

низькі показники зросту, рідко трапляються високі та вкрай високі показники маси тіла, їм притаманний дисгармонійний фізичний розвиток із дефіцитом маси тіла по відношенню до зросту. Співвідношення шансів наявності низьких показників зросту, дисгармонійного фізичного розвитку з дефіцитом маси тіла у дітей із низькими показниками АТ становить відповідно 3,44 й 1,51; відносний ризик — 3,10 і 1,39 відповідно, атрибутивний ризик — 0,09 в обох випадках.

У дітей із пониженим АТ рідко відмічалися високі та вкрай високі показники маси тіла — у 1,3 %. Водночас переважна кількість дітей із середніми показниками АТ мають показники

фізичного розвитку, що відповідають середнім.

Порівняння показників фізичного розвитку дітей 3–7 років із нормотонією та гіпотензією показало достеменно більшу частоту відхилень у показниках зросту й індексу маси тіла у дітей із пониженими показниками АТ, що дає підставу використовувати отримані дані з метою покращання ранньої діагностики відхилень АТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дроздова И. В. Методологические подходы к стратификации общего сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертензии / И. В. Дроздова // Одеський медичний журнал. — 2008. — № 4. — С. 28-32.

2. Каладзе М. М. Реабілітація дітей з вегетосудинною дисфункцією в умовах санаторію / М. М. Каладзе,

Ю. В. Чабаненко // ПАГ. — 2001. — № 5. — С. 41-43.

3. Майданник В. Г. Стан вегетативного гомеостазу у дітей з артеріальною гіпотензією / В. Г. Майданник, М. В. Хайтович, Л. Я. Іванишин // ПАГ. — 2003. — № 2. — С. 20-24.

4. Маковкіна Ю. А. Поширеність вегетосудинної дисфункції за васкулярним типом у дітей шкільного віку з урахуванням їх соматотипу та рівня фізичного розвитку / Ю. А. Маковкіна, Л. В. Квашніна // ПАГ. — 2003. — Додаток до № 2. — С. 50-51.

5. Нечитайло Ю. М. Антропометрія та антропометричні стандарти у дітей / Ю. М. Нечитайло. — Чернівці : БДМА, 1999. — С. 92-131.

6. Стринадко М. М. Особливості морфофункціонального стану серцево-судинної системи у дітей дошкільного віку та скринінгові методи його оцінки : автореф. дис. ... на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / М. М. Стринадко. — Тернопіль, 2006. — 20 с.

УДК 616.155.392.2.-053.2

В. Г. Фурман

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ЛЕЙКОЗ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Вступ

Проблема лікування дітей, хворих на гострий лейкоз (ГЛ), є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем світового масштабу [1]. Негативна демографічна ситуація в Україні, високий рівень смертності й інвалідності дітей зі зловідомими новоутвореннями виводять питання дитячої лейкології за рамки суто медичних проблем і свідчать про їх загальнодержавний характер. Сьогодні накопичено великий клінічний матеріал, який свідчить про певні успіхи у терапії лейкозів [2]. Основні досягнення у цій галузі пов'язані з хімотерапією, що спрямована на повну ерадикацію пухлинного клону [3]. Незважаючи на те,

що збільшилося виживання дітей із ГЛ (з лімфобластними формами — до 75–80 %, з мієлобластними — до 40–45 %), залишається багато нерозв'язаних проблем, серед яких найбільш важливим є питання ранньої діагностики, профілактики та сучасної корекції ускладнень хімотерапії, які перешкоджають своєчасному проведеному передбачених програмою протоколів лікування, погіршують стан хворого і загальний прогноз захворювання [4].

Сучасні концепції діагностики та лікування лейкемій дитячого віку набули найбільш повного втілення у терапевтичних протоколах BFM, UCAL, POG та ін. (ГЛЛ ІК БФМ-2002, ГМЛ БФМ-98-2002, ALL-REZ-BMF

Pilot 02). Протоколи, що затверджені наказом МОЗ України № 364 від 20.07.2005 р., чітко регламентують специфічну діагностику та терапію, але внаслідок непередбачуваного спектра і тяжкості ускладнень при проведенні агресивної поліхіміотерапії, містять лише найбільш загальні положення програм супроводжувального лікування. Досягнення ремісії та підвищення відсотка довготривалого безподійного виживання значною мірою залежать від ефективності корекції ускладнень, які можуть бути фатальними. Це підтверджується тим, що протипухлинні препарати мають значні недоліки, до яких, у першу чергу, належить відсутність вибіркової дії тільки на пухлину.



