

УДК 616-155.392-053.038

В. Г. Бебешко¹, К. М. Бруслова¹✉, Н. М. Цветкова¹, Т. Т. Володіна², О. В. Копилова¹,
Т. О. Белінгіо¹, С. Я. Березовський¹, М. П. Петрунько¹, В. Г. Боярський¹,
В. М. Полянська¹, Т. І. Пушкарьова¹, Л. П. Міщенко¹

¹Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України”, вул. Мельникова 53, м. Київ, 04050, Україна

²Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, 01601, Україна, Київ, вул. Леонтовича, 9

ОЦІНКА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ СТРУКТУРИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ ЛЕЙКЕМІЯМИ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЕННЯ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

Мета. Обґрунтувати та оцінити ефективність лікувально-профілактичних заходів, застосованих для корекції біохімічних і біофізичних змін в структурі кісткової тканини у дітей, які зазнали впливу іонізуючого опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС, в динаміці лейкоцитного процесу.

Матеріали і методи. Обстежено 144 дітей, хворих на гострі лімфо- та мієлобластні лейкої. Досліджували дози опромінення хворих, вміст кальцію, загального білку, лужної фосфатази, кортизолу і тиреотропного гормону гіпофізу в сироватці крові, кислотно-лужну рівновагу, екскрецію фосфатів кальцію, склад амінокислот в сечі, щільність кісткової тканини.

Результати. У дітей з гострими лейкоїями в I гострий період та при проведенні хіміотерапії виявлено зниження показника денситометрії кісток, рівня кальцію, кортизолу та підвищення лужної фосфатази в сироватці крові і оксипроліну в сечі. В період ремісії захворювання у більшості хворих показники не розрізнялись з групою порівняння. У 10,0 % дітей групи порівняння відмічаються прояви остеопенічного синдрому. Дози опромінення хворих на гострі лейкоїї становили $3,66 \pm 0,11$ мЗв. Не встановлено зв'язку між дозами опромінення та показниками, які характеризують стан структури кісткової тканини, і медіаною виживаності хворих. Застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів у дітей, хворих на гострі лейкоїї в період ремісії, сприяло позитивному ефекту у 62,0 %. Гірший ефект спостерігався у пацієнтів з несприятливим перебігом захворювання.

Висновки. Результати дослідження показників метаболізму кісткової тканини свідчать про наявність змін в органічному та мінеральному матриці як у хворих на гострі лейкоїї, які зазнають впливу іонізуючого опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС, так і осіб без онкогематологічної патології, та необхідність застосування лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: діти, гострі лейкоїї, іонізуюче випромінення, структура кісткової тканини, корекція.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2014. Вип. 19. С. 192–202.

✉ Бруслова Катерина Михайлівна, e-mail: dr.bruslova@mail.ru

V. G. Bebeshko¹, K. M. Bruslova¹✉, N. M. Tsvietkova¹, T. T. Volodina², O. V. Kopylova¹,
T. O. Bellingio¹, S. A. Berezovski¹, M. P. Petrunko¹, V. G. Boyarskiy¹, V. M. Polianska¹,
T.I.Pushkareva¹, L.P. Mishchenko¹

¹State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Melnykov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

²A. V. Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Leontovych str, 9, Kyiv, Ukraine

Rationale treatment and preventive measures for correction of bone structure in children with acute leukemia, exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl accident

Objective. To justify and evaluate the effectiveness of treatment and preventive measures taken to correct the biochemical and biophysical changes in the structure of bone in children exposed to ionizing radiation due to Chernobyl accident in the dynamics of leukemic process.

Materials and methods. The study involved 144 patients with acute lymphoid and myeloid leukemia. Serum calcium, total protein, alkaline phosphatase, cortisol and thyroid-stimulating hormone were investigated, as well as calcium and phosphate excretion, amino acids composition in the urine, acid-base balance and buffer systems of blood, bone density.

