

3. Baseline electrolyte abnormalities would be related to poor prognosis in hospitalized coronavirus disease 2019 patients / M.E. Tezcan [et al.] // New Microbes New Infect. – 2020. – Vol. 37. – P. 100753. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100753.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ У ДЕТЕЙ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Девина Е.А., Драчан В.А.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Цирроз печени – хроническое заболевание, характеризующееся нарушением строения печени в результате некроза и уменьшения массы функционирующих гепатоцитов, развитием соединительной ткани и узлов регенерации. Этиологическими факторами формирования цирроза у детей являются атрезия желчных протоков, заболевания печени аутоиммунного и сосудистого генеза, наследственные болезни обмена веществ, гепатотропные вирусы (HSV 1/2 типа, цитомегаловирусы (ЦМВ), энтеровирусы) [5]. Циррозы печени у детей являются достаточно редкой, но тяжело протекающей патологией, сопровождающиеся желтухой, портальной гипертензией, асцитом, гепатоспленомегалией [3]. Трансплантация печени является единственным способом лечения при прогрессировании цирроза.

Цель: оценить биохимические показатели крови у детей с циррозом печени, до и после трансплантации, с целью контроля динамики восстановления детского организма.

Материалы и методы. Исследовали сыворотку крови детей (средний возраст 4,7 лет), находившихся на лечении в ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии» с диагнозом цирроз печени. С помощью анализатора Architect c8000 определяли содержание С-реактивного, общего белка, альбумина, билирубина, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГТТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) за день до трансплантации, на следующий день и через 3 месяца после трансплантации. Статистическую обработку проводили непараметрическими методами. Данные представлены как медиана и интерквартильные размахи, $n=7$. Различия считали значимыми при $p<0,05$. Контроль – возрастные референтные значения.

Результаты и их обсуждение. Согласно литературным данным, одной из основных причин формирования цирроза печени у детей является ЦМВ инфекция. Среди обследуемых нами пациентов у 71,5 % цирроз печени явился исходом атрезии желчевыводящих путей, у 28,6 % – ЦМВ инфекции и гигантоклеточного гепатита. Полагают, что причиной атрезии (обструкции) желчевыводящих путей является генетический дефект в одном из генов (CFC1, FOXA2) [1]. Ген CFC1 кодирует один из эпидермальных факторов роста. Кроме того, совсем недавно были обнаружены специфические полиморфизмы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ассоциированные с билиарной атрезией.

VEGF представляет собой ангиогенный фактор роста, связанный с клеточно-опосредованными воспалительными реакциями [4]. С ангиогенными свойствами VEGF связывают развитие гипоксии в патогенезе атрезии желчевыводящих путей. Патологические изменения в печени происходят на этапе внутриутробного развития. При рождении ребенка внешне проявлений атрезии желчных ходов не обнаруживается. Но уже через несколько дней появляется желтушность склер, слизистых, кожных покровов, моча приобретает темное окрашивание, стул становится ахоличным. Прогрессирование атрезии желчевыводящих путей в отсутствие лечения приводит к циррозу печени. Обычно к 5 месяцам развивается печеночная недостаточность.

При биохимическом исследовании крови до трансплантации установлено значительное повышение уровня общего билирубина - 389,5 (72,7-616,0) мкмоль/л, преимущественно за счет прямого, повышение активности АЛТ до 113,0 (34,6-220,0) Е/л и АСТ - 211,0 (75,4-233,0) Е/л, увеличение активности щелочной фосфатазы в 6,2 и ГГТП в 3,4 раза, снижение содержания общего белка, за счет уменьшения альбумина. Концентрации общего белка крови - важный диагностический показатель патологий, связанных с нарушением процессов, обеспечивающих поддержание жизнедеятельности детского организма. Снижение общего белка и повышение активности ферментов цитолиза (АЛТ и АСТ) указывают на нарушение белоксинтезирующей функции печени и деструкцию гепатоцитов. Повышенный сывороточный уровень общего билирубина, активности ГГТП и щелочной фосфатазы указывают на билиарную обструкцию.

