



УДК 616.36-008.6-053.2:612.014.4

ЛУЧАК М.В., ГНАТЕЙКО О.З., КЕЧ Н.Р., ЧАЙКОВСЬКА Г.С.

Державна установа «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України», м. Львів

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА СТАНУ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ В РЕГІОНАХ, ЗАБРУДНЕНИХ РІЗНИМИ ЗА ХАРАКТЕРОМ КСЕНОБІОТИКАМИ

Резюме. Проведено порівняльний аналіз сонографічних та біохімічних показників стану гепатобіліарної системи у 63 дітей, які проживають в екологічно забруднених районах із різними шляхами надходження ксенобіотиків в організм, для оптимізації ранньої діагностики екологічно зумовленої гепатобіліарної патології. Виявлено, що екологічно зумовлена патологія в обстежених дітей мала полісистемний характер, провідними нозологіями були гепатобіліарна патологія, патологія нирок та щитоподібної залози. Встановлено, що у дітей із харчовим шляхом надходження ксенобіотиків порушення перебігали у більш тяжкій формі і крім біохімічних ознак синдрому холестазу спостерігалось незначне підвищення гепатоцелюлярних ферментів на відміну від дітей з інгаляційним шляхом надходження ксенобіотиків, причому мали місце лише ранні лабораторні ознаки синдрому холестазу.

Ключові слова: гепатобіліарна патологія, діти, екологічно зумовлена патологія.

Вступ

Інтенсивний розвиток промисловості, розширення асортименту хімічних речовин, що використовуються у сільському господарстві, призвели до забруднення довкілля цілим комплексом хімічних чинників, що є факторами ризику розвитку багатьох екологічно залежних захворювань. Проблема дослідження патологій, розвиток яких викликаний комбінованою дією на організм ксенобіотиків різноманітної природи, має важливе значення, оскільки результуючий відгук біологічної системи за комбінованого впливу чинників не можна передбачати з огляду тільки на інформацію про ефекти їх окремої дії [10].

У вузькому розумінні термін «екологічно зумовлена патологія» означає патологічні процеси, які виникають в організмі людини під впливом малих доз низької інтенсивності агресивних чинників довкілля, що переважно діють стереотипно і зазвичай без залежності «доза — ефект» [2, 8]. Незважаючи на те, що ксенобіотики малої інтенсивності не відповідають класичній лінійній залежності «доза — ефект», вони можуть виступати в ролі факторів схильності, модифікуючих та посилюючих чинників, що здатні до кумуляції, та обирають ареною свого патогенного впливу най-

більш вразливі верстви населення, з одного боку, та найбільш чутливі системи організму — з іншого. Через наявність критичних періодів росту і розвитку, особливого обміну дитячий організм є найбільш чутливим до дії токсичних чинників, що, в свою чергу, підвищує ризик формування різних захворювань на фоні недосконалих адаптаційних механізмів дитячого організму [4, 12].

З огляду на це проблему виявлення екозумовлених донозологічних змін та проведення моніторингу по групах дітей підвищеного ризику слід визнати актуальною та перспективною. Її вирішення шляхом розробки та впровадження лікувально-профілактичних заходів дозволить досягти контролю за екологічною компонентою дитячого здоров'я.

Найбільшої агресії з боку екологічних хімічних чинників зазнає гепатобіліарна система, яка, з одного боку, бере участь у регуляції практично всіх видів обміну речовин та робить свій вагомий внесок у підтримку сталості внутрішнього

© Лучак М.В., Гнатейко О.З., Кеч Н.Р.,
Чайковська Г.С., 2014

© «Здоров'я дитини», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

середовища організму, а з іншого — бере участь у біотрансформації ксенобіотиків, забезпечуючи гідролітичну та кон'югаційну фази детоксикації токсичних сполук, і виведенні ксенобіотиків великої молекулярної маси (> 300 кДа) та підвищеної гідрофобності [1, 9, 11]. Відповідно, можна припустити, що від функціонального стану гепатобіліарної системи залежить стійкість організму або, навпаки, підвищена чутливість до пошкоджуючих агентів.

