



В.М. Дудник, В.Г. Фурман

Вінницький національний медичний університет  
імені М.І. Пирогова

Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня

## Маркерні ферменти при ураженні гепатобіліарної системи у дітей, хворих на гострий лейкоз

### Ключові слова

Діти, лейкоз, гепатобіліарна система.

Печінка є важливим органом хімічного гомеостазу організму, де утворюється єдиний обмінний і енергетичний пул для метаболізму білків, жирів і вуглеводів. Вона регулює пігментний обмін, секрецію жовчі, а також є детоксикатором [1, 7]. Ураження печінки при гострому лейкозі (ГЛ) у дітей займає особливе місце, оскільки вона метаболізує більшість цитостатичних препаратів, які призначають для програмної поліхіміотерапії [1, 2, 5].

Причинами порушення функцій печінки у дітей, хворих на ГЛ, можуть бути лейкемічні ураження, токсичний вплив хіміотерапевтичних препаратів, супутні інфікування вірусами НВВ, НСВ, НГВ, СМВ, герпесу, EBV тощо [5, 6]. Попри успіхи в гастроентерології, проблема ураження гепатобіліарної системи при ГЛ у дітей залишається складною і потребує подальшого вивчення.

Метою дослідження було визначення активності індикаторних ферментів синдрому цитолізу у дітей, хворих на ГЛ, залежно від віку, статі, FAB-типу, лінійності та наявності коекспресії мієлоїдних антигенів.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 78 дітей з ГЛ віком від 1 до 16 років, які лікувалися в онкогематологічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Верифікацію клінічного діагнозу проведено на підставі цитоморфологічних, цитохімічних та імунофенотипічних досліджень. Для визначення основних порушень активності індикаторних ферментів синдрому цитолізу реєстрували рівень АЛТ,

АСТ, лактатдегідрогеназа (ЛДГ) та коефіцієнт де Рітца (співвідношення ферментів АСТ і АЛТ).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета програм SPSS-12.

### Результати та їхнє обговорення

За даними дослідження доведено вірогідну різницю ( $p < 0,01$ ) показників цитолізу у хворих на гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) залежності від FAB-типу (табл. 1). Так, рівень АСТ у 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 дітей з  $L_2$ -типом більший на 60 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з цим показником у пацієнтів з  $L_1$  та  $L_1/L_2$  FAB-типами. Вміст ЛДГ у дітей з  $L_2$ -типом також перевищує показники у пацієнтів з  $L_1/L_2$ - та  $L_1$ -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 згаданих показників АЛТ на 42,9 %, АСТ на 38,5 % за Т-асоційованих форм ГЛЛ, причому більше змінюється рівень АЛТ. Різницю показників синдрому цитолізу ( $p < 0,001$ ) виявлено у дітей, хворих на ГЛЛ, залежно від наявності коекспресії мієлоїдних антигенів, спостерігалось збільшення рівня АЛТ на 53,34 %, вмісту АСТ на 50 %. Менш вірогідна різниця простежується стосовно рівня ЛДГ ( $p < 0,01$ ), який у разі коекспресії одного або більше мієлоїдних антигенів збільшується на 27,4 %.

Серед показників синдрому цитолізу найбільшу частоту відхилення від референтного інтервалу контролю має рівень АСТ (66,6 %), меншою

Таблиця 1. Показники синдрому цитолізу у дітей, хворих на ГЛЛ, залежно від FAB-типу

Показник	Усі хворі на ГЛЛ (n = 66)	L <sub>1</sub> (n = 30)	L <sub>1</sub> /L <sub>2</sub> (n = 24)	L <sub>2</sub> (n = 10)	Здорові діти (n = 40)
ЛДГ, ммоль/л	262,5 ± 103,6	264,7 ± 87,7	223,8 ± 103,1	358,2 ± 98,7*	188,17 ± 33,4
АЛТ, ммоль/(л·год)	0,9 ± 0,53	0,9 ± 0,51	0,6 ± 0,39	1,5 ± 0,33*	0,32 ± 0,06
АСТ, ммоль/(л·год)	0,8 ± 0,44	0,8 ± 0,44	0,7 ± 0,33	1,4 ± 0,26*	0,34 ± 0,05

Примітка. \* Різниця вірогідна між групами L<sub>2</sub> та L<sub>1</sub>/L<sub>2</sub>, L<sub>1</sub> (p < 0,01).

