

УДК 618.2-07+618.36+616-08+616.36-002

## ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ $\gamma$ - ГЛУТАМІЛТРАНСПЕПТИДАЗИ У ВАГІТНИХ З HBV- ІНФЕКЦІЄЮ

*КУРТАШ Н.Я.*

м. Івано-Франківськ

Одним з найпоширеніших інфекційних захворювань, що спричиняє значний негативний вплив на стан здоров'я населення є вірусний гепатит В. Україна за рівнем поширеності HBV- інфекції займає одне з перших місць в Європі, так рівень захворюваності складає в середньому 26,5 на 100 тисяч населення. За останні 10-15 років відзначається зростання загальної захворюваності на HBV-інфекцію за рахунок латентних форм [1,7].

Доведено, що саме безсимптомні форми гепатиту В найбільш схильні до хронізації. За даними ВООЗ, у світі більше 1/3 населення інфіковано вірусом гепатиту В і щорічно від різних клінічних проявів даної інфекції помирають понад 1 млн чоловік [7].

Збільшення частоти виявлення вірусу гепатиту В у вагітних викликає особливе занепокоєння у фахівців акушер-гінекологів, насамперед внаслідок суттєвого негативного впливу на перебіг вагітності, пологів, рівня перинатальних втрат і вертикальної передачі збудника гепатиту В від матері до дитини [2]. Вагітні підлягають обов'язковому обстеженню на предмет виявлення HBsAg, однак при його виявленні часто обмежуються тільки комплексом заходів, спрямованих на запобігання поширенню інфекції, і не приділяють достатньої уваги клініко-біохімічному та серологічному обстеженню таких жінок у динаміці, зважаючи на відсутність суб'єктивних та об'єктивних ознак HBV-інфекції. При поглибленому обстеженні в більшості таких пацієнтів виявляються морфологічні, біохімічні та імунологічні ознаки ураження печінки [4]. Проте, встановлення патологічного процесу в печінці найчастіше базується лише на біохімічному дослідженні сироватки крові: визначенні рівня білірубину, активності амінотрансфераз у вагітних, тобто, так званих, печінкових проб, які будуть показовими для діагностики при HBV-інфекції при вагомому або тривалому порушенні печінкових функцій. Недостатньо уваги приділяється ранній діагностиці порушень гепатобіліарної системи у вагітних з вірусним гепатитом В[6].

Перспективним напрямком для ранньої діагностики порушень роботи печінки у вагітних із HBV-інфекцією є визначення в сироватці крові  $\gamma$ -глутамілтранспептидази. Активність  $\gamma$ -глутамілтранспептидази у сироватці крові вагітних підвищується при будь-яких патологіях печінки та жовчних шляхів, і, навпаки, при нормальній активності ферменту ймовірність захворювання печінки дуже мала[3]. Залежно від механізму ушкодження печінки ступінь збільшення активності  $\gamma$ -глутамілтранспептидази у сироватці крові помітно відрізняється, що дозволяє успішно використовувати цей маркер для диференціальної діагностики захворювань печінки, зокрема і при HBV- інфекції у вагітних жінок[8].

### Матеріали і методи дослідження

Було обстежено 48 жінок в терміні 28-40 тижнів вагітності, які були розподілені на наступні групи: I група (основна) – 28 вагітних з HBV-інфекцією і II група (контрольна) – 20 умовно здорових вагітних з неускладненим перебігом вагітності. В свою чергу основна група була розподілена наступним чином: 1 група жінок -14 вагітних, які отримували базову терапію, 2 група жінок -14 вагітних, які отримували разом з базовою терапією препарати артишоку-екстракт та глутаргін. Артишоку-екстракт приймали по 1 капсулі за 30 хв до вживання їжі тричі на день. Глутаргін приймали по 1 таблетці(0,75 г) тричі на добу незалежно від приймання їжі. Курс лікування становив 14 днів.

В сироватці крові вагітних натщесерце проводили визначення клініко-біохімічних показників: загальний білірубін і його фракції, аланінамінотранс-фераза (АлАТ), аспаратамінотрансфераза (АсАТ), лужна фосфатаза (ЛФ),  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГГТП), тимолова проба.

