

УДК 616.62+616.36-002.2-053.2

НАРУШЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИКЛА МОЧЕВИНООБРАЗОВАНИЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Е.А. Жукова, М.В. Грошовкина, С.В. Романова,
Н.А. Каплина, И.А. Тимченко, А.В. Коркоташвили,

ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии»

Грошовкина Мария Владимировна – e-mail: groshovkina@mail.ru

У детей с хроническими заболеваниями печени исследования нарушений показателей мочевинообразования единичны. В настоящую работу вошло 120 больных хроническими HCV- и HBV-инфекциями, гепатоцеребральной дистрофией, аутоиммунным гепатитом, находящихся на стационарном лечении в условиях клиники патологии верхних отделов пищеварительного тракта Нижегородского научно-исследовательского института. У данных пациентов в сыворотке крови определялись активность аммиака и мочевины в плазме крови ферментативным методом. При хронических вирусных воспалительных заболеваниях печени у детей независимо от их этиологии установлены изменения аммониемии. Наиболее выраженные ее нарушения наблюдались при тяжелой неинфекционной патологии печени и HBV-инфекции.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты С и В, гепатоцеребральная дистрофия печени, аутоиммунный гепатит, аммиак, мочевина, кровь, дети.

The investigations of the abnormalities of the the urea creation indicators among children with chronic liver diseases turn out to be isolated. In the given thesis are included 120 patients suffering from HCV and HBV-infections, hepatocerebral dystrophy, autoimmune hepatitis, receiving the hospital treatment in the clinic of the pathology of the digestive system upper sections in the Nizhny Novgorod Research Institute. In the serum of the given patients the activity of ammonia and urea in the blood plasma was revealed at the expense of the fermentative method. When studying the chronic viral inflammatory liver diseases among children (regardless of their aetiology) the changes of ammoniemia have been registered. The most significant abnormalities of the ammoniemia were observed when researching the patients with non-infectious liver pathology and HBV-infection.

Key words: chronic viral hepatitis C and B, hepatocerebral liver dystrophy, autoimmune hepatitis, ammonia, urea, blood, children.

Введение

В настоящее время содержанию аммиака в крови придается ведущее значение среди нейrogenных эндотоксинов. Низкая его концентрация достигается за счет обезвреживания большей части данного метаболита в орнитинном цикле в перипортальных гепатоцитах, где аммиак связывается с образованием мочевины. Функциональное снижение активности ферментов цикла Кребса при заболеваниях печени у взрослых приводит к развитию гипераммониемии [1, 2, 3]. Исследованию его роли при заболеваниях печени в терапевтических клиниках посвящено много работ [1, 4, 5]. Однако в детском возрасте проблема по-прежнему изучена недостаточно.

Цель исследования: определить изменения уровня аммиака и конечного продукта его метаболизма – мочевины в плазме крови у детей с хроническими заболеваниями печени.

Материалы и методы

На базе НИИ детской гастроэнтерологии Минздрава здравоохранения России обследовано 120 детей с хроническими вирусными гепатитами В и С, из них HCV-инфекция наблюдалась у 54 пациентов, HBV – у 34, а также аутоиммунным гепатитом (АиГ) – 14 и болезнью Вильсона-Коновалова (ГЦД) – 18. Из них мальчиков было 68 человек, девочек – 52.

Всем детям, поступившим в стационар, проводили комплексное обследование, включающее клинический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования.

Для оценки функционального состояния печени определялись биохимические показатели по стандартным унифицированным методам [6].

Маркеры вирусных гепатитов С и В (анти-HCV суммарные, HBsAg, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe IgG, анти-HBc суммарные, анти-HBc IgM) выявлялись иммуноферментным анализом с использованием наборов НПО «Диагностические системы» (г. Н. Новгород). Качественное и количественное определение РНК HCV, ДНК HBV в сыворотке крови осуществлялось методом полимеразной цепной реакции. Исследовали уровень IgG, циркулирующие иммунные комплексы, аутоантитела ANA, a/dsDNK, LC-1, LKM-1, SLA/LP. Нарушения меди регистрировали по уровню церулоплазмина в сыворотке крови, меди крови и мочи, проводили генетические исследования на наличие мутаций гена ATP7B. Всем больным в плазме крови определяли уровень аммиака ферментативным методом (2-точечная кинетика по уменьшению оптической плотности) и мочевины фотоэлектроколориметрически («PLIVA – Lachema Diagnostica»). Контрольную группу составили 22 ребенка 1–2-й группы здоровья, которая и была принята условно за норму. Кроме того, применялись нормативы из данной литературы [7, 8].

