (НГ), клинически манифестирующими сразу после рождения или в первые месяцы жизни [1, 2]. НГ вызваны многими причинами, включая генетическую предрасположенность, пороки развития желчевыводящих путей, врожденные инфекции с поражением гепатобилиарной системы (ГБС). Исходом НГ может быть как полное выздоровление, так и формирование фиброза и цирроза печени, требующего хирургического вмешательства. Для определения тактики терапии важен прогноз течения и исхода заболевания

на ранних сроках жизни, однако используемые сегодня методы обследования детей с НГ, включая биохимические и инструментальные, не могут его обеспечить.

Биохимические исследования при гепатитах, в том числе при неонатальных, направлены на определение степени цитолиза (аланин- и аспаратаминотрансферазы), холестаза (общий и прямой билирубин, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза), нарушений белоксинтезирующей функции печени (общий белок, альбумин, протромбин, холинэстераза). Эти биохимические показатели резко изменены при остром течении заболевания, тогда как при хроническом течении незначительны, не отражают степень поражения паренхимы печени и не могут быть использованы для прогноза течения заболевания [3]. Дополнительные биохимические показатели сыворотки крови – уровень коллагена, гиалуроновой кислоты, матриксные металлопротеиназы – изучают для характеристики состояния ткани печени при хронических гепатитах, однако они не находят широкого при-

Для корреспонденции:

Алексеева Лидия Аркадьевна, д-р биол. наук, рук. отд. клин. лаб. диагн.

Адрес: 195012, Санкт-Петербург, ул. Таллинская, 24/31

E-mail: kldidi@mail.ru

менения в связи с высокой стоимостью и неоднозначной взаимосвязью с выраженностью фиброза [4, 5].

Данные современной литературы об изменениях белков острой фазы (БОФ) при гепатитах ограничены [6, 7]. Известно, что синтез и секреция белков острой фазы осуществляются в ответ на любое повреждение органов и систем, вызванных как инфекционным, так и неинфекционным фактором [8, 9]. Их действие направлено на ограничение очага повреждения, регуляцию патологического процесса на локальном и системном уровне. К числу БОФ относят С-реактивный белок, ингибиторы протеолитических ферментов (α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин), транспортные белки, оксидазы, альбумин и другие. Синтез БОФ осуществляется преимущественно, гепатоцитами. Определение некоторых белков острой фазы используется в комплексных исследованиях (FibroTest, ActiTest, FibroMax, разработанные компанией "Biopredictive", Франция), направленных на неинвазивную диагностику фиброза и цирроза печени у взрослых пациентов [10]. Однако при неонатальном гепатите изменения концентрации БОФ не исследованы, не определено их значение в прогнозе характера течения заболевания и его исхода. Цель настоящей работы заключалась в определении прогностического значения белков острой фазы и стандартных биохимических показателей цитолиза, холестаза, белоксинтезирующей функции печени при неонатальных гепатитах разной этиологии.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 62 детей в возрасте от 3 мес до 2-х лет с диагнозом неонатального гепатита, установленного и подтвержденного в большинстве случаев при госпитализации в детские стационары Санкт-Петербурга. После проведения этиопатогенетической и симптоматической терапии дети были выписаны с положительной динамикой клинических и лабораторных показателей и поступали в НИИ детских инфекций для обследования, диспансерного наблюдения и определения тактики терапии. Больные обследованы при первом обращении в НИИ детских инфекций в возрасте от 1,5 до 3 мес и в динамике на протяжении первых двух лет жизни. Диагноз фиброза печени установлен при эластографическом исследовании на приборе Fibrosan ("EchoSens", Франция) либо при пункционной биопсии печени.

Комплексное обследование включало определение стандартных биохимических показателей цитолиза и холестаза, белкового обмена и дополнительного определения белков острой фазы сыворотки крови. Определение аланин- и аспаратаминотрансфераз (АЛТ и АСТ), общего и прямого билирубина, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего белка выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 ("Abbott", США) с использованием тест-систем той же фирмы "Abbott Diagnostics" (США). Белковые фракции исследовали методом электрофореза на ацетатцеллюлозных пленках с последующим сканированием, автоматической денситометрией и расчетом относительного и абсолютного содержания на аппарате УЭФ-01-"Астра" (Россия). Концентрацию белков острой фазы: С-реактивного белка высокочувствительного (СРБ в/ч), α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ), α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ), гаптоглобина определяли методом количественной иммунотурбидиметрии на полуавтоматическом анализаторе CLIMA-15 (Испания) с использованием тест-систем фирмы "Sentinel" (Италия) и "BioSystems" (Испания).

Статистический анализ проводили на персональном компьютере с использованием стандартных пакетов Microsoft Excel. Общепринятые биохимические показате-

тели цитолиза и холестаза сопоставляли с возрастными референсными значениями. Концентрации БОФ при НГ сравнивали с показателями 9 практически здоровых детей в возрасте от 3 мес до 1 года (контроль). Оценивали средние значения биохимических показателей, стандартную ошибку ($\bar{X} \pm m$) и достоверность различий в группах с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок.

Результаты и обсуждение. Исследование общепринятых биохимических показателей у детей с НГ при первом обращении в НИИ детских инфекций в целом по группе выявило умеренное увеличение активности трансаминаз, не превышающее в среднем 2–3 «норм» ($106,7 \pm 11,8$ и $104,6 \pm 11,5$ ед/л для АЛТ и АСТ при референсных значениях до 55 и 77 ед/л соответственно). Активность ЩФ и ГГТП в среднем составила $631,3 \pm 65,1$ и $162,9 \pm 41,4$ ед/л (при референсных значениях до 500 и 64 ед/л соответственно), уровень билирубина общего и прямого – $37,9 \pm 7,6$ и $20,6 \pm 5,5$ мкмоль/л (при норме до 20,5 и 8,5 мкмоль/л соответственно). Концентрации общего белка ($60,5 \pm 1,1$ г/л) и белковых фракций не имели достоверных отличий от нормальных возрастных показателей, хотя абсолютное содержание фракции альбумина находилось на нижней границе нормы ($34,7 \pm 0,73$ г/л при референсных значениях от 34 до 56,8 г/л). При исследовании концентрации БОФ обнаружено достоверное увеличение по сравнению с контролем уровня СРБ в/ч ($1,07 \pm 0,3$ и $0,37 \pm 0,1$ мг/л соответственно), α_1 -АТ ($204,1 \pm 7,2$ и $161,0 \pm 5,0$ мг/дл), α_2 -МГ ($283,7 \pm 8,6$ и $243,0 \pm 4,0$ мг/дл соответственно). Концентрация гаптоглобина не отличалась от показателей контрольной группы.

Анализ этиологической структуры НГ, установленной серологическими методами и методами полимеразной цепной реакции, показал, что у 15 детей заболевание вызвано цитомегаловирусом. Сочетание двух вирусов либо вируса и бактерии обнаружено у 14 детей, объединенных в группу со смешанной этиологией НГ. Врожденный гепатит С верифицирован у 10 человек. В отдельную группу выделены 7 человек с врожденными пороками развития ГБС, вызванными, преимущественно, вирусами герпетической группы. У 16 детей этиологию заболевания уточнить не удалось.

Исследование биохимических показателей в группах с различной этиологией НГ выявило некоторые различия, свидетельствующие о значимости возбудителя и тяжести поражения печени и гепатобилиарной системы. При поступлении в НИИ детских инфекций максимальное увеличение показателей цитолиза и холестаза обнаружено в группе детей с пороками развития ГБС, вызванными вирусами герпетической группы (табл. 1). Активность АЛТ и АСТ превышала референсные значения в 3–5 раз, ЩФ – в 2 раза, ГГТП – в 10–15 раз. Уровень общего и прямого билирубина возрастал в 5–10 раз. В этой же группе пациентов отмечено наиболее низкое значение абсолютного содержания альбуминовой фракции, свидетельствующее о нарушении белоксинтезирующей функции печени. Менее выраженные изменения общепринятых биохимических показателей обнаружены при цитомегаловирусной этиологии НГ, минимальные – в группе детей с врожденным гепатитом С, промежуточные – при НГ смешанной и неуточненной этиологии (см. табл. 1). Не обнаружено достоверных различий в протеинограммах сыворотки крови в зависимости от этиологии заболевания. Относительное содержание альбумина находилось в пределах референсных значений, тогда как абсолютное имело тенденцию к снижению. Исследование белков острой фазы

Таблица 1

Биохимические показатели при неонатальных гепатитах разной этиологии ($\bar{X} \pm m$)

Биохимические показатели	Значения биохимических показателей					Контроль (n = 9)
	цитомегаловирусной (n = 15)	смешанной (n = 14)	гепатит С (n = 10)	неуточненной (n = 16)	пороки развития ГБС (герпес) (n = 7)	
<i>Белки острой фазы</i>						
СРБ в/ч, мг/л	0,58 ± 0,14	0,45 ± 0,12	0,37 ± 0,14	0,34 ± 0,06	2,64 ± 0,88*	0,37 ± 0,1
α ₁ -АТ, мг/дл	221,1 ± 14,2*	211 ± 14,9*	197,2 ± 11,2*	198,2 ± 9,4*	241 ± 21,9*	161,0 ± 5,0
α ₂ -МГ, мг/дл	261,1 ± 12,9	283,7 ± 21,8	280 ± 9,3*	277,3 ± 16,7	321,7 ± 32,3	243,0 ± 4,0
Гаптоглобин, мг/дл	58,1 ± 12,4	61,6 ± 12,7	90,6 ± 5,7	33,6 ± 7,0*	42,8 ± 9,3	72,0 ± 11,0
<i>Стандартные биохимические показатели</i>						
АЛТ, ед/л	126,7 ± 22,9	52,2 ± 14,0	85,4 ± 11,2	79,9 ± 16,5	210,8 ± 34,3	5–55(1)
АСТ, ед/л	100,1 ± 14,7	46,1 ± 5,8	62,5 ± 9,2	66,3 ± 11,7	249,4 ± 15,1	До 77,0 (1)
Билирубин общ., мкмоль/л	20,8 ± 6,0	17,4 ± 5,6	4,32 ± 0,62	46,5 ± 14,7	123,7 ± 20,6	До 20,5 (1)
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,68 ± 0,61	23,5 ± 1,6	4,9 ± 0	14,8 ± 3,2	85,6 ± 19,2	До 8,5 (1)
ГГТП, ед/л	261,9 ± 107,1	93,8 ± 37,5	25,6 ± 4,9	45,1 ± 13,2	1130 ± 382,8	До 64 (1)
ЩФ, ед/л	564,3 ± 81,5	740,7 ± 199,2	402,3 ± 102,5	523,2 ± 61,8	1192,3 ± 197,7	До 500,0 (1)
Общий белок, г/л	60,6 ± 2,6	64,1 ± 2,3	65,8 ± 2,4	55,3 ± 2,5	54,5 ± 2,6	48–76 (1)
Альбумин, г/л	35,9 ± 1,2	35,1 ± 1,2	36,7 ± 1,4	33,1 ± 1,6	29,4 ± 2,2	34–56,8 (1)

Примечание. * – достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$); здесь и в табл. 2: (1) – референсные значения.

выявило достоверное увеличение по сравнению с контролем концентрации α₁-антитрипсина во всех группах, максимальное при пороках развития ГБС и цитомегаловирусной этиологии НГ. При НГ с пороками развития гепатобилиарной системы обнаружено увеличение концентраций еще двух белков острой фазы – α₂-МГ и СРБ в/ч, при гепатите С – увеличение содержания α₂-МГ, при неуточненной этиологии НГ – снижение концентрации гаптоглобина (см. табл. 1). Средние значения СРБ в/ч, α₂-МГ, гаптоглобина в группах со смешанной и цитомегаловирусной этиологией НГ не имели достоверных отличий от показателей контрольной группы.

При обследовании в динамике выявлены различные варианты течения НГ и его исходы: 29 (47%) детей ко второму году жизни выздоровели, у 13 (21%) детей заболевание приняло хроническую форму. Осложненное течение заболевания с формированием к году жизни фиброза печени различной выраженности выявлено у 20 (32%) детей, при этом минимальный фиброз печени диагностирован у 9 детей, выраженный – у 11.

Установлена определенная взаимосвязь между характером течения, исходом и этиологией НГ. Осложненное течение с формированием фиброза печени установлено у 100% детей при НГ с пороками развития гепатобилиарной системы, преимущественно герпетической этиологии. При цитомегаловирусной этиологии фиброз печени сформировался у 33% детей, при неуточненной – у 13%, при смешанной – у 9% детей. Хроническое течение НГ обнаружено у 78% пациентов с врожденным гепатитом С и у 55% детей со смешанной этиологией НГ. Максимальный процент выздоровевших детей выявлен в группе с неуточненной этиологией заболевания (87%). При цитомегаловирусной этиологии выздоровело 67% детей, при смешанной этиологии – 36%, при врожденном гепатите С – 22%.

Результаты статистической обработки данных первичного обследования детей в группах с различным течением и исходом заболевания выявили достоверные различия концентрации некоторых белков острой фазы

(табл. 2). При формировании к году жизни выраженного фиброза печени концентрация БОФ была максимально увеличена уже при первом обследовании. Концентрации СРБ в/ч, α₁-АТ и α₂-МГ были достоверно выше по сравнению с другими группами пациентов. Напротив, при выздоровлении 3 из 4 исследованных белков острой фазы не имели отличий от контроля и лишь уровень α₁-АТ был достоверно увеличен. При хроническом течении НГ первое обследование показало достоверное увеличение концентрации двух ингибиторов протеолиза – α₁-АТ и α₂-МГ. При формировании минимального фиброза печени обнаружены снижение содержания α₁-АТ и тенденция к увеличению содержания СРБ в/ч. Проведение детальных клинико-биохимических сопоставлений позволило установить диапазоны концентраций белков острой фазы, информативные для прогноза течения неонатальных гепатитов у детей первого года жизни (заявка на изобретение «Способ прогнозирования течения неонатальных гепатитов у детей первого года жизни». Приоритетная справка 2011 113792 от 08.04.11). Установлено, что определение уровня СРБ в/ч, α₁-АТ и α₂-МГ способствует раннему прогнозированию легкого, затяжного или тяжелого течения НГ у детей раннего возраста. Это позволило создавать индивидуальный график наблюдения и обследования пациентов с НГ, своевременно проводить коррекцию терапии и избежать неблагоприятного исхода заболевания у большинства детей [11]. В то же время исследование стандартных биохимических показателей цитолиза, холестерина, белоксинтетической функции печени выявило их широкий разброс, не позволяющий использование с прогностической целью. Только уровень билирубина был достоверно увеличен у пациентов с формированием фиброза печени по сравнению с таковым у выздоровевших пациентов и детей с хроническим течением заболевания (см. табл. 2).

Биохимическое обследование пациентов с НГ в динамике заболевания выявило постепенную нормализацию белков острой фазы, показателей цитолиза и холестерина к 1–2-м годам жизни в группе пациентов с выздоровле-

Таблица 2

Биохимические показатели при неонатальных гепатитах с различным исходом заболевания ($\bar{X} \pm m$)

Биохимические показатели	Значения биохимических показателей				Контроль ($n = 9$)
	выздоровление ($n = 29$)	хроническое течение ($n = 13$)	фиброз печени минимальный ($n = 9$)	фиброз печени выраженный ($n = 11$)	
<i>Белки острой фазы</i>					
СРБ в/ч, мг/л	0,4 ± 0,07	0,39 ± 0,08	0,56 ± 0,24	1,91 ± 0,58***	0,37 ± 0,1
α_1 -АТ, мг/дл	206,3 ± 7,3*	201,5 ± 13,5*	139,7 ± 20,4**	248,7 ± 14,5*	161,1 ± 5,4
α_2 -МГ, мг/дл	275,6 ± 13,8	290,8 ± 13,2*	266,3 ± 21,7	309,6 ± 21,9*	243,3 ± 4,2
Гаптоглобин, мг/дл	44,7 ± 6,4	95,9 ± 6,5	45,6 ± 17,6	75,9 ± 14,9	71,7 ± 11,3
<i>Стандартные биохимические показатели</i>					
АЛТ, ед/л	96,3 ± 15,2	77,8 ± 12,7	77,5 ± 12,3	140,3 ± 38,0	До 55,0
АСТ, ед/л	77,9 ± 11,6	62,9 ± 9,2	94,5 ± 14,2	179,2 ± 35,6	До 77,0
Билирубин общ., мкмоль/л	17,6 ± 3,4	4,9 ± 0,7	40,3 ± 9,4	110,9 ± 27,1**	До 20,5
Билирубин пр., мкмоль/л	7,3 ± 1,4		22,4 ± 3,0	85,6 ± 19,2**	До 8,5
ГГТП, ед/л	52,9 ± 10,5	26,1 ± 8,0	487,2 ± 92,1	166,7 ± 151,2	До 64
ЩФ, ед/л	594,3 ± 59,1	309,3 ± 79,4	463,0 ± 88,6	633,9 ± 171,9	До 500,0
Общий белок, г/л	60,2 ± 1,6	65,5 ± 2,2	56,5 ± 2,5	57,0 ± 2,3	48–76
Альбумин, г/л	34,7 ± 0,9	35,7 ± 1,3	32,7 ± 1,5	31,3 ± 1,8	34–56,8

Примечание. * – достоверно по сравнению с контролем ($p < 0,05$); ** – достоверно по сравнению с выздоровлением ($p < 0,05$).

нием и хроническим течением заболевания. При минимальном фиброзе печени обнаружено снижение уровня СРБ в/ч, α_1 -АТ при увеличении концентрации α_2 -МГ и нормальной концентрации гаптоглобина. Выраженный фиброз печени характеризовался нормальной концентрацией СРБ в/ч и α_2 -МГ при умеренном увеличении α_1 -АТ и снижении гаптоглобина.

Полученные данные свидетельствуют о важности расширения спектра биохимических исследований у пациентов с НГ, с включением в алгоритм обследования оценки напряженности острофазного ответа. В современной клинической лабораторной диагностике определение концентрации БОФ для характеристики выраженности воспаления находит все более широкое применение при заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы [6, 7, 12–14]. Полифункциональность белков острой фазы, их участие в различных механизмах патогенеза, включая регуляцию иммунных реакций, обуславливают интерес к их исследованию при различном характере патологического процесса. Прогнозирование течения и исхода НГ представляет особую сложность в связи с особенностями раннего детского возраста и сопряженной с этим многофакторностью воздействия на пато- и саногенез. Большинство обследованных нами больных поступали в НИИ детских инфекций в 1,5–3-месячном возрасте после завершения острой стадии заболевания и проведения этиопатогенетической и симптоматической терапии гепатита в отделениях патологии новорожденных. В этот период активность процесса была значительно меньшей, но заболевание приобретало прогрессирующий характер, что требовало разработки критериев прогноза его дальнейшего течения и дифференцированных подходов к терапии. Используемые нами

стандартные биохимические показатели, характеризующие состояние гепатобилиарной системы, нарушений белоксинтетической функции печени оказались для этой цели не информативны. Выявлена различная степень нарушений цитолиза и холестаза, отмечена тенденция к снижению концентрации альбумина. Определение других показателей нарушений синтетической функции гепатоцитов (фибриноген, протромбин в цитратной плазме) у детей раннего возраста вызывает трудности в связи с необходимостью дополнительного взятия крови. Определение холинэстеразы, позволяющей дифференцировать остроту поражения печени, оценивать формирование цирроза печени у взрослых пациентов, у детей осложняется возрастными физиологическими отличиями, в частности снижением его в период новорожденности и в первые 6 мес жизни, а также воздействием на активность фермента анемии, нефропатии, гипотрофии, часто диагностируемых при НГ.

Заключение. На основании проведенного исследования, включавшего определение показателей цитолиза, холестаза, белкового обмена и белков острой фазы воспаления в динамике неонатального гепатита, установлено, что дополнительное определение С-реактивного белка, α_2 -макроглобулина и α_1 -антитрипсина позволяет объективно оценить наличие пролонгированного воспалительного процесса в печени. Это способствует раннему прогнозу характера течения неонатального гепатита, своевременной коррекции терапии и улучшению исходов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Басараба Н.М. Врожденный гепатит: современные подходы к диагностике и пути профилактики. Перинатология и педиатрия. 2009; 4 (40): 79–83.
2. Bellomo-Brandao M.A., Porta G., Hessel G. Clinical and laboratory evaluation of 101 patients with intrahepatic neonatal cholestasis. Arg. Gastroenterol. 2008; 45 (2): 152–5.
3. Хронический гепатит. Под редакцией Серова В.В., Апросиной З.Г. М.: Медицина; 2004.
4. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Потапов А.С. и др. Особенности мониторинга фиброза и цирроза у детей с хроническими болезнями печени. Педиатрическая фармакология. 2009; 6 (2): 31–5.
5. Li Z.X., He Y., Wu J. et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in children with infant hepatitis syndrome. World J. Gastroenterol. 2006; 12 (44): 7155–60.
6. Волкова Е.В., Пак С.Г., Малов В.А., Умбетова К.Т. Динамика уровня белков острой фазы при вирусных поражениях печени. Терапевтический архив. 2000; 2: 21–4.
7. Каримов И.З., Шавловский М.М., Назаров П.Г. Изменение содержания С-реактивного белка и других белков острой фазы в крови больных вирусным гепатитом. Цитокины и воспаление. 2004; 3 (4): 42–6.
8. Долгов В.В., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков: Учебное пособие. М.; 1997.
9. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука; 2001.

10. Park S.H., Kim C.H., Kim D.J., Suk K.T., Park J.H., Cheong J.Y., Cho S.W., Hwang S.G., Lee Y.J., Cho M., Yang J.M., Park H.Y., Kim Y.B. Diagnostic value of multiple biomarker panel for prediction of significant fibrosis in chronic hepatitis C. Clin. Biochem. 2011; 44 (17–18): 1396–3999.
11. Горячева Л.Г., Алексеева Л.А., Ефремова Н.А., Рогозина Н.В., Бессонова Т.В. Прогноз течения неонатальных гепатитов у детей первого года жизни. Сборник научных трудов «Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей». СПб.; 2012; 2: 22–32.
12. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В. Диагностическое значение определения белков острой фазы в цереброспинальной жидкости детей с нейроинфекционными заболеваниями. Журнал инфектологии. 2010; 2 (2): 28–34.
13. Нехаев С.Г., Григорьев Ю.И. Роль некоторых белков острой фазы в развитии интоксикационного синдрома. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2009; 2: 38–42.
14. Титов В.Н. С-реактивный белок – тест нарушения «чистоты» межклеточной среды организма при накоплении «биологического мусора» большой молекулярной массы. Клиническая лабораторная диагностика. 2008; 6: 3–13.
5. Li Z.X., He Y., Wu J. et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in children with infant hepatitis syndrome. World J. Gastroenterol. 2006; 12 (44): 7155–60.
6. Volkova E.V., Pak S.G., Malov V.A., Umbetova K.T. Changes in the level of acute phase proteins in viral liver damage. Terapevticheskiy arkhiv. 2000; 2: 21–4 (in Russian).
7. Karimov I.Z., Shavlovskiy M.M., Nazarov P.G. Change in C-reactive protein and other acute phase proteins in the blood of patients with viral hepatitis. Tsitokiny i vospalenie. 2004; 3 (4): 42–6 (in Russian).
8. Dolgov V.V., Shevchenko O.P. Laboratory diagnosis of metabolic proteins. Moscow; 1997 (in Russian).
9. Nazarov P.G. Acute-phase reactants. SPb.: Nauka; 2001 (in Russian).
10. Park S.H., Kim C.H., Kim D.J., Suk K.T., Park J.H., Cheong J.Y., Cho S.W., Hwang S.G., Lee Y.J., Cho M., Yang J.M., Park H.Y., Kim Y.B. Diagnostic value of multiple biomarker panel for prediction of significant fibrosis in chronic hepatitis C. Clin. Biochem. 2011; 44 (17–18): 1396–3999.
11. Goryacheva L.G., Alekseeva L.A., Efremova N.A., Rogozina N.V., Bessonova T.V. Prognosis of neonatal hepatitis in infants. Sbornik nauchnykh trudov “Sovremennye podkhody k diagnostike, terapii i profilaktike infektsionnykh zabolevaniy u detey”. SPb.; 2012; 2: 22–32 (in Russian).
12. Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Bessonova T.V. Diagnostic value of determination acute phase proteins in the cerebrospinal fluid of children with neuroinfections diseases. Zhurnal Infektologii. 2010; 2 (2): 28–34 (in Russian).
13. Nekhaev S.G., Grigor'ev Yu.I. The role of some acute phase proteins in the development of intoxication syndrome. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova. 2009; 2: 38–42 (in Russian).
14. Titov V.N. C-reactive protein test violations of the “purity” of the intercellular environment of the body with the accumulation of “biological waste” high molecular weight. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2008; 6: 3–13 (in Russian).

Поступила 19.04.13

REFERENCES

1. Basaraba N.M. Congenital hepatitis: current approaches to diagnosis and ways of prevention. Perinatologiya i pediatriya. 2009; 4 (40): 79–83 (in Russian).
2. Bellomo-Brandao M.A., Porta G., Hessel G. Clinical and laboratory evaluation of 101 patients with intrahepatic neonatal cholestasis. Arg. Gastroenterol. 2008; 45 (2): 152–5.
3. Chronic hepatitis. Pod redaktsiyey Serova V.V., Aprosinoy Z.G. Moskva: Meditsina; 2004 (in Russian).
4. Surkov A.N., Smirnov I.E., Potapov A.S., Kucherenko A.G., Tumanova E.A. Monitoring features of fibrosis and cirrhosis in children with chronic liver disease. Pediatricheskaya farmakologiya. 2009; 6 (2): 31–5 (in Russian).

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 618.34-002+618.33-022]-02:618.396]-074

В.Ю. Титов¹, А.Н. Осипов¹, С.П. Балицкий², Р.И. Шалина²

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ХОРИОАМНИОНИТА И ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПО СОДЕРЖАНИЮ НИТРИТА И НЕТИОЛАТНЫХ НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЙ В ПЛАЗМЕ

¹Кафедра общей и медицинской биофизики и ²кафедра акушерства и гинекологии Российского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

Исследовали 33 беременные женщины с преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) с целью выбора оптимального критерия диагностики внутриутробного инфицирования. У всех пациенток в плазме крови отмечалось повышенное (от 0,5 до 2,5 мкмоль/л) суммарное содержание нитрита и нетиолатных нитрозосоединений, не содержащих железа ($\text{NO}_2^- + \text{RNO}$). У беременных в отсутствие внутриутробного инфицирования содержание нитрита и нетиолатных нитрозосоединений не превышало 0,1 мкмоль/л, как и у всех других испытуемых, не страдающих воспалительными заболеваниями. Антибактериальная и противовоспалительная терапия, применявшаяся у пациенток с ПИОВ, приводила к снижению содержания $\text{NO}_2^- + \text{RNO}$ до 0,1 мкмоль/л и ниже. Полученные результаты позволяют предположить, что содержание $\text{NO}_2^- + \text{RNO}$ в плазме является одним из чувствительных показателей наличия воспалительных, сопутствующих ПИОВ, процессов, превосходящих по чувствительности и специфичности такие показатели воспаления, как число лейкоцитов, СОЭ, содержание С-реактивного белка.

Ключевые слова: оксид азота, нитрит, нетиолатные нитрозосоединения, хориоамнионит, преждевременное излитие околоплодных вод

Для корреспонденции:

Титов Владимир Юрьевич, д-р биол. наук, вед. науч. сотр.
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
E-mail: vtitov43@yandex.ru