Ураженню гепатобіліарної системи при лейкозах належить особливе місце, тому що печінка є органом, який метаболізує більшість цитостатиків. Крім того, гепатобіліарна система відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу організму, а також в адаптаційних реакціях, що визначає її участь у метаболічних функціях, підтримці міжорганих і міжсистемних зв'язків [5]. Деякі дослідники вважають ураження печінки при ГЛ наслідком гепатотоксичного впливу цитостатиків. Одночасно серйозного впливу зазнають тканини печінки за рахунок патогенетичних механізмів ГЛ. Сьогодні не існує докладних рекомендацій щодо використання тих чи інших показників ураження гепатобіліарної системи. Безперечно, кваліфікований контроль стану печінкового цитолізу, холестаза, гепатодепресивного синдрому, мезенхімального запалення та печінкового кровотоку повинен містити оцінку найважливіших, найбільш інформативних показників роботи гепатобіліарної системи, що буде потребувати алгоритму діагностичного дослідження. Це дасть змогу виявити характер, ступінь, механізми порушень гепатобіліарної системи і вжити заходів щодо їх корекції або усунення.

Метою нашого дослідження було визначення функціональних змін гепатобіліарної системи у дітей із ГЛ.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення мети обстежено 78 дітей: 41 (52,6 %) хлопчик і 37 (47,4 %) дівчаток, хворих на ГЛ, віком від 1 до 16 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в онкогематологічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з 1999 по 2008 рр. Як контрольну групу обстежено 40 практично здорових дітей. У всіх хворих застосовувалися традиційні клінічні методи обстеження, класичні методики

об'єктивного дослідження органів і систем.

Діагностика ГЛ проводилася згідно з наказом № 364 МОЗ України від 20.07.05 р. (за клінічним, цитологічним, цитохімічним, імунофенотипічним і цитогенетичним дослідженнями). У всіх хворих паралельно проводилися дослідження на бластних клітинах периферичної крові — цитохімічні реакції на мієлопероксидазу, із суданом чорним Б, PAS-реакцією, на нафтилацетатестеразу. При вивченні імунофенотипу використовувалися моноклональні антитіла до антигенів В-лінії, Т-лінії, мієлоасоційованих. Імунофенотипування лейкозних клітин виконувалося за допомогою методу проточної цитофлуориметрії з використанням моноклональних антитіл (МКА) виробництва фірм "Becton Dickinson" (США) і "Dako" (Данія).

Для діагностики уражень гепатобіліарної системи проводилася оцінка основних біохімічних синдромів: цитолізу, холестаза, печінково-клітинної недостатності й імунозапального. Синдром цитолізу підтверджувався проведенням визначення активності цитохімічних амінотрансфераз (уніфікований метод Ратмана — Франкеля); рівня лактатдегідрогенази (на спектрофотометрі Stat Fax 1904 Plus), рівня сироваткового заліза. Синдром холестаза підтверджувався шляхом проведення визначення активності лужної фосфатази (метод Боденського); рівня γ -глутамілтрансферази (набір реактивів фірми «Ляхема», Чехія), білірубину та його фракцій (уніфікований метод Ендрассика), холестерину (метод S. II ca), загальних ліпідів (метод L. Lazaro), ліпопротеїдів високої, низької і дуже низької щільності, коефіцієнта атерогенності. Синдром печінково-клітинної недостатності (гепатодепресивний) підтверджувався шляхом проведення визначення вмісту загального білка, альбумінів, протромбіну, білірубину. Імуноза-

пальний синдром (або мезенхімального запалення) характеризували визначенням рівня γ -глобулінів у сироватці крові, імуноглобулінів класів G, A, M, кількості й співвідношення субпопуляцій лімфоцитів. Одержані біохімічні дані використані для оцінки функціонального стану гепатобіліарної системи та ступеня ураження печінки, визначення прогнозу та контролю за ефективністю лікування.

Обов'язковим елементом збору діагностичної інформації було проведення скринінгу специфічних імунологічних маркерів гепатитів: анти-HAV-IgM, HBeAg, HBsAg, анти-HBc, анти-HBe, анти-HBs, анти-HCV за методом РІА або ІФА — та дослідження на інфекції (герпес I/II, ЦМВ-, ЕБВ-інфекції, а також бактеріологічне дослідження з різних ділянок при можливому їх ураженні).

Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл обстежених дітей відповідно до форми ГЛ показав, що 66 (84,6 %) дітей було з гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) і 12 (15,4 %) з гострим мієлобластним лейкозом (ГМЛ). Група дітей дошкільного та переддошкільного віку з ГЛЛ становила 44 (66,6 %) дитини і перевищувала за кількістю в 4 рази групи дітей віком 7–11 і 12–16 років.

Розділивши дітей, які хворіли на ГЛЛ, за FAB-типом на групи з L_1 і L_2 , L_1/L_2 , дістали дані, що вказують на переважання L_1 FAB-типу ГЛЛ — 30 (28,9 %), на який найчастіше хворіють діти переддошкільного та дошкільного віку — 23 (76,7 %) особи.

Комбінації різноманітних моноклональних маркерів дали основу для виділення 6 імунологічних підваріантів ГЛЛ: В-лінійні (BL) — про-В, пре-пре-В, пре-В, В; Т-лінійні (TL) — пре-Т, Т. У хворих BL- і TL-ГЛЛ були класифіковані як мієлоїдно-позитивні (My^+), якщо більше 20 % бластних клітин були позитивними за одним і більше мієлоїдними



антигенами. Залежно від експресії мієлоїдних антигенів було визначено 12 Му-позитивних хворих (18,2 %) і 52 (81,8 %) Му-негативних пацієнти. Крім того, за належністю до певного ряду лінійних клітин, нами спостерігалось 43 (67,2 %) дитини, які були BL-Му-негативними, 10 (15,6 %) дітей — BL-Му-позитивними, 9 (14,1 %) — TL-Му-негативними; TL-Му-позитивних було лише 2 (3,1 %). При L_1 і L_2 імунопідваріантах частіше спостерігається коекспресія мієлоїдних антигенів, відповідно 41,7 % при L_1 імунопідваріанті і 33,3 % — при L_2 імунопідваріанті. Комбінація різних диференційованих маркерів на поверхні бластних клітин, за даними імунофенотипування, дала підставу для виділення таких показників імунологічних підваріантів В-лінійних ГЛЛ: пре-В — 49 (89,1 %) дітей, пре-В імунопідваріант — 2 (3,6 %), про-В — 4 (7,2 %).

У клінічній синдромології ГЛЛ у обстежених дітей переважали прояви інтоксикаційного синдрому — у 58 (87,8 %) дітей, поряд із цим, більше ніж у 2/3 пацієнтів зафіксовані проліферативний — 48 (72,7 %), анемічний — 47 (71,2 %) і геморагічний — 46 (69,6 %) синдроми. При обстеженні дітей із мієлоїдними формами виявлено, що анемічний синдром був лідируючим у 10 (83,3 %) дітей. Ступінь ураження слизових оболонок виразково-некротичними змінами при ГЛЛ значно більший (6 (49,9 %)), ніж при ГЛЛ (3 (4,5 %)). Геморагічні прояви спостерігалися більше ніж у 60 % усіх хворих на ГЛ, із переважанням шкірних проявів — 34 (43,5 %), зрідка кровотечі зі слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, носова кровотеча (7 дітей, що становить 8,9 %). Нирковий синдром, що в дебюті захворювання проявлявся явищами гематурії, протеїнурії, лейкоцитурії, збільшенням розмірів нирок, за даними ультразвукового дослідження спостерігався у 19 (24,4 %) хворих. Уражен-

ня легень при ГЛ у дебюті захворювання зумовлено лейкозною інфільтрацією легень і клінічно проявлялось у 32 (41,0 %) хворих на альвеоліт, бронхіт, пневмонію, плеврит.

У 56 (71,8 %) обстежених дітей, хворих на ГЛ, спостерігалось ураження гепатобіліарної системи (рисунок). Клінічні прояви подібного ушкодження включали наявність жовтяниці (10,2 %), диспептичних проявів (24,3 %), біль у ділянці печінки (17,9 %), збільшення печінки (76,9 %), гіркоту в порожнині рота (7,2 %). При ураженні гепатобіліарної системи гепатомегалію можна виділити як основну ознаку, що свідчить про ступінь інфільтрації бластними клітинами (у дебюті захворювання), і як головну ознаку, що з'являється при дії хіміопрепаратів на фоні протокольного лікування. У даної групи обстежених хворих із ГЛ гепатомегалія була найбільш постійною клінічною ознакою у 56 (71,8 %) випадках, ступінь гіперплазії