Гепатобіліарна система, в якій відбуваються процеси метаболічних перетворень токсичних речовин, є й однією з мішеней дії ксенобіотиків на організм. Проте завдяки великому функціональному резерву печінки порушення, що спричиняють ксенобіотики, можуть не супроводжуватися клінічними проявами, що утруднює ранню діагностику екологічно зумовленої гепатобіліарної патології [8, 9]. З огляду на це перед клініцистами постає питання про удосконалення діагностики таких станів із метою розробки ефективних лікувально-реабілітаційних заходів.

Для вивчення екологічно зумовлених захворювань у дітей обрано Рогатинський та Богородчанський райони Івано-Франківської області. Даний вибір викликаний невідповідністю стану навколишнього природного середовища області сучасним вимогам до якості довкілля та середовища проживання населення. На території Рогатинського району розташований один з основних забруднювачів атмосферного повітря області — Рогатинська компресорна станція, частка викидів забруднюючих речовин якої становить 2543,7 тис. т на рік, із них метан — 1981,6 тис. т, сполуки азоту — 305,1 тис. т, діоксид азоту — 302,7 тис. т, оксид вуглецю — 302,7 тис. т на рік. Крім того, на цю територію відбувається розсіювання викидів шкідливих речовин від Бурштинської ТЕС [3].

Об'єктами підвищеної небезпеки на території Богородчанського району є розташовані тут старі неліквідовані нафтогазові промисли, які є причиною безперешкодної міграції нафти і газу у вертикальному та латеральному напрямку з забрудненням поверхневих вод та ґрунтів [3, 6].

Отже, Рогатинський район належить до екологічно несприятливого регіону (ЕНР) із забрудненням території в основному інгаляційними ксенобіотиками, тоді як у Богородчанському районі переважають ксенобіотики з харчовим шляхом надходження в організм.

Мета роботи: оптимізувати ранню діагностику екологічно зумовленої гепатобіліарної патології у дітей, які проживають в екологічно забруднених регіонах (ЕЗР), на основі визначення маркерів раннього ушкодження печінки.

Матеріали та методи дослідження

Для реалізації мети обстежено 63 дитини віком 7–16 років, які з народження проживали в екологічно забруднених районах Івано-Франківської

області. Було сформовано дві групи: I група — 31 дитина з Рогатинського району, де наявне забруднення території в основному інгаляційними ксенобіотиками (I-ЕНР-ДШ); до II групи увійшли 32 дитини з Богородчанського району, де ґрунт, вода забруднені продуктами нафтопереробки, що обумовлює хімічне забруднення території з переважним надходженням ксенобіотиків в організм через шлунково-кишковий тракт (II-ЕНР-ШКТ). Отримані дані обстеження дітей з ЕНР порівнювали з даними 34 дітей віком від 7 до 16 років (III група — III-ЕЧР), які з народження проживають в умовно екологічно чистому регіоні (ЕЧР) — м. Городенка, вибраних за методом випадкової вибірки.

Усім дітям проводилось загальноклінічне обстеження, що включало збір анамнезу (у тому числі генеалогічного), вивчення первинної документації (медичної форми 112/у), клінічний огляд, вимірювання артеріального тиску, ультразвукове дослідження внутрішніх органів, щитоподібної залози і лабораторні дослідження.

Відповідно до вимог з біоетики «Про проведення лабораторних досліджень біологічного матеріалу» від батьків кожної дитини отримана письмова згода на дослідження біологічного матеріалу.

Для проведення біохімічного аналізу крові використовували загальноприйняті методики. З метою визначення гепатоспецифічного ферменту сорбітолдегідрогенази використовували методику Пиркова, яка полягала в тому, що в результаті каталітичної дії дегідрогеназ НАД·Н₂ за наявності фруктози переходить із відновної в окиснену форму [7].

