

Л.С. Калагина<sup>1</sup>, Ч.С. Павлов<sup>2</sup>, Ю.А. Фомин<sup>3</sup>

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ ПРИ ЛЕГКОЙ ФОРМЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Нижегородская медицинская академия» МЗ РФ, <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, РФ

Целью изучения были функциональная активность поджелудочной железы (ПЖ) у детей при легкой форме вирусного гепатита А (ВГА) и характер ее влияния на клинические и лабораторные проявления болезни. Результаты работы основываются на обследовании 119 детей в возрасте от 3 до 15 лет. В 1-ю группу вошли 104 ребенка, больных легкой формой ВГА, у которых имела место пищевая аллергия (ПА) (69 детей – 66,3%), отягощенность аллергологического анамнеза (17 детей – 16,3%) и их отсутствие (18 детей – 17,3%). 2-ю группу – группу сравнения составили 15 здоровых детей аналогичного возраста. У подавляющего большинства больных легкой формой ВГА с ПА (87%) и отягощенным аллергологическим анамнезом (82,3%) по сравнению с больными без ПА и отягощенности аллергологического анамнеза (33,3%), а также со здоровыми детьми (33,3%), имело место значительное повышение значений трипсина в сыворотке крови. Это позволило детей с ПА и с отягощенным аллергологическим анамнезом при легкой форме ВГА рассматривать как группу риска по сочетанной патологии печени и ПЖ (гепатопанкреатиты). Установлена прямая взаимосвязь значений трипсина сыворотки крови у детей с клиническими и лабораторными проявлениями легкой формы ВГА, что проявлялось в замедлении их выздоровления. Рекомендовано легкую форму ВГА у детей с ПА и отягощенным аллергологическим анамнезом лечить как сочетанную патологию – гепатопанкреатиты, а их диспансерное наблюдение врачом-инфекционистом проводить совместно с врачом-гастроэнтерологом, что обеспечит раннее выявление затяжного и хронического панкреатита у данной категории детей.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит А, дети, пищевая аллергия, трипсин сыворотки крови.

**Цит.:** Л.С. Калагина, Ч.С. Павлов, Ю.А. Фомин. Функциональная активность поджелудочной железы у детей при легкой форме вирусного гепатита А. Педиатрия. 2016; 95 (6): 40–43.

L.S. Kalagina<sup>1</sup>, C.S. Pavlov<sup>2</sup>, Y.A. Fomin<sup>3</sup>

## PANCREAS FUNCTIONAL ACTIVITY IN CHILDREN WITH MILD FORMS OF VIRAL HEPATITIS A

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod Medical Academy; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, <sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia

Objective of the research was pancreas (P) functional activity in children with mild form of viral hepatitis A (VHA) and its influence on the clinical and laboratory disease manifestations. The results are based on a survey of 119 children aged from 3 to 15 years. The 1<sup>st</sup> group included 104 children with mild form of VHA, that also had food allergy (FA) (69 children – 66,3%), aggravated allergic history (17 children – 16,3%) and without this pathologies (18 children – 17,3%). The 2<sup>nd</sup> group (control) included 15 healthy children of similar age. The vast majority of patients with mild VHA and FA (87%) and with aggravated allergic history (82,3%) compared with patients without FA and allergic history (33,3%), as well as with healthy children (33,3%), had significantly increased of

### Контактная информация:

Калагина Людмила Сергеевна – д.м.н., проф.  
каф. детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО  
«Нижегородская медицинская академия» МЗ РФ  
Адрес: Россия, 603005, г. Нижний Новгород,  
пл. Минина и Пожарского, 10/1  
Тел.: (905) 011-71-20, E-mail: kalaginal@mail.ru  
Статья поступила 6.04.16,  
принята к печати 8.09.16.

### Contact Information:

Kalagina Lyudmila Sergeevna – MD., prof.  
of Pediatric Infectious Diseases Department,  
Nizhny Novgorod Medical Academy  
Address: Russia, 603005, Nizhny Novgorod,  
Minin and Pozharsky Square, 10/1  
Tel.: (905) 011-71-20, E-mail: kalaginal@mail.ru  
Received on Apr. 6, 2016,  
submitted for publication on Sep. 8, 2016.

serum trypsin level. That allows to consider children with FA and allergic history and with mild VHA as a risk group for the combined pathology of liver and pancreas (hepatopancreatitis). The study revealed a direct correlation between serum trypsin levels in children with clinical and laboratory manifestations of VHA mild form, which slowed their recovery. Authors recommend to treat mild VHA in children with FA and allergic history as a combined pathology – hepatopancreatitis, and to perform their dispensary observation by both infectiologist and gastroenterologist, which will provide early detection of protracted and chronic pancreatitis in this category of children.