При постановке диагноза использовалась международная классификация хронических гепатитов, принятая Всемирным конгрессом гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе (1994 г.), основанная на этиологическом принципе. Диагноз хронического гепатита устанавливался на основании клинических и общепринятых лабораторно-инструментальных исследований.

ТАБЛИЦА 1.

Изменения показателей цикла мочевинообразования в плазме крови в зависимости от этиологии хронического гепатита у детей ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые дети	ХГС n=51	ХГВ n=32	АиГ n=14	ГцД n=18	p
	1	2	3	4	5	
Аммиак, мМ/л	43,79±2,02	74,84±4,48	87,66±5,66	83,12±6,11	85,51±4,59	p1-2=0,000 p1-3=0,000 p1-4=0,000 p1-5=0,000 p2-3=0,038 p2-4=0,17 p2-5=0,039 p3-4=0,83 p3-5=0,73 p4-5=0,83
Мочевина, мМ/л	4,03±0,13	3,61±0,10	3,8±0,18	4,11±0,50	3,56±0,30	p1-2=0,053 p1-3=0,346 p1-4=0,866 p1-5=0,12 p2-3=0,69 p2-4=0,87 p2-5=0,73 p3-4=0,93 p3-5=0,63 p4-5=0,73

Примечание: p – степень достоверности различий между группами больных.

ТАБЛИЦА 2.

Изменения показателей цикла мочевинообразования в плазме крови в зависимости от фазы хронического гепатита С у детей ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые дети	Фазы хронического вирусного гепатита С		p
		реактивация n=35	латентная n=16	
	1	2	3	
Аммиак, мМ/л n=19	43,79±2,02	83,25±5,36	56,43±6,19	p1-2=0,000 p1-3=0,034 p2-3=0,0003
Мочевина, мМ/л n=22	4,03±0,13	3,41±0,15	4,05±0,24	p1-2=0,005 p1-3=0,937 p2-3=0,025

Примечание: p – степень достоверности различий между группами больных.

ТАБЛИЦА 3.

Изменения показателей цикла мочевинообразования в плазме крови в зависимости от фазы хронического гепатита В у детей ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые дети	Фазы хронического вирусного гепатита В		p
		репликации n=16	интеграции n=27	
	1	2	3	
Аммиак, мМ/л n=19	43,79±2,02	93,32±7,02	70,70±5,10	p1-2=0,000 p1-3=0,000 p2-3=0,029
Мочевина, мМ/л n=22	4,03±0,13	3,71±0,19	4,07±0,49	p1-2=0,179 p1-3=0,912 p2-3=0,65

Примечание: p – степень достоверности различий между группами больных.

При оценке степени активности заболевания учитывалась выраженность отклонений показателей цитолиза от нормы.

Статистическая обработка. Для статистического анализа применялась программа Statistica, версия 6,0 for Windows XP. Описательная статистика признака включала среднее значение (M), ошибку средней величины (m), среднее квадратичное отклонение (δ). Для сравнения показателей между группами использовали критерии Стьюдента, Манна-Уитни. Различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия $p \leq 0,05$.

Среди детей с ХГС и ХГВ преобладали больные с репликацией вируса в крови – 69% и 76%, интегративная и латентная фазы заболеваний выявлялись реже.

Среди наблюдаемых преобладали дети 8–17 лет – 88%. Давность заболевания до 3 лет составила 27%, больше 3 лет – 73%.