γ-глутамілтранспептидаза каталізує перенесення гамма-глутамінового залишку з гамма-глутамінового пептиду на амінокислоту, інший пептид або інший субстрат. В організмі людини фермент бере участь в метаболізмі глутатіону- трипептиду, що складається із залишків глутамінової кислоти, цистеїну й гліцину, який виконує роль в багатьох обмінних процесах [4,5].

Під дією ГГТП глутаміновий залишок з -L-(+)-глутаміл-4-нітроаніліда переходить на діпепидний акцептор - гліцилгліцин. При цьому вилучається хромоген – п-нітроанілін. Оптичну щільність реакційного розчину вимірюють після гальмування ферментативної реакції оцтовою кислотою [4,5].

Статистичну обробку результатів виконано на програмі Microsoft Excel, вірогідність відмінностей розраховували за t-критерієм Стюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті дослідження пігментного та білкового обмінів у жінок з нормальним перебігом вагітності нами отримані такі результати: загальний білірубін коливався в межах  $12,5 \pm 3,12$  мкмоль/л (з них 75 % за рахунок непрямого і 25% за рахунок прямого білірубину), достовірність склала  $p < 0,05$ . Тимолова проба у жінок з цієї групи був в межах фізіологічної норми і складав  $2 \pm 1$  одиниць при  $p < 0,05$ . Рівень печінкової лужної фосфатази у жінок з фізіологічним перебігом вагітності був в межах фізіологічної норми і склав  $60,35 \pm 22,8$  МО/л.

У результаті дослідження ферментної активності сироватки крові жінок з нормальним перебігом вагітності нами отримані такі результати: рівень АлАТ в сироватці крові здорових вагітних становив  $0,4 \pm 0,17$  мкмоль/год·мл, АсАТ був в межах  $0,2 \pm 0,19$  мкмоль/год·мл, тобто не перевищували показників норми, при достовірності  $p < 0,05$ . При фізіологічному перебігу вагітності активність вищеназваних ферментів дещо підвищується, але величини їх знаходяться в межах середніх величин активності ферментів крові здорових невагітних жінок. Рівень ГГТП в контрольній групі коливався в межах  $17,55 \pm 13,45$  Од/л, що відповідає фізіологічній нормі.

При обстеженні вагітних з НВВ- інфекцією було встановлено що показник пігментного обміну, білірубін знаходився в межах фізіологічної норми і складав у вагітних з 1 групи  $18,5 \pm 1,94$  мкмоль/л, а в жінок з 2 групи -  $17,3 \pm 1,93$  мкмоль/л; співвідношення прямого і непрямого білірубину становило відповідно 25 і 75%, при достовірності  $p < 0,05$ .

Показники білкового обміну в жінок з вірусним гепатитом В були достовірно більшим від нормативних показників: в I групі тимолова проба склала  $7 \pm 2$  одиниць, а в II групі мала значення  $8 \pm 2$  одиниць, при достовірності  $p < 0,05$ . Аналізуючи отримані дані можна підсумувати, що в жінок з НВВ- інфекцією маємо зміни співвідношення білкового складу крові.

Вивчення активності ферментів сироватки крові у вагітних з НВВ- інфекцією дозволило виявити чіткі зміни показників в порівнянні з даними контрольної групи, яку склали фізіологічно вагітні. При цьому встановлено значне підвищення активності трансаміназ у 51,14% (16 жінок) вагітних з НВВ-інфекцією. Як видно з даних таблиці 1 у жінок 1 групи показники АлАТ були в межах  $1,29 \pm 0,72$  мкмоль/год·мл, АсАТ коливався на рівні  $1,02 \pm 0,27$  мкмоль/год·мл. Жінки з 2 групи мали наступні показники АлАТ і АсАТ:  $1,17 \pm 0,34$  мкмоль/год·мл,  $1,01 \pm 0,19$  мкмоль/год·мл відповідно, при достовірності  $p < 0,05$ . Традиційно зростання активності АлАТ і АсАТ інтерпретують як віддзеркалення порушення гістогематичних бар'єрів або наявність активації цитолізу.