**Keywords:** viral hepatitis A, children, food allergy, serum trypsin.

**Quote:** L.S. Kalagina, C.S. Pavlov, Y.A. Fomin. Pancreas functional activity in children with mild forms of viral hepatitis A. *Pediatrics*. 2016; 95 (6): 40–43.

Вирусный гепатит А (ВГА) – инфекция, до настоящего времени не входящая в перечень заболеваний, против которых в Российской Федерации по календарю прививок проводится вакцинация населения. В последние два десятилетия он характеризуется нарастанием тяжести и увеличением частоты затяжного течения [1]. Одной из причин современных особенностей ВГА может быть изменение функциональной активности поджелудочной железы (ПЖ). Вовлечение ПЖ в патологический процесс при ВГА по общеизвестным клиническим и лабораторным данным отмечается при тяжелой форме болезни, реже при среднетяжелой форме заболевания. Диагностика функциональной активности и патологии ПЖ остается актуальной и сложной проблемой, так как стандартно доступные лабораторные тесты (амилаза мочи, амилаза и липаза крови) во многих случаях не позволяют их констатировать. Оптимальным маркером для выявления функциональной активности и патологии ПЖ является трипсин, ибо он специфичен для этого органа. В настоящее время диагностика функциональной активности органов пищеварительной системы, их патологии по серологическим тестам является информативной [2, 3]. Особую значимость она имеет при инфекционных заболеваниях.

Трипсину – одному из главных ферментов ПЖ – отводится роль стартера всей энтеропротеазной системы, изменяющей реологические свойства и свертывающую систему крови [4]. В литературе сообщается об ускорении процессов перекисного окисления липидов под влиянием трипсина, которое объясняется его протеолитическим эффектом [5]. Активации протеолитических ферментов отводится существенная роль в патогенезе желудочно-кишечных заболеваний [6]. Особо следует отметить данные литературы об активации ротавируса [7] и вируса гриппа [8] при воздействии на них трипсином.

Цель исследования: изучить функциональную активность ПЖ у детей при легкой форме ВГА и охарактеризовать ее влияние на клинические и лабораторные проявления болезни.

#### Материалы и методы исследования

Результаты работы основываются на обследовании 119 детей в возрасте от 3 до 15 лет, которое было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ниж ГМА». Около половины из них (48,7%) были девочки.

В 1-ю группу вошли 104 ребенка, больных легкой формой ВГА. Из них более половины – 69 детей (66,3%) имели пищевую аллергию (ПА), по поводу которой они до ВГА наблюдались и лечились у аллерголога. Во всех случаях отмечалась полисенсibilизация одновременно к двум и более пищевым продуктам. Преобладающей клинической формой была крапивница (81,2%), реже – атопический дерматит (17,7%) и бронхиальная астма, сочетающаяся с крапивницей (1,1%). Отягощенность аллергологического анамнеза (аллергические заболевания у ближайших родственников и реакции на введение докорма и/или прикорма) была выявлена у 17 детей (16,3%) при поступлении на лечение в стационар. У 18 детей (17,3%) аллергические заболевания и отягощенность аллергологического анамнеза не имели места. 2-ю группу – группу сравнения составили 15 здоровых детей. Наблюдаемые группы детей были идентичны по возрасту и полу.

Диагноз ВГА ставили по стандарту, который, кроме выявления анамнестических данных и физического обследования ребенка, предусматривает лабораторные исследования: клинические и биохимические; иммуноферментный анализ (ИФА) на маркеры вирусных гепатитов с тест-системами. В работе для определения маркеров вирусных гепатитов были использованы наборы фирмы «Диагностические системы» (Нижний Новгород). Этиология заболевания во всех случаях была подтверждена обнаружением в сыворотке крови специфических антител к возбудителю ВГА (анти-HAV IgM).

Все больные ВГА получали терапию, выписывались из стационара и находились на диспансерном наблюдении (6 месяцев после выписки из стационара) в соответствии со стандартом.

После получения информированного согласия родителей дополнительно у всех детей в сыворотке крови определяли значения утреннего трипсина. Данные исследования проводили в радиоизотопной лаборатории Нижегородской областной больницы по методу L. Wide (бумажный радиоиммуносorbентный тест – БРИСТ) с использованием стандартных наборов GASK фирмы ORIS IN-DUSTRIE (Франция). У больных определение трипсина в сыворотке крови проводили на 1-й неделе поступления ребенка в стационар – 2-я неделя болезни.

