

ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСПЕПТИДАЗА ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МАРКЕР ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Наврузова Ш. И¹, Ниёзова Д.Ш²

Бухарский государственный медицинский
институт имени Абу Али ибн Сино.

Бухара, Узбекистан.

e-mail: navruzova.shakar@bsmi.uz ¹.,

niyozova.durdona@bsmi.uz²

Резюме, В современном мире остаются актуальными поиск и изучение новых биологических маркеров, способствующих ранней диагностике холестатического синдрома у детей, которые могут служить лабораторным инструментом оценки эффективности терапии, прогностическим маркером возможных неблагоприятных клинических исходов и значимым критерием стратификации риска. В данном обзоре изложены результаты научного исследования гамма- глутамилтранспептидазы при холестазе у детей.

Установлена, пороговая концентрация ГГТП >148,7 ед/л, свидетельствует о высоком риске развития ХС у детей.

Ключевые слова: гамма- глутамилтранспептидаза, холестаз, дети.

Актуальность

В последнее время интерес исследователей привлекает давно известный в клинической медицине фермент гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), повышение которого в крови связывают с воспалительными заболеваниями печени. Наряду с аланинаминотрансферазой и аспартатаминотрансферазой, ГГТП признана бесспорным маркером гепатобилиарных. Активный центр гамма-глутамил транспептидазы [6] нарушается [2,5]. Однако ГГТП не является специфичной для печени, а экспрессируется практически во всех клетках, преимущественно обладающих высокой секреторной и абсорбирующей

способно стью: эпителиальных клетках, выстилающих желч ные пути, печеночные каналцы, проксимальные каналцы нефрона, в панкреатических экзокрин ных клетках и выводных протоках, в ворсинчатых клетках тонкой кишки [1]. Со времени получения в чистом виде из почки овцы в 1950 г. ГГТП, выделенная из разных источ ников – от микроорганизмов до млекопитающих, включая кровь и органы человека, достаточно под робно изучена, что позволило поновому взглянуть на роль этого фермента в метаболизме, патогенезе ряда заболеваний и использовании его в энзимо диагностике [3].

ГГТП участвует в регуляции пути экстраклеточной сигналируемой киназы (ERK) и белка p38 пути митогенактивируемой протеинкиназы (MAPK), а также включена в регуляцию синтеза цитокинов, альфаTNF, альфа и бетаинтерферонов [4,8].

Известно, что холестатический синдром характеризует гамма глутамилтранспептидаза -ферменты расположенные в мембране гепатоцита преимущественно вблизи билиарного полюса, а также в клетках желчных протоков. ГГТП является наиболее ранним и высокочувствительным тестом-маркером синдрома холестаза. Он содержится в гепатоцитах в цитоплазме и связана с мембранами микросом, поэтому повышение ГГТП в сыворотке крови свидетельствует о цитолизе. Следовательно, по активности ГГТП в пуповинной крови можно прогнозировать развитие желтухи в период новорожденности [1,7].

Врожденные холестатические болезни у детей раннего возраста, особенно в первые три месяца жизни, фенотипически схожи как между собой, так и с вторичными проявлениями нарушений функций печени вследствие недоношенности, асфиксии или сепсиса: клинические признаки неонатального холестаза могут быть идентичными (гипохоличный стул, темная моча, желтуха, гипогликемия). Некоторые формы неонатального холестаза могут быть идентифицированы биохимически и генетически, или с помощью методов визуализации [8].

Цель исследования: изучить активность ГГТП у новорожденных и детей грудного возраста с желтушным синдромом.

Материалы и методы: С целью прогнозирования исхода затяжной желтухи у новорожденных нами было проведено катamnестическое наблюдение детей группы исследования в течении первых 3 лет жизни. Обследованы 35 детей раннего возраста (2-сравнительная группа), госпитализированных по поводу синдрома холестаза в БОДМПМЦ. Для сравнительного анализа были отобраны 30 здоровые дети раннего возраста (2-контрольная группа), обратившиеся в консультативную поликлинику БОДМПМЦ.

Исключены были вирусные и аутоиммунный гепатиты (титр АМА антител $<1:40$, ANA антитела – отрицательно) у отобранных для исследования детей. Проводили сравнительную оценку изученных биохимических параметров крови у детей раннего возраста с «затяжной желтухой» в анамнезе. Изучение ГГТП в крови проводились в лаборатории ООО «Стандарт диагностика» г.Бухары. Анализы крови взяты на 14-й день жизни новорожденных с затяжной желтухой и в момент осмотра детей раннего возраста. Всем детям проводился биохимический анализ крови с определением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина и его фракций. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов вариационной статистики. Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием метода Пирсона (r). Линейный корреляционный анализ позволяет установить прямые связи между показателями крови по их абсолютным значениям. Критерии связи оценивали по шкале Чеддока.