Рівень ГГТП був достовірно вищим у жінок з НВВ- інфекцією в порівнянні з здоровими вагітними і склав у жінок 1 та 2 груп -  $68,79 \pm 25,8$  Од/л та  $82,64 \pm 39,6$  Од/л відповідно, при достовірності  $p < 0,05$ . Гамаглутамілтранспептидаза була підвищеною у 100% жінок з вірусом гепатиту В.

Показники печінкової ЛФ у вагітних з НВВ- інфекцією були підвищеними у 39,29% (11 жінок) і знаходились у 1 та 2 груп на рівні -  $90,43 \pm 49,61$  Мо/л і  $96,14 \pm 41,85$  Мо/л відповідно.

Таблиця 1

**Порівняльна характеристика показників білкового, пігментного обмінів  
та ферментативної функції у вагітних з HBV- інфекції  
та з фізіологічною вагітністю до лікування (M±m)**

Досліджувані показники	Фізіологічно вагітні (n=20)	1 група (n=14)	2 група (n=14)
Загальний білірубін, ммоль/л	12,5±3,12	18,5±1,94	17,3±1,93
прямий, %	25	25	25
непрямий, %	75	75	75
Тимолова проба, одиниці S-H	2±1	7±2	8±2
АлАТ, мкмоль/год·мл	0,4±0,17	1,29±0,72	1,17±0,34
АсАТ, мкмоль/год·мл	0,2±0,19	1,02±0,27	1,01±0,19
ГГТП, Од/л	17,55± 13,45	68,79±25,8	82,64±39,6
ЛФ, Мо/л	60,35±22,8	90,43±49,61	96,14±41,85

Примітка:  $p < 0,05$ .

Як видно в таблиці 2 після проведеної протягом 14 днів терапії у жінок з HBV- інфекцією дані біохімічного обстеження характеризувалися наступними змінами: в жінок з 1 групи, котра отримувала базову терапію, рівні показників білкового, пігментного обмінів та ферментативної активності залишилися майже на попередньому рівні. Після лікування обох груп вагітних спостерігалися однонаправлені зміни вмісту загального білірубину та його фракцій. Проте при використанні традиційної терапії ці зміни були менш достовірними. Так, у вагітних із 1 та 2 груп рівень загального білірубину і його фракцій знаходився в межах норми. Проведена доповнена терапія препаратами артишоку та аргініну глютамату також незначно вплинула на динаміку вмісту білірубину і його фракцій, співвідношення яких залишалось в межах норми. У вагітних з I групи після проведення традиційної терапії рівень загального білірубину знизився на 2,2% ( $p < 0,05$ ). Тоді як у вагітних з II групи, що отримали доповнену терапію рівень загального білірубину зменшився на 20,3% ( $p < 0,05$ ).

Активність ферментів печінки в сироватці крові вагітних з HBV-інфекцією після отриманого лікування зазнали однонаправлених змін. Так, у вагітних котрі отримували традиційну терапію активність АлАт знизилася на 16,6%, АсАт – на 10,9% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні даних показників до лікування. Більш достовірно знизилась активність даних ферментів у вагітних котрі отримували доповнену диференційовану терапію. Так, у вагітних з 2 групи, активність АлАт знизилася на 29,3%, АсАт – на 38,4% ( $p < 0,05$ ) (табл.2). Рівні трансаминаз достовірно знизились ( $p < 0,05$ ), і у 64,3% (9жінок) вагітних з 2 групи досягли рівня фізіологічної норми. Рівень ГГТП у вагітних з HBV-інфекцією після отриманого стандартного лікування знизився лише на 8% і становив 63,29±25,8 Од/л в 1 групі, при цьому зміни відзначалися у 28,6% (4 жінок) вагітних. Тоді як такі показники в 2 групі склали 36,36±19,9 Од/л і зменшилися на 56% від вихідного рівня і стали в межах фізіологічної норми у 57,14% (8 жінок) вагітних.

Активність ЛФ після лікування у жінок із вірусом гепатиту В з 1 групи була зменшена на 21%, а у вагітних з 2 групи на 44% (табл.2). У 78,57% (11 жінок) вагітних з 2 групи рівень лужної фосфатази після лікування був в межах фізіологічної норми.