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за загальноприйнятою методикою із застосуванням персонального комп'ютера та пакета програм Statistica. Для статистичної характеристики отриманих даних розраховували середні арифметичні величини, відносні величини й похибки середніх арифметичних і відносних величин. Оцінку вірогідності різниці середніх та відносних величин проводили за критерієм Стюдента з урахуванням числа спостережень.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час огляду всі діти перебували у задовільному стані. Проведений аналіз ультрасонографічних параметрів у дітей з ЕНР показав високу частоту патології щитоподібної залози (I-ЕНР-ДШ — 74 %, II-ЕНР-ШКТ — 37 % обстежених), жовчного міхура (I-ЕНР-ДШ — 19 %, II-ЕНР-ШКТ — 21 %) та нирок (I-ЕНР-ДШ — 26 %, II-ЕНР-ШКТ — 61 %). Їх частота була вірогідно вищою порівняно з даними дітей із III-ЕЧР, у яких патологію щитоподібної залози діагностовано лише у 31 % дітей, патологію жовчного міхура — у 3 % обстежених, нирок — у 4 % дітей ($p < 0,01$).

Слід відзначити, що у дітей II-ЕНР-ШКТ, які проживали на території, ґрунт та поверхневі води якої забруднені продуктами нафтопереробки, було виявлено вірогідно вищу частоту ехографічних ознак патології печінки, збільшення її розмірів зафіксовано у 42 % обстежених, що було вірогідно в 14 разів частіше, ніж у дітей групи контролю (3 % обстежених III-ЕЧР), та в 1,6 раза частіше, ніж у дітей, які проживають в районі, забрудненому інгаляційними ксенобіотиками (26 % дітей I-ЕНР-ДШ).

Така висока частота ультрасонографічних ознак патології печінки, жовчного міхура, щитоподібної залози та нирок дає можливість запідозрити провідну роль саме цих нозологій у клінічних проявах екологічно детермінованої патології у дітей обстежуваних районів. Отже, екопатологія у дітей, що проживають в ЕНР, перебігає із залученням різних систем організму і має полісистемний характер.

З метою виявлення ранніх маркерів ушкодження печінки у дітей з ЕНР із різними шляхами надходження ксенобіотиків в організм було визначено рівень гепатоцелюлярних ензимів. Проведене дослідження показало, що середня концентрація трансаміназ у сироватці крові дітей I-ЕНР-ДШ не відрізнялась від показників дітей із III-ЕЧР, тоді як рівень аланінамінотрансферази (АлАТ) сироватки крові дітей II-ЕНР-ШКТ-групи вірогідно відрізнявся від показників у дітей контрольної групи. Серед обстежених дітей, які проживали на території, забрудненій продуктами нафтопереробки, в 11 пацієнтів, що становило 34,4 % дітей дослідної групи, виявлено незначне підвищення АлАТ у сироватці крові, що було вірогідно вище порівняно з результатами III-ЕЧР-групи (табл. 1).

До гепатоспецифічних ферментів печінки належить сорбітолдегідрогеназа, яка є маркером

гепатотоксичності [13, 14], тому вважалось за доцільне визначити концентрацію цього ферменту в сироватці крові дітей в умовах забруднення до-вкілля.

Результати дослідження показали, що в обох групах дітей з ЕНР, незалежно від шляху надходження ксенобіотиків в організм, середня активність сорбітолдегідрогенази була вірогідно вищою від показників дітей з ЕЧР (табл. 1). Слід зазначити, що в усіх дітей із підвищеною концентрацією АлАТ виявлено підвищення сорбітолдегідрогенази, що підтверджує наявність ушкодження паренхіми печінки внаслідок систематичного метаболічного навантаження на гепатоцити.

Підвищення активності сорбітолдегідрогенази в сироватці крові виявлено у 9 дітей (29 %) I-ЕНР-ДШ-групи та у 24 дітей (75 %) II-ЕНР-ШКТ, що вірогідно відрізнялось від частоти підвищення даного фермента в сироватці крові дітей III-ЕЧР (3 %) (табл. 1).