Results. A reduction of bone densitometry, calcium and cortisol levels and increase of serum alkaline phosphatase and urine oxypoline were found in children with acute leukemia in acute I phase and during the chemotherapy. In the period of remission the majority of patients did not differ from the comparison group. The signs of osteopenic syndrome that require monitoring of the bone structure status were revealed in 10.0 % of children of the comparison group. Radiation doses of leukemia patients were 3.66 ± 0.11 mSv. No relationship between radiation dose and indicators that reflect the state of the bone tissue structures has been established. The use of complex health care measures in children with acute leukemia in remission, contributed to the positive effect of 62.0 %. Worsen effect was observed in patients with an unfavorable course of the disease.

Conclusions. Results of the study of bone tissue metabolism prove fore a change in the organic and mineral matrix in patients with acute leukemia exposed to ionizing radiation as a result of the Chonobyl NPP accident, and persons without hematologic diseases, and the need for treatment and prevention.

Key words: children, acute leukemia, ionizing radiation, bone structure, correction.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2014;19:192-202.

ВСТУП

Стромальне мікрооточення відіграє важливу роль у функціонуванні гемопоетичних клітин. Існує тісний взаємозв'язок між стромальними елементами мікрооточення та гемопоетичними клітинами-попередниками [1, 2]. В останні роки велику увагу приділяють стану кісткової тканини як компоненту стромального мікрооточення та його впливу на розвиток і перебіг лейкемій [3, 4]. Причому, у функціонуванні цієї багатокомпонентної системи задіяні всі механізми організму, до яких відносяться обмін кальцію, вітамінів, структурні особливості структури білка, нейроендокринна регуляція та генетичні маркери [5, 6]. Є інформація про підвищення частоти хвороб опорно-рухового апарату у дитячого населення після аварії на ЧАЕС. Важливе значення відіграє структура кісток у дітей з гострими лейкеміями на всіх етапах хіміотерапії, особливо

INTRODUCTION

Stromal microenvironment plays an important role in the functioning of hematopoietic cells. There is a close relationship between the stromal elements of microenvironment and hematopoietic cell precursors [1, 2]. In recent years, much attention is paid to the state of bone as component of stromal microenvironment and its impact on the development and course of leukemia [3, 4]. Moreover, the operation of the multicomponent system involves all the mechanisms of the body, which relate to the exchange of calcium, vitamins and protein structural features, neuroendocrine regulation and genetic markers [5, 6]. There is information about the increased frequency of diseases of the musculoskeletal system in children population after the Chernobyl accident. Equally important is the problem in children with acute leukemia at the any

в період мієлосупресії. Тому оцінка маркерів остеоутворення у дітей з онкогематологічними захворюваннями, які зазнають впливу несприятливих факторів аварії, є актуальною для корекції виявлених змін.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Обґрунтувати та оцінити ефективність лікувально-профілактичних заходів, застосованих для корекції біохімічних і біофізичних змін в структурі кісткової тканини у дітей, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС, в динаміці лейкомічного процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведені у 144 дітей, хворих на гострі лейкомії. З них 116 хворіли на гострі лімфобластні лейкомії (ГЛЛ), 28 – на гострі мієлобластні лейкомії (ГМЛ). Ми узагальнили матеріали багаторічного спостереження за хворими, які перебували під наглядом гематологів з 1998 р. по 2014 р. Результати оцінювались у дітей трьох вікових груп спостереження: до 7 років (перше витяжіння, (n = 76), від 7 до 12 років (передпубертатний період, n = 19) та старших за 12 років (пубертатного віку, n = 49). Розподіл дітей за віковими групами показав, що 49,3 % з них захворювали у віці до 7 років (табл. 1).

У 80,6 % хворих реєструвалась ГЛЛ, частіше у дітей до 7 років (64,8 %). Що стосується хворих на ГМЛ, то цей вид лейкомії був характерний для дітей старшого віку (22 із 28). В групу порівняння увійшло 99 дітей без онкогематологічних захворювань та скарг на патологію опорно-рухового апарату.