При хронических вирусных гепатитах у детей клинико-метаболические нарушения характеризовались астено-вегетативным синдромом, болями в эпигастрии и правом подреберье, диспептическими расстройствами. Ведущим симптомом была гепатомегалия с увеличением печени из-под края реберной дуги в основном на 1–2 см.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что у больных хроническими гепатитами вирусной и неинфекционной этиологии определялись значительные изменения уровня аммиака в плазме крови. Это проявлялось достоверным увеличением его содержания до $81,07 \pm 2,76$ мМ/л по сравнению со здоровыми детьми – $43,79 \pm 2,02$ мМ/л ($p=0,000$), что свидетельствовало о нарушении белкового метаболизма в печени.

Изменения уровня аммиака в плазме крови в зависимости от этиологии, фазы и активности хронического гепатита представлены в таблицах 1–7. Следует отметить зависимость между его значениями и этиологией поражения печени. Так, у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С наблюдалось самое минимальное повышение его содержания относительно нормы, составляющее $74,84 \pm 4,48$ мМ/л ($p=0,000$). При ХГВ этот показатель отчетливо увеличивался как по сравнению со здоровыми – $87,66 \pm 5,66$ мМ/л ($p=0,000$), так и достоверно превышал уровень аммиака при ХГС ($p=0,038$). В случае воспаления в печени неинфекционной этиологии его накопление в плазме крови было также высоким и равнялось $83,12 \pm 6,11$ мМ/л ($p=0,000$) при АиГ и $85,51 \pm 4,59$ мМ/л ($p=0,000$) при ГцД.

Следовательно, у детей с хроническими заболеваниями печени выявлялась гипераммониемия независимо от их этиологии. При этом минимальное увеличение ее значений определялись только при вирусном гепатите С, что указывает на меньшее повреждение ферментов цикла Кребса при HCV-инфекции.

Обращала на себя внимание четкая связь уровня гипераммониемии с фазой заболеваний (таблицы 2 и 3). Так, при наличии активной репликации вирусов HCV и HBV величина аммиака была значительно выше нормы, составляя $93,32 \pm 5,36$ мМ/л и $93,32 \pm 7,02$ мМ/л ($p=0,000$; $p=0,000$), достоверно отличаясь от таковой при латентной и интегративной фазах – $56,43 \pm 6,19$ мМ/л, $70,70 \pm 5,10$ мМ/л ($p=0,001$; $p=0,029$). Наиболее отчетливое его различие наблюдалось при хроническом вирусном гепатите В

в отсутствии вирусемии относительно аналогичных показателей при хроническом гепатите С ($p=0,013$). Это подтверждает более выраженную реакцию макроорганизма с нарушением ферментов детоксикации на внедрение вируса при хронической HBV-инфекции.

Следовательно, у больных ХГС и ХГВ установлено значительное накопление аммиака в сыворотке крови, особенно при реактивации или репликации гепатотропных вирусов. Это, по-видимому, связано с прямым повреждением гепатоцитов в эту фазу заболевания. С другой стороны, выявленные изменения, вероятно, являются важным фактором, способствующим длительной персистенции хронической HBV- и HCV-инфекции, так как накапливающиеся продукты обмена подавляют иммунный ответ организма.

Следует отметить, что зависимость между уровнем аммиака и выраженностью воспалительного процесса в печени отчетливо определялась лишь при хроническом гепатите С. Так, в неактивный период его величина составляла $61,84 \pm 6,10$ мМ/л, что было выше нормы ($p=0,009$). При активации процесса величина гипераммониемии значительно нарастала до $84,69 \pm 5,82$ мМ/л ($p=0,000$). Эта взаимосвязь достоверно подтверждалась наличием прямого коэффициента корреляции между цифрами аммиака в плазме крови и АлАТ и АсАТ ($R=0,38$, $p=0,005$; $R=0,33$, $p=0,019$). Напротив, при хроническом гепатите В выраженной разницы показателя при отсутствии и наличии цитолиза не отмечалось. Так, содержание аммиака составило соответственно $86,31 \pm 6,06$ мМ/л и $89,01 \pm 9,77$ мМ/л. Следовательно, у детей, страдающих инфекционными заболеваниями печени, лишь при ХГС прослеживается связь гипераммониемии и уровнем трансаминаз. В отличие от пациентов с вирусной патологией у больных аутоиммунным гепатитом и гепатоцеребральной дистрофией повышение значения аммиака в плазме крови не зависели от активности заболеваний (таблица 6 и 7), что свидетельствует, по-видимому, о более стойком и выраженном нарушении обменных процессов в организме при данных поражениях.