В интерпретации полученных результатов исследования у наблюдаемых групп детей использовали методы статистического анализа, интегрированные в пакет программы «Statistika 6.0»: анализ дискри-

минантных 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 значений трипсина сыворотки крови у больных с клиническими и лабораторными проявлениями ВГА устанавливали при проведении корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Нами было установлено, что среднее значение трипсина сыворотки крови у больных ВГА (254,14 нг/мл) существенно превышало норму (35,59 нг/мл) ( $p=0,001561$ ). Повышение значений трипсина сыворотки крови имело место у  $2/3$  больных ВГА (76,9%), т.е. более чем в 2 раза чаще, чем в группе сравнения (33,3%): ОР=2,3; АР=43,6%;  $p=0,001$ .

Статистически значимые различия с нормой (35,59 нг/мл) имели средние значения трипсина сыворотки крови лишь у больных с ПА (288,2 нг/мл) и с отягощенным аллергологическим анамнезом (240,31 нг/мл) (соответственно  $p=0,000940$  и  $0,019639$ ). У больных без ПА и отягощенности аллергологического анамнеза среднее значение трипсина в сыворотке крови (145,33 нг/мл) превышало норму (35,59 нг/мл) без статистически значимых различий с ней ( $p=0,249601$ ) (см. рисунок).

Необходимо отметить, что повышенные значения трипсина в сыворотке крови отмечались у подавляющего большинства больных с ПА (87%) и с отягощенным аллергологическим анамнезом (82,3%), а у больных без ПА и отягощенности аллергологического анамнеза они регистрировались с той же частотой (33,3%), что и в группе сравнения (33,3%) (ОР=1; АР=0,0%;  $p > 0,05$ ). Таким образом, больные с ПА и с отягощенным аллергологическим анамнезом, имея в большинстве случаев повышенные значения трипсина в сыворотке крови и не отличаясь между собой (ОР=1,1; АР=4,7%;  $p > 0,05$ ), существенно отличались как от группы сравнения – здоровых, так и от больных без ПА и отягощенности аллергологического анамнеза (ОР=2,5–2,6; АР=49–52,7%;  $p=0,006–0,0000$ ).

Полученные данные не позволили нам легкую форму ВГА рассматривать как фактор риска вовлечения в патологический процесс ПЖ у детей без ПА и отягощенности аллергологического анамнеза. В то же время дети с ПА и с отягощенным аллергологическим анамнезом составили группу, в которой большинство при легкой форме ВГА имели высокую функциональную активность ПЖ. Это, во-первых, не исключало

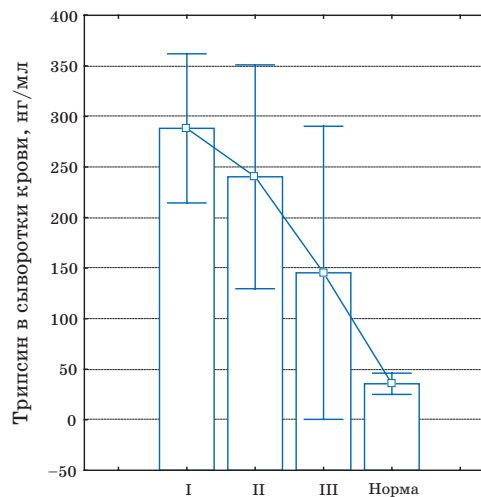


Рисунок. Некоторые интервальные и точечные характеристики значений трипсина сыворотки крови у детей, больных легкой формой ВГА с ПА, с отягощенным аллергологическим анамнезом, без ПА и отягощенности аллергологического анамнеза и у детей группы сравнения. 1 – ВГА+ПА, 2 – ВГА+отягощенный аллергологический анамнез, 3 – ВГА без ПА и отягощенности аллергологического анамнеза, 4 – группа сравнения (норма).

у данной категории больных предшествующее ВГА поражение ПЖ, что согласуется с данными литературы о вовлечении в патологический процесс ПЖ при аллергическом воспалении [9]. Во-вторых, это позволило нам желтушные формы ВГА, при легкой форме болезни рассматривать как фактор риска вовлечения или, вероятно, обострения воспалительного процесса в ПЖ у детей с ПА и с отягощенным аллергологическим анамнезом. Примечательно, что каждый 3-й ребенок с ПА (34,8%) при заболевании ВГА, поступая на лечение в стационар, имел ее клинические обострения – высыпания на коже.

В литературе отмечают два основных патологических варианта формирования воспалительного процесса в ПЖ при патологии печени. Первый вариант подразумевает соответствие выраженности активности патологического процесса в печени и в ПЖ [10]. Второй вариант формирования воспалительного процесса в ПЖ является «функциональным» следствием изменения дуоденального содержимого, связанного, в т.ч., с отсутствием поступления желчи в двенадцатиперстную кишку, а также с воспалительными заболеваниями двенадцатиперстной кишки [11].

Необходимо отметить, что в период основных клинических проявлений при легкой форме ВГА лишь в единичных случаях у больных с ПА (3,8%) регистрировались значения амилазы сыворотки крови, превышающие норму, что свидетельствовало об их незначительной значимости в диагностике повышенной функциональной активности ПЖ у этих детей.

Нами констатирована положительная (прямая) статистически значимая корреляция – взаимосвязь значений трипсина сыворотки крови у больных ВГА с клиническими и лабораторными проявлениями заболевания. Прямая связь

значений трипсина в сыворотке крови у больных ВГА была установлена со значениями аланинаминотрансферазы ( $rs=0,50$ ;  $p=0,0001$ ) и с клиническими проявлениями болезни: сроками нормализации температуры тела и самочувствия ребенка ( $rs=0,52$ ;  $p=0,04$ ), окраски кала и мочи ( $rs=0,61$ ;  $p=0,01$ ).

### Заключение

Согласно полученным данным, у большинства больных ВГА с ПА и с отягощенным аллергологическим анамнезом легкая форма заболевания сопровождалась повышенной функциональной активностью ПЖ. Это позволило детям с ПА и с отягощенным аллергологическим анамнезом рассматривать как группу риска по сочетанной патологии печени и ПЖ (гепатопанкреатиты) при желтушных формах ВГА при легкой форме болезни.

Отмечено неблагоприятное влияние повышенных значений трипсина сыворотки крови на клинические и лабораторные проявления легкой

желтушной формы ВГА у детей, что сопровождалось удлинением сроков их выздоровления.

Согласно вышеизложенным данным, желтушные формы ВГА у детей с ПА и с отягощенным аллергологическим анамнезом (легкая форма болезни), во-первых, необходимо лечить как сочетанную патологию – гепатопанкреатиты. Во-вторых, диспансерное наблюдение и реабилитацию детей с ПА и с отягощенным аллергологическим анамнезом, перенесших желтушные формы ВГА (легкая форма болезни), врачу-инфекционисту следует проводить совместно с врачом-гастроэнтерологом. Это обеспечит повышение эффективности терапии желтушных форм ВГА и своевременное выявление формирования затяжного и хронического панкреатита у детей с ПА и с отягощенным аллергологическим анамнезом, перенесших это заболевание, что положительно повлияет на увеличение доли здоровых детей.

**Конфликт интересов:** исследование выполнено при финансовой поддержке ГБОУ ВПО «НиЖГМА».

### Литература

1. Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ФГОУ «ВУНМИЦ Росздзрва», 2007: 349.
2. Маев И.В., Мельникова Е.В., Крюкова Т.В. и др. Новые методы серологической и эндоскопической диагностики хронического атрофического гастрита и раннего рака желудка. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009; 6: 30–34.
3. 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; 223 (1): 35–44.
4. Вискунов В.Г., Фещенко А.М., Проценко С.И. и др. Применение сандостатина при панкреонекрозе (Экспериментальное исследование). *Анналы хирургической гепатологии.* 2007; 12 (2): 52–56.
5. Насыров Х.М., Кондратенко Р.М. К прооксидантному действию медиаторов воспаления. *Патофизиология и экспериментальная терапия.* 1992; 3: 12–14.
6. Акбашева О.Е., Бурковская В.А., Деханд А.Е. и др. Активность трипсиноподобных протеиназ и деградация коллагена слизистой оболочки кишечника при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010; 20 (2): 31–38.
7. Окулова О.Н., Мищенко В.А., Пономарев А.П. Культивирование ротавируса крупного рогатого скота в перевиваемых культурах клеток в щелочных условиях. *Вопросы вирусологии.* 2008; 1: 44–45.
8. Журнов О.П., Манькин А.А. pH-зависимые перестройки в структуре вируса гриппа А. *Вопросы вирусологии.* 2014; 3: 41–46.
9. Dixon G, Nolan J, Mc. Clenaghan NH, et al. Arachidonic acid, palmitic acid and glucose are important for the modulation of clonal pancreatic beta-cell insulin secretion, growth and functional integrity. *Clin. Sci.* 2004; 106 (2): 191–199.
10. 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; 21 (2): 183–187.
11. Baez JC, Hamilton MJ, Bellizzi A, et al. Gastric involvement in autoimmune pancreatitis: MDCT and histopathologic features. *JOP.* 2010; 11 (6): 610–613.