Стан білкового обміну у жінок з обох груп до та після лікування достовірно покращився. Так, до лікування у вагітних з 1 групи тимолова проба складала 7±2, а після отриманої терапії 6±1, тобто знизилася на 14,3% на протязі двох тижнів. Цей самий показник у вагітних з 2 групи після отриманого доповненого лікування знизився на 50% порівняно з показниками під час первинного обстеження (табл.2). У 10 (71,4%) жінок 2 групи тимолова проба після отриманого лікування стала в межах фізіологічної норми.

Таблиця 2

**Порівняльна характеристика показників білкового, пігментного обмінів та ферментативної функції печінки у вагітних з HBV- інфекції після лікування**

Досліджувані показники	1 група (n=14)	2 група (n=14)
Загальний білірубін, ммоль/л	18,09±1,94	13,78±1,93
прямий, %	25	25
непрямий, %	75	75
Тимолова проба, одиниці S-H	6±2	4±2
АлАТ, мкмоль/год·мл	1,08±0,61	0,83±0,29
АсАТ, мкмоль/год·мл	0,91±0,23	0,62±0,17
ГГТП, Од/л	63,29±25,8	36,36±19,9
ЛФ, Мо/л	71,44±39,01	53,84±31,09

Примітка:  $p < 0,05$ .

**Висновки**

Дослідження перебігу вірусного гепатиту В у вагітних жінок шляхом оцінки активності  $\gamma$ -глутамілтранспептидази в сироватці крові дозволяє провести ранню діагностику функціональних порушень гепатобіліарної системи. Рівень ферменту дозволяє розібратися у складному патогенетичному механізмі HBV- інфекції у вагітних та створити схему комплексного лікування та профілактики перинатальних ускладнень у цих жінок. У вагітних жінок із HBV- інфекцією показники білкового обміну (тимолова проба) та ферментативної активності (АлАт, АсАТ, ГГТП та ЛФ) були достовірно вищими від фізіологічної норми,  $p < 0,05$ , що свідчить про наявність цитологічного, гепатодепресивного, та мезенхімально-запального синдромів, порушення білкового обміну. Доведено ефективність запропонованої терапії препаратами артишоку та аргініну глутамату у вагітних з HBV- інфекцією. Так, після лікування у 71,4% жінок тимолова проба стала в межах фізіологічної норми, у 78,57% вагітних рівень лужної фосфатази нормалізувався, у 57,14% вагітних ГГТП досяг рівня фізіологічної норми, рівні трансаміназ достовірно знизились і у 64,3% вагітних з 2 групи досягли рівня фізіологічної норми.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Гураль А.М. Сучасний стан проблеми вірусних гепатитів в Україні/ Шагінян В.Р., Сергеева Т.А.//Сімейна медицина. - 2006. - №1. – с. 14-16
2. Длительное проспективное наблюдение за носителями вирусного гепатита В с использованием клинико-лабораторных и морфологических исследований: [Тер.архив]. - 2007. –№11. – с. 23-25
3. Игнатова Т.И. Хронический вирусный гепатит и беременность/ Т.И. Игнатова // Врач. – 2002. – № 8. – С. 10-12.
4. Литвин К.Ю., Біла-Попович Г.С., Шевченко О.П. Клініко-біохімічні особливості перебігу HBV-інфекції у вагітних// Матеріали VII з їзду інфекціоністів України (27-29 вересня 2006 р.). Тернопіль: «Укрмедкнига». - 2006.- С.– 66.
5. Лок А.С.Ф. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени/ Лок А.С.Ф., Мак Махон Б. Дж. // Клини. микробиол. и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т. 4, № 2.
6. Михайленко Е.Т. Беременность и роды при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы/ Михайленко Е.Т., Запревський А.А.- Київ: Здоров'я. – 2007. – с. 16-29
7. Hay J.E. Liver disease in pregnancy / Hepatology. -2012 Mar. -47(3). -106.
8. Ruiz F., Riely C.A., eds. Part VIII. Women and Liver Diseases. Pregnancy and Liver Disease // Wu G.Y., Israel J., eds. Diseases of the Liver and Bile Ducts: Diagnosis and treatment. — Totowa, NJ: Humana Press, 2008. — 359-370.