Для діагностики синдрому холестазу проводилось визначення таких маркерів, як білірубін та його фракції, активність лужної фосфатази, гаммаглутамілтрансферази (ГГТ), загальний холестерин. У всіх дітей дослідної групи рівень білірубіну, його фракцій та загального холестерину в сироватці крові не відрізнявся від відповідних показників у дітей з ЕЧР (табл. 1).

На відміну від цього показника середня активність лужної фосфатази у сироватці крові дітей обох дослідних груп була вірогідно вищою порівняно з показниками дітей з ЕЧР. Гіперфосфатаземія спостерігалась у 22 пацієнтів I-ЕНР-ДШ та у 14 дітей II-ЕНР-ШКТ, що становило 70,9 та 43,7 % обстежених відповідно (табл. 1).

Оскільки підвищення рівня загальної лужної фосфатази може свідчити не лише про патологію гепатобіліарної системи, а й про порушення метаболізму кісткової тканини, то вважалось за

Таблиця 1. Активність біохімічних показників у сироватці крові дітей, які проживають в екологічно забруднених районах

| Показник | Активність показників та частота їх відхилення від норми | | | | | |
|-------------------------------------|--|--------|--------------------|--------|-----------------|------|
| | I-ЕНР-ДШ, n = 31 | | II-ЕНР-ШКТ, n = 32 | | III-ЕЧР, n = 34 | |
| | M ± m | q, % | M ± m | q, % | M ± m | q, % |
| Загальний білірубін, ммоль/л | 12,1 ± 0,6 | 0 | 15,1 ± 1,2 | 0 | 11,8 ± 1,4 | 0 |
| АлАТ, ммоль/л | 0,12 ± 0,01* | 6* | 0,20 ± 0,02* ** | 34* ** | 0,12 ± 0,01 | 6 |
| АсАТ, ммоль/л | 0,11 ± 0,01 | 6 | 0,17 ± 0,01 | 9 | 0,14 ± 0,01 | 6 |
| Сорбітолдегідрогеназа, мкмоль/мл/хв | 0,009 ± 0,003** | 29* ** | 0,027 ± 0,003** | 75* ** | 0,003 ± 0,001 | 3 |
| Лужна фосфатаза, нмоль / (с • л) | 8681,8 ± 482,5** | 71* ** | 6286 ± 528,0** | 44* ** | 4135,9 ± 432,9 | 9 |
| ГГТ, мккат/л | 0,36 ± 0,06 | 48** | 0,58 ± 0,07** | 62** | 0,27 ± 0,05 | 3 |
| Холестерин, ммоль/л | 2,80 ± 0,21 | 0 | 3,00 ± 0,21 | 12 | 3,20 ± 0,21 | 0 |

Примітки: * – вірогідна різниця показника між двома групами дітей з ЕЗР із різними шляхами надходження ксенобіотиків в організм; $p < 0,01$; ** – вірогідна різниця показника між даними дітей із забруднених районів та контрольної групи з ЕЧР; $p < 0,01$.

доцільне вивчити концентрацію більш специфічного маркера холестазу — ГГТ, підвищення концентрації якого не спостерігається при захворюваннях кісток [5].

Середня активність ГГТ у дітей із району з харчовим шляхом надходження ксенобіотиків статистично відрізнялася від показників у дітей контрольної групи, підвищення активності цього ферменту в сироватці крові дітей II-ЕНР-ШКТ діагностовано у 20 випадках (62,5 %). На відміну від результатів дослідження пацієнтів II-ЕНР-ШКТ у дітей I-ЕНР-ДШ-групи середня активність ГГТ у сироватці крові не була вірогідно вищою від результатів обстежених III-ЕЧР-групи, тоді як частка осіб із гіперферментемією вірогідно відрізнялася від дітей з ЕЧР (48 проти 3 % у контролі) (табл. 1). Наведені дані вказують на те, що можливим раннім проявом порушення функції печінки у дітей з ЕНР є початок розвитку синдрому холестазу, раннім проявом якого є підвищення активності ГГТ та лужної фосфатази в сироватці крові дітей.