Діти з гострими лейкоміями обстежувались в І гострий період до лікування, при проведенні

chemotherapy period especially in myelosuppression phase. Therefore, the assessment of bone structure in children with acute leukemia who experienced unfavourable factors of the accident, is important for correction of found changes.

OBJECTIVE

To justify and evaluate the effectiveness of treatment and preventive measures taken to correct the biochemical and biophysical changes in the structure of bone in children exposed to ionizing radiation due to Chornobyl accident in the dynamics of leukemic process.

MATERIALS AND METHODS

This study was performed in 144 children with acute leukemia. Among them 116 suffered from acute lymphoblastic leukemia (ALL), and 28 from acute myeloid leukemia (AML). Data on long-term observations of patients who were under the supervision of hematologists summarized from 1998 to 2014. Results were evaluated in three ages groups of children: up to 7 years (first stretching n = 76), 7 to 12 years (prepuberty, n = 19) and older than 12 years (puberty, n = 49). Distribution of children by age group showed that in 49.3 % leukemia started at the age of 7 years (Table 1).

ALL was registered in 80.6 % of patients, mainly in children under 7 years of age (64.8 %). Acute myeloid leukemia was registered more often in older children (22 from 28). The comparison group included 99 children without oncohematologic disorders and patient complaints of locomotor system.

Children with acute leukemia were examined in the first acute phase before the treatment, during

Таблиця 1
Розподіл дітей за віком та варіантами гострих лейкомії

Table 1
Distribution of children by age and variants of acute leukemia

Вікові групи Age groups	Діти з ГЛЛ Children with ALL	Діти з ГМЛ Children with AML	Група порівняння Comparison group	Всього Total
До 7 років Up to 7 years	74	2	45	121
7–12 років 7–12 years	15	4	26	45
Старші за 12 років Over 12 years	27	22	28	77
Всього Total	116	28	99	243

хіміотерапії (ХТ) та період ремісії. Діагноз лейкемії базувався на результатах субпопуляційного складу імуноткомпетентних клітин та експресії поверхневих антигенів за імунологічними показниками. Елементи мієлограми та гемограми досліджувались в мазках кісткового мозку та периферичної крові, забарвлених за Романовським-Гімзою, і вивчались у світловому мікроскопі (збільшення $\times 900$). Кількісні показники елементів периферичної крові у дітей досліджувались на гемоаналізаторі HE-7000 (Sysmex, Японія). Біохімічні параметри сироватки крові (кальцій (Ca), загальний білок, лужна фосфатаза (ЛФ) визначались на біохімічному аналізаторі Humostar-600 (Німеччина). Склад вільних амінокислот в сечі досліджувався на амінокислотному аналізаторі типу Т-339. Кислотно-лужну рівновагу (КЛР) та буферні системи крові визначались на аналізаторі GEM-Premium 3000). Рівні кортизолу та тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ) в сироватці крові досліджувались за допомогою радіоімунного методу (RIA-Kits). Щільність кісткової тканини вивчалась на денситометрі Ultrasonometer Lunar (США).

З урахуванням визначених змін в показниках, які характеризують стан структури кісткової тканини у дітей, нами був розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів та оцінена його ефективність.

Дози опромінення хворих були розраховані згідно з даними “Загальнодозиметричної паспортизації населених пунктів України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської аварії”. Порівняльна оцінка доз опромінення проводилась між двома групами хворими на гострі лейкемії з урахуванням впливу іонізуючого випромінювання.

Обробка отриманих матеріалів проводилась за методами статистики (коефіцієнт кореляції Ст’юдента, Спірмена), формула Байєса.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати обстеження дітей в I гострий період лейкемії (ГЛЛ, ГМЛ), показали, що середні значення вмісту лужної фосфатази в сироватці крові були вищими, порівняно зі здоровими, а рівень кальцію в сироватці крові був нижчий ($p < 0,05$) (табл. 2). Вміст загального білка в сироватці крові у хворих дітей був нижчий, ніж у здорових. