



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **41427** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61B 10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ В ТА С

1

2

(21) u200813851

(22) 02.12.2008

(24) 25.05.2009

(46) 25.05.2009, Бюл.№ 10, 2009 р.

(72) ДЕНИСОВА МАРГАРИТА ФЕДОРІВНА, UA,
ЧЕРНЕГА НАТАЛІЯ ВІКТОРІВНА, UA, ЦІПКУН
АНАТОЛІЙ ГРИГОРОВИЧ, UA, КАНІОВСЬКА ВА-
ЛЕНТИНА АНДРІЇВНА, UA

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПЕДІАТ-
РІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ",
UA

(57) Спосіб діагностики функції ендотелію у дітей з хронічними вірусними гепатитами В та С, який здійснюється шляхом дослідження порушень функції ендотелію, який **відрізняється** тим, що досліджують рівень концентрації тромбоксану в сироватці крові, який при неактивному ступені запалення в печінці дорівнює 372 ± 12 пг/мл; при мінімальному - 483 ± 12 пг/мл; при помірному - 546 ± 8 пг/мл; при високому - 720 ± 11 пг/мл; у здорових дітей - 280 ± 38 пг/мл.

Корисна модель відноситься до області медицини, а саме гастроентерології і може бути використана для діагностики дисфункції ендотелію при хронічних вірусних гепатитах В та С у дітей.

Хронічні вірусні гепатити (ХВГ) завжди першочергово супроводжуються порушеннями органної гемодинаміки: судинного тону, мікрогемоциркуляції, яке не лише впливає на стан хворої дитини, а й обумовлює перебіг, частоту ускладнень та подальше формування портальної гіпертензії та цирозу печінки. Тому об'єктивна діагностика та своєчасна корекція цих порушень позитивно впливає на клінічний перебіг, самопочуття хворого та може призупинити прогресування захворювання.

Серед традиційних способів діагностики дисфункції ендотелію найбільш широке розповсюдження в клінічній практиці є визначення порушення мікроциркуляції за допомогою капіляроскопії (пат. UA №67709), порушення ендотелію мікросудин з допомогою лазерного доплерівського флоуметра (пат. UA 46415 спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин у осіб похилого віку.)

Всі наведені способи дослідження ендотелію судин проведені у дорослих при серцево-судинній патології. Відомо, що клінічні прояви дисфункції ендотелію в основному залежать від концентрації медіаторів запалення в кров'яному руслі. Проте клінічні прояви у дитини в багатьох випадках періоди, стадії не відповідають дійсності перебігу хронічного вірусного гепатиту.

Це обумовлено, як правило, маніфестацією хронічного процесу. У дітей з ХВГ преvalюють

неактивні та малоактивні форми захворювання (46%), що співпадає з даними літератури (Учайкін В.Ф., Нісевич Н.І., 2003). Такому перебігу гепатиту відповідає досить слабо виражена клінічна симптоматика, що створює труднощі для діагностики хронічного вірусного ураження печінки у дітей.

Всі вище перераховані способи дослідження судин не передбачають вивчення взаємовідносин медіаторів запалення з органною судинною гемодинамікою печінки та визначення потенціалу їх пошкоджуючої активності на ендотелій, тому не можуть бути достатньо об'єктивними.

Найбільш близькими за технічною суттю є спосіб оцінки функціонального стану ендотелію у дітей за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії мікросудин з функціональною пробою 236 (пат UA №29339).

Зазначений спосіб достовірно виявляє порушення функції ендотелію (дисфункцію ендотелію), але не дозволяє виявити причину змін тону мікросудинної стінки, провести це дослідження у дітей раннього віку (до 5ти років) та визначити потенціал пошкодження гепатоцитів.

В основу способу покладено задачу дослідження рівня концентрації тромбоксану в сироватці крові, що дасть можливість з найбільшою точністю та об'єктивністю діагностувати функцію ендотелію і визначити та своєчасно призупинити формування цирозу печінки та зменшити інвалідизацію серед дитячого населення.

Поставлена задача способу діагностики функції ендотелію у дітей з хронічними вірусними гепатитами В та С вирішується шляхом дослідження

(13) **U**
(11) **41427**
(19) **UA**

порушень функції ендотелію, згідно корисної моделі досліджується рівень концентрації тромбосану в сироватці крові, який при неактивному ступені запалення в печінці дорівнював 372 ± 12 пг/мл;

при мінімальному	483 ± 12 пг/мл
при помірному	546 ± 8 пг/мл
при високому	720 ± 11 пг/мл
у здорових дітей	280 ± 38 пг/мл

Спосіб здійснюється наступним чином: нами було обстежено 128 хворих на хронічні вірусні гепатити В та С у віці 5-18 років. Серед них: у 70 хворих активність запального процесу була відсутньою, у 30 хворих - з мінімальною активністю, у 20 хворих помірна активність і у 15 - висока активність запального процесу.

Таблиця

Концентрація показника тромбосану в групах хворих дітей на ХВГ (пг/мл)

Фаза інфекційного процесу та його активність	Значення показника в групах дітей з ХВГ				Група контролю (n = 20)
	n	ХВГ В	n	ХВГ С	
Реплікація:					
- неактивна	24	$(372 \pm 12)^*$	10	$(470 \pm 40)^*$	
- мінімальна	11	$(483 \pm 12)^*$	6	$(425 \pm 68)^*$	
- помірна	8	$(546 \pm 8)^*$	7	$(453 \pm 25)^*$	
- висока	12	$(720 \pm 11)^*$	0	-	
					280±38
Інтеграція:					
- неактивна	16	$(320 \pm 11)^*$	20	$(457 \pm 48)^*$	
- мінімальна	6	$(450 \pm 24)^*$	7	$(513 \pm 12)^*$	
- помірна	4	$(497 \pm 13)^*$	4	$(526 \pm 7)^*$	
- висока	3	$(688 \pm 2)^*$	0	-	

Примітка: * - вірогідна різниця щодо групи контролю ($p < 0,05$)

Незалежно від етіології гепатиту найбільш характерним клінічним синдромом у всіх хворих був астеновегетативний (головний біль, порушення пам'яті, знижена працездатність, дратівливість, сонливість), фізіологічним підґрунтям якого є порушення функції ендотелію, що змінює тонус судин.

Дослідження концентрації тромбосану в плазмі крові показало (табл.), його підвищення в сироватці крові у всіх хворих з ХВГ в порівнянні із здоровими дітьми.

Закономірним є підвищення рівня тромбосану в залежності від ступеню активності запалення незалежно від фази захворювання ($p < 0,05$). При ХГ В в фазі реплікації спостерігалось підвищення концентрації тромбосану навіть при неактивній фазі захворювання в порівнянні зі збільшенням активності запалення. Аналогічна тенденція мала місце при інтеграційній фазі ХГ В. Таким чином, найбільші величини цього показника спостерігались при мінімальній і особливо помірній активності запального процесу, причому це стосується як пацієнтів з ХГ В у фазі реплікації, так і в фазі інтеграції.

На відміну від ХГ В у дітей з ХГ С в фазі реактивації встановлено підвищений рівень концентрації тромбосану, якій не мав залежності від активності запального процесу. Заслугує на увагу підвищення рівня тромбосану в порівнянні з групою здорових дітей, як при мінімальній активності патологічного процесу так і при неактивному ХГ С. Таким чином, у всіх обстежених дітей з ХГ С концентрація тромбосану в сироватці крові була підвищена у 2 рази. Одночасно аналіз показав, що в

фазі реактивації вміст тромбосану у дітей як з неактивним, так і з мінімальною, помірною активністю запального процесу в печінці був однаковий. Підвищення концентрації тромбосану сироватці крові виявлено у всіх (100%) хворих в порівнянні з групою контролю.

Порівнюючи результати дослідження вазорегулюючої активності ендотелію у хворих на ХГ В та ХГ С, встановлено, що вазоконстрикторний ефект за рахунок підвищеного рівня тромбосану не залежить від типу вірусу гепатита, а має залежність від активності запального процесу.

Корисна модель підтверджується наступними прикладами.

Приклад 1. Хвора Таня Г., 10 років, поступила у відділення хвороб печінки та органів травлення ДУ «ШАГ АМНУ» у 2007 році зі скаргами на слабкість, млявість, знижений апетит, часті головні болі, іктеричність склер.

В пренатальному анамнезі був діагностований ентероколіт, дизбіоз, з приводу чого проводилась масивна інфузійна терапія. В 2005 році під час профілактичного обстеження було виявлено ізольоване підвищення АлАТ до 580д/л. і лише через 2 роки, коли погіршився загальний стан дитини, з'явилась іктеричність склер.

При обстеженні стан дитини розцінювався як відносно задовільний. Склери злегка іктеричні. Шкіра чиста, звичайного кольору. Маса тіла відповідала віковим показникам. Печінка правою долею виступала з підребер'я на 2,0 см, селезінка не збільшена. Малі печінкові ознаки (пальмарна еритема, телеангіктазії) були відсутні.

Аналізуючи результат дослідження ми спосте-

рігали вазоконстрикторний ефект за рахунок підвищення концентрації тромбосану (540пг/мл), що викликало судинні порушення, розвиток гіпоксії та дисбаланс між ділататорними, тромbogenними і атромbogenними факторами росту судин.

Таким чином, результати клініко-лабораторного обстеження свідчили про те, що у дитини має місце хронічний вірусний гепатит В, фаза реплікації помірна, активність запального процесу. Обстеження функції ендотелію показало наявність порушення функції ендотелію вираженої вазоконстрикторної дії тромбосану тяжкого ступеня, тоді як інструментальні методи обстеження фіксували незначну ендотеліальну дисфункцію. Враховуючи наявність ендотеліальної дисфункції тяжкого ступеня, до складу етіотропної терапії дитини з ХГ В був включений лікарський засіб, спрямований на відновлення функції ендотелію (зниження концентрації тромбосану в крові) - «Кратал» протягом 4 тижнів. Повторне обстеження дівчинки через 3 місяці підтвердило ефективність терапії (зниження в 3 рази вірусної напруги в плазмі крові, нормалізація рівня АлТ і АсТ, білірубін, зменшення в 1,5 рази концентрації тромбосану) та нормалізації тону магістральних судин середнього калібру.

Приклад 2 Владислав, 13 років поступив у відділення хвороб печінки та органів травлення ДУ «ШАГ АМНУ» в 2007 році зі скаргами на знижену працездатність, знижений апетит, періодичні головні болі.

З анамнезу відомо, що у 2005 році дитину госпіталізували на обстеження до обласної лікарні у зв'язку з частими загостреннями хронічного обструктивного бронхіту, де вперше виявили підвищення рівня трансаміназ (АлАТ - 132 од/л, АсАТ - 112 од/л) та наявність вірусу С в крові на підставі чого був поставлений діагноз хронічного вірусного гепатиту С. Перинатальний анамнез не обтяжений. Епізодів та контактів з хворими на гострий вірусний гепатит не зафіксовано.

Аналізуючи результати дослідження ми реєструємо вазоконстрикторний ефект мікросудин (концентрація тромбосану становила 410пг/мл), що викликає порушення трофіки тканин, обміну речовин та розвиток гіпоксії. Таким чином, результати

клініко-лабораторного обстеження свідчили про те, що у хлопчика має місце хронічний вірусний гепатит С, латентна фаза, неактивна ступінь запального процесу. Обстеження функції ендотелію показало наявність порушення реактивності стінки судин, а також дало змогу зробити припущення, що формування хронічного перебігу вірусного гепатиту С обумовлено порушеннями в системі ейкозаноїдів (тромбосану).

Враховуючи наявність змін функції ендотелію по рівню концентрації тромбосану в сироватці крові до складу базисної терапії був включений «Кратал», який спрямований на відновлення функції ендотелію шляхом зниження концентрації тромбосану в сироватці крові протягом 4 тижнів. Повторне обстеження дитини через 3 місяці підтвердило адекватність проведеної терапії (зниження концентрації тромбосану в плазмі крові до нормативних значень у здорових дітей).

Таким чином, у дітей з ХГ В та ХТ С реєструється порушення ендотеліальної функції судин. Ці порушення спостерігаються як в фазу активації так і в фазу інтеграції інфекційного процесу в печінці і прогресують відповідно до перебігу хвороби. ХГ В та ХГ С притаманні істотні зрушення в системі ейкозаноїдів, глибина яких залежить від важкості патологічного процесу в печінці, наявності та вираженості судинних порушень: (значне зростання концентрації простаноїдів з вазоконстрикторним та агрегатним ефектом підвищення тромбосану в 2,5 рази в сироватці крові). Виявлення у дітей з хронічними вірусними гепатитами високого відсотку дисфункції ендотелію свідчить про системні та значні порушення функціонального стану судин при даній патології.

Тому обстеження хворих на хронічний вірусний гепатит В чи С, яке включає визначення концентрації тромбосану в плазмі крові, дозволяє своєчасно виявити порушення важливих функцій ендотелію, що посилюють важкість перебігу хронічного вірусного гепатиту В та С та є фактором високого серцево-судинного ризику, має об'єктивну оцінку перебігу захворювання, що обґрунтовує призначення адекватної терапії, як в умовах стаціонарного лікування, так і амбулаторно.