Следовательно, у детей с рассматриваемой патологией определялось повышение концентрации аммиака в плазме крови, наиболее высокое при хронической HBV-инфекции, аутоиммунном гепатите и гепатоцеребральной дистрофии, что, несомненно, объясняется выраженностью воспалительного процесса в печени при перечисленных заболеваниях и, возможно, свидетельствует о более глубоких изменениях ферментных систем гепатоцитов.

Повышение уровня аммиака в организме напрямую связано с нарушением синтеза мочевины в цикле Кребса, происходящем в клетках печени.

Установлено, что у больных хроническими гепатитами концентрация мочевины в сыворотке крови не выходила за пределы нормы, составляя $3,72 \pm 0,11$ мМ/л и $4,03 \pm 0,13$ мМ/л ($p=0,227$). Зависимость изменений ее содержания и уровня аммиака подтверждалась отчетливой обратной корреляцией ($R=-0,41$, $p=0,000$).

Следует отметить определенную взаимосвязь значений мочевины и фазы инфекционного процесса при хроническом гепатите С. Минимальный ее уровень наблюдался у пациентов с активной репликацией вируса в сравнении с нормой и равнялся $3,41 \pm 0,15$ мМ/л ($p=0,005$). При латентном течении выявлялось увеличение показателя до

ТАБЛИЦА 4.

Изменения показателей цикла мочевинообразования в плазме крови в зависимости от активности хронического гепатита С у детей ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые дети	Активность хронического вирусного гепатита С		p
		неактивный, n=23	активный, n=27	
	1	2	3	
Аммиак, мМ/л, n=19	43,79±2,02	61,84±6,10	84,69±5,82	p1-2=0,009 p1-3=0,000 p2-3=0,004
Мочевина, мМ/л, n=22	4,03±0,13	3,93±0,20	3,38±0,17	p1-2=0,672 p1-3=0,006 p2-3=0,04

Примечание: p – степень достоверности различий между группами больных.

ТАБЛИЦА 5.

Изменения показателей цикла мочевинообразования в плазме крови в зависимости от активности хронического гепатита В у детей ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые дети	Активность хронического вирусного гепатита В		p
		неактивный, n=16	активный, n=16	
	1	2	3	
Аммиак, мМ/л, n=19	43,79±2,02	86,31±6,06	89,01±9,77	p1-2=0,000 p1-3=0,000 p2-3=0,867
Мочевина, мМ/л, n=22	4,03±0,13	3,64±0,28	3,95±0,25	p1-2=0,176 p1-3=0,761 p2-3=0,34

Примечание: p – степень достоверности различий между группами больных.

ТАБЛИЦА 6.

Изменения показателей цикла мочевинообразования в плазме крови в зависимости от активности аутоиммунного гепатита у детей ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые дети	Активность аутоиммунного гепатита		p
		низкая степень, n=16	умеренная и высокая степени, n=16	
	1	2	3	
Аммиак, мМ/мл, n=19	43,79±2,02	89,84±8,25	78,09±8,75	p1-2=0,000 p1-3=0,000 p2-3=0,28
Мочевина, мМ/мл, n=22	4,03±0,13	3,17±0,60	4,81±0,83	p1-2=0,036 p1-3=0,153 p2-3=0,28

Примечание: p – степень достоверности различий между группами больных.

ТАБЛИЦА 7.

Изменения показателей цикла мочевинообразования в плазме крови в зависимости от активности гепатита при гепатоцеребральной дистрофии у детей ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые дети	Активность гепатита при гепатоцеребральной дистрофии		p
		низкая степень, n=8	умеренная и высокая степени, n=10	
	1	2	3	
Аммиак, мМ/мл, n=19	43,79±2,02	91,55±8,53	80,68±4,53	p1-2=0,0005 p1-3=0,000 p2-3=0,41
Мочевина, мМ/мл, n=22	4,03±0,13	3,33±0,51	3,71±0,38	p1-2=0,063 p1-3=0,322 p2-3=0,88

Примечание: p – степень достоверности различий между группами больных.