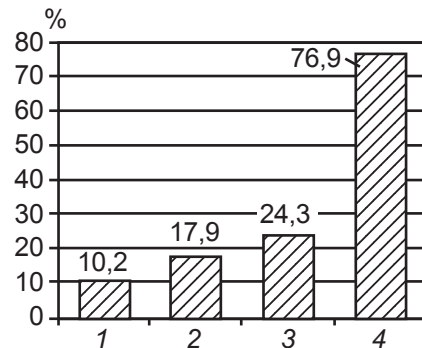


Рисунок. Частота клінічних симптомів ураження гепатобіліарної системи у дітей, хворих на гострий лейкоз: 1 — жовтяниця; 2 — біль у ділянці печінки; 3 — диспептичні прояви; 4 — гепатомегалія

печінки більше виражений у хлопчиків — 31 (75,6 %) випадок, що часто супроводжувалося болями в правій підреберній ділянці — 33 %. У дівчаток гепатомегалія у 8 (21,6 %) осіб супроводжувалася диспептичними проявами. Найбільш численну групу дітей, у яких було збільшення печінки, становили діти переддошкільного та дошкільного віку — 35 (74,5 %), незалежно від FAB-варіанта ГЛЛ, а саме при L_1 — 21 (70 %) і L_2 — 8 (80 %) дітей відповідно. З таблиці видно, що диспептичні прояви спостерігаються однаковою мірою на фоні гепатомегалії як у дітей переддошкільного, так і дошкільного віку і дітей від 7 до 11 років.

При аналізі активності індикаторних ферментів цитолізу при ураженні гепатобіліарної системи у дітей з ГЛ показана вірогідна різниця ($P < 0,01$) показників цитолізу у хворих на гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) залежно від FAB-типу. Так, рівень АСТ у групі дітей з L_2 -типом на 50 % більший, ніж у дітей з L_1/L_2 -типом, і на 42,9 % порівняно з дітьми з L_1 ГЛЛ. Рівень АЛТ у групі дітей з L_2 -типом більший на 60 % ($P < 0,01$) порівняно з подібним показником у пацієнтів із L_1 та L_1/L_2 FAB-типами. Вміст ЛДГ у групі дітей із L_2 -типом також перевищує показники у пацієнтів із L_1/L_2 - і L_1 -типами на 37,5 і 25,3 % відповідно.

Спостерігається чітка вірогідна різниця показників цитолізу (АЛТ, АСТ) у дітей, хворих на ГЛЛ, залежно від лінійної форми ГЛЛ з переважанням рівнів даних показників АЛТ на 42,9 %,

Таблиця

Розподіл обстежених дітей, хворих на гострий лейкоз, за симптомами ураження гепатобіліарної системи та віком, абс. (%)

Вік обстежених, роки	Збільшення печінки	Диспептичні прояви	Жовтяниця	Біль у ділянці печінки
1–6, n=47	35 (74,5)	12 (25,5)	3 (6,4)	6 (12,8)
7–11, n=16	11 (68,8)	4 (25)	3 (18,8)	2 (12,5)
12–16, n=15	8 (53,3)	3 (20)	1 (6,7)	3 (20)



АСТ на 38,5 % при Т-асоційованих формах ГЛЛ, причому більшою мірою змінюється рівень АЛТ. Різниця показників синдрому цитолізу ($P < 0,001$) виявлена у дітей, хворих на ГЛЛ, залежно від наявності коекспресії мієлоїдних антигенів, спостерігалось збільшення рівня АЛТ на 53,34 %, рівня АСТ на 50 %. Менш вірогідна різниця простежується щодо рівня ЛДГ ($P < 0,01$), який за наявності коекспресії одного або більше мієлоїдних антигенів збільшується на 27,4 %.

Серед усіх показників синдрому цитолізу найбільшу частоту відхилення від референтного інтервалу контролю має рівень АСТ (66,6 %), меншою мірою АЛТ (62,8 %), переважно у дівчаток від 7 до 11 та 12–16 років. Менша частота відхилення рівня ЛДГ (60 %) виявлена у групі дітей 7–11 років, також переважно у дівчаток.