Отже, результати проведеного дослідження вказують на те, що у дітей з інгаляційним шляхом надходження ксенобіотиків в організм екологічно зумовлена гепатобіліарна патологія мала більш м'який характер і проявлялася ранніми лабораторними ознаками синдрому холестазу, тоді як у дітей із харчовим шляхом надходження ксенобіотиків — перебігала у більш тяжкій формі і крім біохімічних ознак синдрому холестазу спостерігалось незначне підвищення ферментів цитолізу.

Висновки

Аналіз результатів ультразвукового огляду вказує на те, що екологічно зумовлена патологія в обстежених дітей мала полісистемний характер, провідними нозологіями були гепатобіліарна патологія, патологія нирок та цитоподібної залози.

Виявлено, що раннім проявом порушення функції печінки у дітей, які проживали в екологічно забруднених районах, незалежно від шляху надходження ксенобіотиків в організм, був розвиток синдрому холестазу, ранніми маркерами якого було підвищення активності гаммаглутамілтрансферази та лужної фосфатази в сироватці крові дітей.

Екологічно зумовлена гепатобіліарна патологія у дітей із харчовим шляхом надходження ксенобіотиків перебігала у більш тяжкій формі, і крім біохімічних ознак синдрому холестазу спостерігалось незначне підвищення ферментів цитолізу на відміну від дітей з інгаляційним шляхом надходження ксенобіотиків, причому мали місце лише ранні лабораторні ознаки синдрому холестазу.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення ранніх біохімічних показників ушкодження печінки дозволить провести ранню

діагностику екологічно детермінованої патології та вчасне лікування патологічних станів гепатобіліарної системи, а визначення генетичних маркерів схильності — встановити спадково обумовлену схильність кожної конкретної дитини до легшого або тяжчого перебігу захворювання та виділити групи ризику дітей, які підлягають обов'язковому проведенню медикаментозної корекції та профілактичних заходів.

Список літератури

1. Гнатейко О.З. Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища / О.З. Гнатейко, Н.С. Лук'яненко // *Здоров'я ребенка*. — 2007. — Т. 6, № 9. — С. 28-33.
2. Зербіно Д.Д. Екологічна патологія: проблема превентивної медицини / Д.Д. Зербіно // *Превентивна медицина*. — 2010. — № 1(67). — С. 87-90.
3. Івано-Франківська область. Екологічний паспорт регіону / Міністерство охорони навколишнього природного середовища України. Державне управління охорони навколишнього природного середовища в Івано-Франківській області. — 2011. — 169 с.
4. Колоскова О.К. Стан здоров'я дітей, які проживають в зонах поєданого забруднення ґрунту малими дозами солей важких металів та техногенних радіонуклідів (клініко-епідеміологічний аналіз, лікування, профілактика): автореф. дис... д-ра мед. наук: спец. 14.01.10 / О.К. Колоскова; Буковинський держ. мед. ун-т. — Чернівці, 2006. — 36 с.
5. Методичні вказівки до практичних занять з дисципліни «Клініко-лабораторна діагностика». Ензимдіагностика захворювань внутрішніх органів / укладачі: І.В. Чорна, І.Ю. Висоцький. — Суми: Сумський державний університет, 2011. — 130 с.
6. Основні принципи організації системи екологічного моніторингу довкілля в межах території нафтогазових промислів Богородчанського району / Я.О. Адаменко, О.М. Мандрик, Я.І. Лопушняк [та ін.] // *Екологічна безпека та збалансоване ресурсокористування*. — 2010. — № 1. — С. 5-11.
7. Пырков Л.М. Быстрое определение активности сорбитолдегидрогеназы в сыворотке крови / Л.М. Пырков, Т.А. Соколова, И.И. Малкина // *Лаб. дело*. — 1983. — № 3. — С. 30-31.
8. Прояви і діагностика зміненого перебігу захворювань у потерпілих від чорнобильської катастрофи / В. Терещенко, В. Піщиков, Л. Дегтярьова [та ін.] // *Вісн. НАН України*. — 2011. — № 4. — С. 24-34.
9. Роль печінки у підтриманні гомеостазу організму людини за фізіологічних та патологічних умов / Б.Г. Макар, Т.В. Процак, Н.І. Гаїна [та ін.] // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2012. — Т. 1(94). — С. 15-17.
10. *Acute Effects of Ambient Particulate Matter on Mortality in Europe and North America: Results from the APHENA Study* / E. Samoli, R. Peng, K. Katsouyanni [et al.] // *Environ Health Perspect.* — 2008. — Vol. 116(11). — P. 1480-1486.
11. Tujios S. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench / S. Tujios, J. Robert // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. — 2011. — № 8. — P. 202-211.
12. Schell L. M. Pollution and human biology / L.M. Schell, K.K. Burnits, P.W. Lathrop // *Ann. Hum. Biol.* — 2010. — Vol. 37, № 3. — P. 347-366.
13. *The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity* / J. Ozer, M. Ratner, M. Shaw [et al.] // *Toxicology*. — 2008. — Vol. 245, № 3. — P. 194-205.
14. Metushi I.G. Direct bioactivation and covalent binding of isoniazid in the liver of mice and in human hepatic microsomes / I.G. Metushi, T. Nakagawa, J. Utrecht // *Chem. Res. Toxicol.* — 2012. — Vol. 20, № 3. — P. 455-462.