Результаты исследования и их обсуждения. Результаты изучения биохимических и иммунологических показателей у новорожденных и в динамике у детей раннего возраста, перенесших затяжную желтуху, показали

снижение АСТ у новорожденных с затяжной желтухой в 1,5 раза против контроля ($27,8 \pm 7,7$ ед/л и $42,1 \pm 5,7$ ед/л, соответственно), повышение уровня общего билирубина в 2,37 раза против контроля- $28,1 \pm 5,81$ ммоль/л, ЩФ у новорожденных основной группы в 1,7 раза против контроля ($p < 0,005$), рис.1.

Рисунок 1. Биохимические показатели у новорожденных с затяжной желтухой

Хотя у новорожденных с затяжной желтухой уровни ГГТП и ЩФ были в пределах референсных значений, выявили достоверное повышение ЩФ до $181,3 \pm 22,8$ ед/л против контроля- $108,1 \pm 6,8$ ед/л, $p < 0,005$. У новорожденных детей при затяжной желтухе отмечается гипербилирубинемия на фоне снижения АСТ в 1,5 раза и повышения уровня ЩФ в 1,7 раза, что прогнозирует риск развития ХС у детей. Установлено статистически значимое повышение уровня печеночных аминотрансфераз и общего билирубина против контроля: АЛТ-в 6,0 раза, АСТ-в 7,6 раза, общий билирубин-в 11,0 раза, $p < 0,005$. Сравнительная оценка биохимических параметров крови у детей раннего возраста с диагнозом «затяжная желтуха» в анамнезе показала повышение печеночных трансаминаз и общего билирубина против данных группы контроля, рис.2.

Рисунок 2. Биохимические параметры крови у детей раннего возраста с затяжной желтухой

У детей раннего возраста с затяжной желтухой установлено 10-ти кратное повышение АСТ против контроля: - $208,0 \pm 52,3$ ед/л и $27,5 \pm 8,9$ ед/л, соответственно. Полученный результат подтверждает явление холестаза у детей раннего возраста. Анализ маркеров повреждения печени для дифференциальной

диагностики генеза ХС показал повышение уровня ГГТП до $154,7 \pm 18,9$ у детей раннего возраста с ХС против контроля- $13,9 \pm 2,4$ ед/л, ($P < 0,01$), рис.3.

Рисунок 3. Биохимические показатели детей раннего возраста с синдромом холестаза

В исследовании в пользу ХС, было установлено 10-ти кратное повышение уровня ГГТП у детей раннего возраста против показателей контрольной группы соответствующего возраста, повышение уровня ЩФ против контрольных значений до $352,6 \pm 53$ ед/л против контроля- $185,1 \pm 5,8$ ед/л, рис.3. Следовательно, полученные данные показывают активный выброс ГГТП в сыворотке крови при ХС у детей раннего возраста, что показывает риск развития холангита и хронического гепатита уже в раннем возрасте детей.

Таким образом, ХС у детей протекает на фоне гипербилирубинемии с дисбалансом синтеза индикаторов обмена билирубина, повышения уровня ЩФ в 1,9 раза, ГГТП - в 11,2 раза, что прогнозирует риск перехода ХС в хронический гепатит. При этом также изучение уровня ГГТП имеется возможность проведения дифференциальной диагностики внепеченочного ХС от внутрипеченочного, что важна для точной постановки диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациентов данной категории.

Заключено. На основании полученных результатов исследования установлено, эффективными индикаторами прогноза ХС у детей при затяжной желтухе являются ГГТП и ЩФ. При этом их пороговая концентрация: -ГГТП $>148,7$ ед/л; -ЩФ $>181,3$ ед/л свидетельствует о высоком риске развития ХС у детей.

Список литературы:

1. Громова, О.А., Пивень, В.В. Ферменты печени как маркеры патологических состояний у новорождённых. – Медицинский академический журнал. – 2022. – Т. 22, №3. – С. 45–52.

2. Лебедев, В.П. Желтухи у новорождённых: современные подходы к диагностике и лечению. – Педиатрия. – 2019. – Т. 98, №5. – С. 85–91.
3. Малышева, Л.А. Клиническое значение определения активности ГГТП у новорождённых с желтухой. – Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16, №6. – С. 29–34.
4. Неонатология: национальное руководство / Под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 864 с.
5. Beath, S.V. Neonatal cholestasis and role of liver enzymes including GGT. *Seminars in Neonatology*. – 2020. – Vol. 25(4). – P. 198–205.
6. Hartley, J.L., Davenport, M., Kelly, D.A. Biliary atresia and other cholestatic disorders in infancy. *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396(10261). – P. 1163–1176.
7. Sokal, E.M., et al. Gamma-glutamyl transpeptidase in the diagnosis of neonatal cholestasis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2019. – Vol. 68(2). – P. 236–243.
8. Suchy, F.J., Sokol, R.J., Balistreri, W.F. *Liver Disease in Children*. – 5th ed. – Cambridge University Press, 2021. – 1100 p.