Серед показників цитолізу найчастіше змінюється рівень АЛТ (у 91,6 % дітей) при ГМЛ, меншою мірою АСТ (у 83,3 % дітей). У всіх пацієнтів із ГЛЛ L₂ FАВ-типу спостерігається відхилення від референтного інтервалу контролю показників синдрому цитолізу, з меншим відсотком АСТ і АЛТ (60 %), ЛДГ (46,6 %) при L₁ FАВ-типі. При Т-асоційованих формах ГЛЛ відзначається найбільша частота відхилень від референтного інтервалу показників АЛТ і АСТ (100 %), у половині випадків ЛДГ (54,5 %). Діти, в яких при фенотипуванні ГЛ виявлено коекспресію мієлоїдних антигенів у 100 % випадків, мають збільшення рівнів АЛТ, АСТ, ЛДГ.

Аналіз взаємозв'язку між показниками ліпідного обміну та показниками синдрому цитолізу показав, що найбільш сильний позитивний взаємозв'язок існує між ЛПВЩ і ЛДГ: $r_{xy} = +0,82$ ($P = 0,47$). Помірний позитивний зв'язок спостерігається між рівнем холестерину й АЛТ: $r_{xy} = +0,374$ ($P = 0,001$) і рівнем АСТ: $r_{xy} = +0,434$. По-

мірний зворотний зв'язок відмічається між ЛПВЩ і АЛТ: $r_{xy} = -0,38$ ($P = 0,001$) і АСТ: $r_{xy} = -0,365$ ($P = 0,001$). Таким чином, взаємозв'язок між показниками ліпідного обміну та показниками синдрому цитолізу є різноспрямованим, найбільш сильний позитивний взаємозв'язок існує між ЛПВЩ і ЛДГ, зворотний помірний — між ЛПВЩ і АЛТ.

Висновки

1. Ураження гепатобіліарної системи спостерігалось у 56 (71,8 %) дітей, хворих на ГЛ, незалежно від FАВ-варіанта. При ушкодженні печінки та біліарного тракту при ГЛ гепатомегалія була найбільш постійним клінічним симптомом, переважно у хлопчиків — 31 (75,6 %), і в третині випадків супроводжувалася болями в животі — 8 (21,6 %) і диспептичними проявами — у 7 (17 %) випадках.

2. Дослідження порушення активності індикаторних ферментів синдрому цитолізу показало, що найбільш чутливими маркерами цитолізу при ураженні гепатобіліарної системи у дітей із ГЛ є рівні АЛТ і АСТ. Вірогідної зміни показників цитолізу залежно від статі й клінічної форми не виявлено. Активність цитолітичних маркерів найбільш виражена при L₂ FАВ-типі ГЛЛ і його Т-лінійній формі та прямо пов'язана з коекспресією мієлоїдних антигенів. Найбільшим відхиленням від референтного інтервалу контролю характеризується показник АСТ, який є найвищим у дітей 7–11 років і дівчаток підліткового віку.

Перспективи подальших досліджень. Цілком зрозуміло, що сьогодні не існує алгоритму діагностичного дослідження найбільш інформативних показників стану гепатобіліарної системи. Це потребує кваліфікованого контролю стану печінкового цитолізу, явищ холестази, показників мезенхімального запалення, проявів гепатодепресивного стану, тому не-

обхідне подальше вивчення характеру ступеня механізмів порушень гепатобіліарної системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шалімов С. О. Сучасні методи діагностики та лікування злоякісних новоутворень у дітей / С. О. Шалімов // Онкологія. — 2005. — Т. 7 (4). — С. 303.
2. Глузман Д. Ф. Морфоцитохимическая и иммунофенотипическая характеристика лейкоза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Д. Ф. Глузман, И. В. Абраменко, Л. М. Скляренко // Гематология и трансфузиология. — 2000. — № 4. — 24 с.
3. Божьева М. Г. Клинико-гематологические особенности и результаты лечения детей, больных острым лимфобластным лейкозом с экспрессией миелоидных антигенов / М. Г. Божьева, С. А. Маякова, Н. М. Тупицин // Российский онкологический журнал. — 2003. — № 1. — С. 32-34.
4. Афанасьева О. А. Клинико-функциональная характеристика сердечно-сосудистой системы у детей с острыми лейкозами на фоне химиотерапии / О. А. Афанасьева, Ю. В. Одинец // Таврический медико-биологический вестник. — 2004. — № 3 (7). — С. 19.
5. Особенности поражения печени у больных гемобластозами в отдаленном периоде клинико-гематологической ремиссии / Т. И. Поспелова, М. И. Лосева, Т. А. Агеева, Г. С. Солдатова // Информационный бюллетень. — 2000. — № 2 (9). — 45 с.