Отримано 05.02.14 ■

Лучак М.В., Гнатейко О.З., Кеч Н.Р., Чайковская Г.С.
Государственное учреждение «Институт наследственной
патологии НАМН Украины», г. Львов

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ
ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, КОТОРЫЕ
ПРОЖИВАЮТ В РАЙОНАХ, ЗАГРЯЗНЕННЫХ
РАЗЛИЧНЫМИ ПО ХАРАКТЕРУ КСЕНОБИОТИКАМИ**

Резюме. Проведен сравнительный анализ сонографических и биохимических показателей состояния гепатобилиарной системы у 63 детей, которые проживают в экологически загрязненных районах с различными путями поступления ксенобиотиков в организм, для оптимизации ранней диагностики экологически обусловленной гепатобилиарной патологии. Обнаружено, что экпатология у обследованных детей носила полисистемный характер, ведущими нозологиями были гепатобилиарная патология, патология почек и щитовидной железы. Установлено, что у детей с пищевым путем поступления ксенобиотиков в организм нарушения протекали в более тяжелой форме и кроме биохимических признаков синдрома холестаза наблюдалось незначительное повышение гепатоцеллюлярных ферментов в отличие от детей с ингаляционным путем поступления ксенобиотиков в организм, причем имели место лишь ранние лабораторные признаки синдрома холестаза.

Ключевые слова: гепатобилиарная патология, дети, экологически обусловленная патология.

Luchak M.V., Gnateyko O.Z., Kech N.R., Chaykovska G.S.
State Institution «Institute of Hereditary Disease of National
Academy of Medical Sciences of Ukraine», Lviv, Ukraine

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE STATE
OF HEPATOBILIARY SYSTEM IN CHILDREN
WHO LIVE IN THE REGIONS POLLUTED
WITH DIFFERENT TYPES OF XENOBIOTICS**

Summary. It has been carried out a comparative analysis of sonographic and biochemical parameters of the hepatobiliary system state in 63 children living in environmentally unfriendly regions with different route of xenobiotic enter to the body in order to optimize early diagnosis of environmental hepatobiliary disease. It has been found that environmental disease in examined children was of multisystem nature, the leading nosologies of which were hepatobiliary, renal and thyroid pathologies. It was found that in children with xenobiotics, intaked with the food, disorders had more severe clinical course and besides the biochemical signs of cholestasis we detected slight increase of hepatocellular enzymes unlike the children with inhalation way of xenobiotics exposure, and early laboratory signs of cholestasis syndrome only occurred.

Key words: hepatobiliary pathology, children, environmental disease.