мірою — АЛТ (62,8 %), переважно у дівчаток віком від 7 до 11 років та 12–16 років. Меншу частоту відхилення рівня ЛДГ (60 %) виявлено у дітей 7–11 років, також переважно у дівчаток.

Серед показників цитолізу найчастіше змінюється рівень АЛТ (91,6 %) при гострому мієлобластному лейкозі, меншою мірою — АСТ (83,3 %). У всіх пацієнтів з ГЛЛ L<sub>2</sub> FAB-тип спостерігається відхилення від референтного інтервалу контролю показників синдрому цитолізу, з меншим відсотком — АСТ і АЛТ (60 %), ЛДГ (46,6 %) при L<sub>1</sub> FAB-типі.

У разі Т-асоційованих форм ГЛЛ спостерігається найбільша частота відхилень від референтного інтервалу показників АЛТ та АСТ (100 %), у половині випадків ЛДГ (54,5 %). У 100 % дітей, у яких під час фенотипування ГЛ виявлено коекспресію мієлоїдних антигенів, збільшені рівні АЛТ, АСТ, ЛДГ.

Аналіз взаємозв'язку між показниками ліпідного обміну та синдрому цитолізу засвідчив, що найсильніший позитивний взаємозв'язок простежується між ЛПВЩ та ЛДГ (r = +0,82; p = 0,47). Помірний позитивний зв'язок спостерігається між рівнями холестерину та АЛТ (r = +0,374; p = 0,001) та вмістом АСТ (r = +0,434; табл. 2). Помірний обернений зв'язок зауважено між ЛПВЩ та АЛТ (r = -0,38; p = 0,001), ЛПВЩ та АСТ (r = -0,365; p = 0,001). Таким чином, взаємозв'язок між показниками ліпідного обміну та синдрому цитолізу є різноспрямованим, найсильніший позитивний взаємозв'язок існує між ЛПВЩ та ЛДГ, обернений помірний — між ЛПВЩ та АЛТ.

Слід сказати також про позитивний помірний зв'язок рівня прямого білірубину з вмістом АЛТ (r = +0,554; p = 0,001) та АСТ (r = +0,513; p = 0,001), загального білірубину і АЛТ (r = +0,46; p = 0,001) та АСТ (r = +0,421 p = 0,001). Помірний кореляційний зв'язок існує між ГГТ та ЛДГ (r = +0,32; p = 0,004), ГГТ та АЛТ (r = +0,48; p = 0,001), ГГТ та АСТ (r = +0,405; p = 0,001), ЛФ з АЛТ (r = +0,362; p = 0,001), ЛФ з АСТ (r = +0,397; p = 0,001). Таким чином, взаємозв'язок між показниками синдромів холестази та цитолізу є односпрямований — прямий, позитивний, помірної сили, однак сила цього зв'язку найбільша з показниками АСТ і АЛТ (табл. 3).

Помірний негативний кореляційний зв'язок спостерігається між рівнем загального білка в крові та АЛТ (r = -0,566 p = 0,001), загального білка та АСТ (r = -0,516 p = 0,001). Слабкої сили обернений зв'язок простежується між рівнем альбумінів та АЛТ і АСТ — відповідно r = -0,207 (p = 0,069) і r = -0,176 (p = 0,122), між вмістом глобулінів та АЛТ (r = -0,207; p = 0,069). Таким чином, взаємозв'язок між показниками білково-синтетичної функції печінки та показниками синдрому цитолізу є різноспрямованим (табл. 4). Найсильніший обернений зв'язок спостерігається між рівнями загального білка в сироватці крові та АЛТ і АСТ.

## Висновки

У дітей, хворих на ГЛ, порушується активність індикаторних ферментів цитолізу (АЛТ, АСТ, ЛДГ) залежно від клінічної форми та FAB-типу.

Таблиця 2. Взаємозв'язок між показниками ліпідного обміну та синдрому цитолізу у дітей, хворих на ГЛ

Показник	ЛДГ	АЛТ	АСТ
Холестерин	+0,173 (p = 0,131)	+0,374 (p = 0,001)	+0,434 (p = 0,001)
Тригліцериди	+0,199 (p = 0,081)	-0,035 (p = 0,03)	+0,096 (p = 0,404)
Ліпопротеїди високої щільності	+0,820 (p = 0,47)	-0,380 (p = 0,001)	-0,365 (p = 0,001)
Ліпопротеїди низької щільності	+0,139 (p = 0,224)	+0,251 (p = 0,026)	+0,286 (p = 0,011)
Ліпопротеїди дуже низької щільності	+0,199 (p = 0,08)	-0,036 (p = 0,757)	+0,096 (p = 0,4)

Таблиця 3. Взаємозв'язок між показниками синдромів холестазу та цитолізу у дітей, хворих на ГЛ

Показник	ЛДГ	АЛТ	АСТ
Білірубін загальний	+0,269 (p = 0,017)	+0,460 (p = 0,001)	+0,421 (p = 0,001)
Прямий білірубін	+0,192 (p = 0,093)	+0,554 (p = 0,001)	+0,513 (p = 0,001)
Непрямий білірубін	+0,305 (p = 0,007)	+0,158 (p = 0,166)	+0,265 (p = 0,019)
Лужна фосфатаза	+0,196 (p = 0,086)	+0,362 (p = 0,001)	+0,397 (p = 0,001)
Гамма-глутаматтрансфераза	+0,320 (p = 0,004)	+0,480 (p = 0,001)	+0,405 (p = 0,001)

Таблиця 4. Взаємозв'язок між показниками білково-синтетичної функції печінки і вмісту сироваткового заліза, холестазу та синдрому цитолізу у дітей, хворих на ГЛ

Показник	ЛДГ	АЛТ	АСТ
Загальний білок	-0,285 (p = 0,011)	-0,566 (p = 0,001)	-0,516 (p = 0,001)
Альбуміни	+0,001 (p = 0,996)	-0,207 (p = 0,069)	-0,176 (p = 0,122)
Глобуліни	-0,001 (p = 0,996)	-0,207 (p = 0,069)	+0,176 (p = 0,122)
Сироваткове залізо	+0,161 (p = 0,16)	-0,026 (p = 0,822)	-0,053 (p = 0,003)

Більшою мірою показники цитолізу підвищуються при гострому мієлобластному лейкозі (АЛТ у 91,6 %, АСТ у 83,3 % хворих). Окрім того, спостерігається вірогідне підвищення вмісту АСТ при L<sub>2</sub>-типі порівняно з L<sub>1</sub>/L<sub>2</sub> та L<sub>1</sub> FAB-типами — на 50 і 42,9 % відповідно. Відносно рівнів АЛТ та ЛДГ спостерігається аналогічна закономірність.

Спостерігається чітка вірогідна різниця показників АЛТ, АСТ у дітей, хворих на ГЛ, залежно від лінійності ГЛЛ з переважанням рівнів АЛТ на 42,9 % і АСТ на 38,5 % при Т-асоційованій формі ГЛЛ. Під час визначення різниці показни-

ків цитолізу залежно від наявності коекспресії мієлоїдних антигенів зауважено, що вміст ЛДГ та АСТ на 50 % збільшений при Mu<sup>+</sup> ГЛЛ.

#### Перспективи подальших досліджень

Попри відчутні досягнення в розумінні патогенетичних основ ураження печінки та біліарної системи у дітей, хворих на гострий лейкоз, лишаються невирішеними питання своєчасної діагностики та медикаментозної корекції. Безперечно, кваліфікований контроль функціонального стану гепатобіліарної системи при гострому лейкозі у дітей потребує подальшого вивчення.