У 50% обследуемых детей отмечено повышенное содержание С-реактивного белка. С-реактивный белок – является белком острой фазы воспалительного процесса. Как известно, цирроз печени у детей может протекать не только с пороками развития желчевыводящих путей, но и в сочетании с инфекционными агентами, в виде ЦМВ или другими возбудителями. Как указывалось выше, у 14,3 % детей выявились маркеры ЦМФ-инфекции (ДНК ЦМВ $4,2 \times 10^4$ МЕ/мл в сыворотке крови) в сочетании с маркерами вирусного гепатита В (anti-HBs -728,4 мЕ/мл). Некоторые недавние опубликованные данные позволяют понять патологические механизмы развития цирроза печени во взаимосвязи с вирусной инфекцией. Было обнаружено увеличение числа холангиоцитов с маркерами апоптоза в желчных протоках после инфицирования новорожденных мышей ротавирусом-резусом [2]. Апоптоз также индуцировался, когда холангиоциты подвергались воздействию IFN- γ и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) одновременно, но не по отдельности. Эти данные свидетельствуют о том, что апоптоз билиарного эпителия является результатом отдельных механизмов: 1) прямых последствий вирусной инфекции и 2) повышения концентрации провоспалительных цитокинов (таких как IFN- γ и TNF- α) в желчных протоках [2].

Диагноз, как правило, подтверждается в ходе оперативного вмешательства и после биопсии печени. Всем детям была произведена трансплантация левого латерального сектора от живого донора. Уже на

следующий день после операции отмечено снижение уровня общего билирубина, активности щелочной фосфатазы и ГГТП в сыворотке крови, однако активность АЛТ и АСТ еще более увеличилась и составила 1010,0 (860,0-1264,9) Е/л и 1997,7 (745,6-3024,5) Е/л, соответственно. Содержание общего белка, альбумина и С-реактивного белка осталось на прежних (до операционных показателях) и не изменялось.

Трансплантация печени при холестатических заболеваниях у взрослых (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит) сопровождается наилучшими результатами. Показатель пятилетней выживаемости превышает 90%.

Следует отметить, что качество жизни и самочувствие обследуемых нами детей существенно улучшаются после операции. Это подтверждают результаты исследований, проведенные через 3 месяца после трансплантации. У 100% наблюдаемых нами детей содержание общего белка составило 68,0 (65,8-72,1) г/л, альбумина – 48,0 (42,0-50,0) г/л, нормализуется уровень общего билирубина – 8,3 (8,5-13,7) мкмоль/л. У 71,5% пациентов активность ГГТП возвращается к показателям нормы, однако активность щелочной фосфатазы, АСТ и АЛТ у всех обследуемых детей остается выше возрастной нормы.

Выводы. У детей с циррозом печени отмечается гипербилирубинемия, гипопротейнемия, гипоальбуминемия, повышение активности щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ).

После трансплантации печени восстанавливается белоксинтезирующая и экскреторная функция печени (в крови нормализуется концентрация общего белка, альбумина и билирубина). По сравнению с дооперационным уровнем, снижается уровень активности в сыворотке крови щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, АЛТ и АСТ, однако через 3 месяца после трансплантации показатели остаются повышенными.

ЛИТЕРАТУРА

1. FC1 Gene Involvement in Biliary Atresia with Polysplenia Syndrome. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition / A. Davit-Spraul, [et al]. – 2008. – Vol. 46, N 1. – P. 111-112, doi: 10.1097/01.mpg.0000304465.60788.f4
2. Temporal-spatial activation of apoptosis and epithelial injury in murine experimental biliary atresia / N. Erickson, [et al] // Hepatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 1567-1577.
3. Diagnostic yield of newborn screening for biliary atresia using direct or conjugated bilirubin measurements / S. Harpavat, [et al] // JAMA – 2020. – Vol. 323, N 12. – P. 1141–1150, doi: 10.1001/jama.2020.0837
4. Genetic variation in the vascular endothelial growth factor gene is associated with biliary atresia / H. C. Lee, [et al] // J Clin Gastroenterol. – 2010. – Vol. 44. – P. 135-139.
5. Харитонов, Л. А. Цирроз печени у детей / Л. А. Харитонов, К. И. Григорьев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Vol. 67. № 5. – С. 78-88, doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-5-78-88.