$4,05 \pm 0,24$ мМ/л ($p=0,025$), близкому к таковому у здоровых детей ($p=0,937$). У больных ХГВ независимо от вирусемии содержание мочевины приближалось к норме и составляло $3,71 \pm 0,19$ мМ/л ($p=0,179$) при репликации и $4,07 \pm 0,49$ мМ/л ($p=0,912$) в интегративную фазу инфекции.

Надо сказать, что только лишь при хроническом гепатите С концентрация данного метаболита имела связь с активностью патологического процесса в печени, являясь достоверно ниже уровня здоровых при наличии цитолиза $3,38 \pm 0,17$ мМ/л ($p=0,006$) и оставаясь в пределах нормы при его отсутствии – $3,93 \pm 0,20$ мМ/л, различаясь между группами больных ($p=0,04$). Полученные данные подтверждались коэффициентом корреляции между значениями данного показателя и активностью АЛП ($R=-0,27$, $p=0,03$). При HBV-инфекции изменений содержания мочевины от уровня ферментемии и по сравнению со здоровыми не отмечалось (таблица 3).

В случае неинфекционной патологии печени наблюдалась обратная зависимость между величиной метаболита и активностью патологического процесса. Содержание мочевины в плазме крови было меньше при низкой степени ферментемии при АиГ и ГцД – $3,17 \pm 0,60$ мМ/л ($p=0,036$) и $3,33 \pm 0,51$ мМ/л ($p=0,063$) соответственно и приближалось к норме при высоком цитолизе $4,81 \pm 0,83$ мМ/л ($p=0,153$) и $3,71 \pm 0,38$ мМ/л ($p=0,322$).

Известно, что хронические заболевания печени могут протекать с вовлечением в патологический процесс почек и развитием хронической почечной недостаточности с повышением уровня мочевины. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в клинической практике при тяжелом течении хронических гепатитов невозможно по концентрации мочевины в крови судить о величине гипераммониемии. В связи с этим для получения более полного представления о выраженности интоксикации и функционировании обезвреживающей системы печени требуется контроль содержания аммиака в плазме крови.

Выводы

Таким образом, у детей с воспалительными заболеваниями печени имеет место накопление в организме продуктов азотистого метаболизма, таких как аммиак. Это является одним из факторов развития эндотоксикоза. При ХГВ, АиГ и ГцД уровень аммиака остается повышенным, в том числе при отсутствии репликативной и биохимической активности процесса при вирусной этиологии заболевания, а содержание мочевины имеет тенденцию к снижению. В то же время при HCV-инфекции при переходе ее в латентную фазу отмечалась нормализация показателей азотистого обмена, что, возможно, связано с особенностями взаимодействия вируса С и макроорганизма. Только при HCV-инфекции выявлена взаимосвязь изменений показателей обмена мочевины с активностью гепатита.



ЛИТЕРАТУРА

1. Надина М.Ю. Печеночная энцефалопатия. В кн: Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. М.: М-Вести, 2004. 177 с.
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Перевод с англ. М. Геотар Медицина. 1999. 859 с.
3. Con H.O., Bircher J (Eds.) Hepatic Encephalopathy: Syndromes and Therapies. Medi-Ed Press, Bloomington, Illinois, 1994. 243 p.
4. Буевров А.О. Печеночная энцефалопатия как основное проявления недостаточности функции печени. Заболевания печени и печеночная энцефалопатия: материалы сателитного симпозиума компании Мерц, 18 апреля 2004 г. М. 8 с.
5. Подымова С.Д. Печеночная энцефалопатия. Клинические особенности, диагностика, лечение. Consilium medicum. Приложение. 2001. С. 19-22.
6. Шабунина Е.И., Комарова Л.Г., Коркоташвили Л.В. Справочник по лабораторной диагностике в педиатрии. Нижний Новгород. Из-во Волго-Вятской академии государственной службы. 2004. 95 с.
7. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации. Эфферентная терапия. 1995. № 1. С. 38-41.
8. Соколова Л.Я. Диагностика и биокоррекция нарушений антиинфекционного гомеостаза в системе «мать-дитя». Книга для практического врача. Нижний Новгород. Из-во Нижегородской государственной академии. 2004. 376 с.