#### Список літератури

1. Аряев М.Л. Неонатология.— К.: АДЕФ-Україна, 2003.— 756 с.
2. Афанасьева О.А., Одинец Ю.В. // Клинико-функциональная характеристика сердечно-сосудистой системы у детей с острыми лейкозами на фоне химиотерапии / Таврический медико-биологический вестник. Мат. III Всеукр. научно-практ. конф. // Актуальные вопросы детской кардиоревматологии.— 2004.— № 3 (7).— С. 19.
3. Волошин М.А., Візир В.А. Застосування тіотриазоліну в гастроентерології // Здоров'я України.— 2007.— № 21 (178).— С. 64—65.
4. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей.— М.: Эотар-Мэд, 2001.— 264 с.
5. Поспелова Т.И., Лосева М.И., Агеева Т.А. Особенности поражения печени у больных гемобластомами в отдаленном периоде клинико-гематологической ремиссии // Информ. бюллетень.— № 2 (9).— 2000.— 21 с.
6. Шипулин В.П., Губская Е.Ю. Современные подходы к лечению заболеваний гепатобилиарной системы с применением препарата урсохол: Метод. реком.— К., 2005.— 23 с.
7. Lok A.S., McMahon B.G. Chronic hepatitis B // Hepatology.— 2001.— Vol. 34.— P. 1225—1241.

В.М. Дудник, В.Г. Фурман

## Маркерные ферменты при поражении гепатобилиарной системы у детей с острым лейкозом

Было исследовано нарушение активности индикаторных ферментов синдрома цитоліза у 78 детей с острым лейкозом в зависимости от возраста, пола, FAB-типа, линейности и наличия коэкспресии миєлоїдних антигенов, изучены взаимосвязи между показателями синдрома цитоліза и липидного обмена,

холестаза и белково-синтетической функции печени. Показатели цитолиза более высокие при миелоидной форме острого лейкоза, кроме того, наблюдается достоверное повышение АСТ при L<sub>2</sub>-типе лимфоидной формы острого лейкоза в сравнении с L<sub>1</sub>/L<sub>2</sub> и L<sub>1</sub> FAB-типами (на 50 и 42,9 % соответственно). Наблюдается четкая разница показателей АЛТ, АСТ у детей с острым лейкозом в зависимости от линейности острого лимфобластного лейкоза с преобладанием уровней АЛТ на 42,9 % и АСТ на 38,5 % при Т-ассоциированной форме острого лимфобластного лейкоза.

V.M. Dudnyk, V.G. Furman

## Marker enzymes at the hepatobiliary system injury in children with acute leucosis

The investigation has been held for the disorders of activity of indicator enzymes of cytolysis syndrome in 78 children with acute leucosis depending on age, gender, FAB-type, linearity and presence of co – expression of myeloid antigens, and correlations between data of cytolysis syndrome and data of lipid metabolism, cholestasis and liver-synthetic function were studied. The cytolysis indices were higher at myeloid form of acute leucosis (AML), moreover the significant increase of AST level at L<sub>2</sub> type of lymphoid form of acute leucosis in comparison with L<sub>1</sub>/L<sub>2</sub> and L<sub>1</sub> FAB types (50 % and 42.9 %, accordingly) was observed. There are significant difference between levels of ALT and AST in children with acute lymphoid leucosis in dependence from the linearity of acute lymphoid leucosis with prevalence of ALT (42.9 %) and AST (38.5 %) levels at T-associated form of acute lymphoid leucosis.

---

### Контактна інформація

Дудник Вероніка Михайлівна, д. мед. н., зав. кафедри педіатрії № 2

21036, м. Вінниця, вул. Медведєва, 21-а, кв. 52

Тел. (0432) 56-08-19

*Стаття надійшла до редакції 31 березня 2009 р.*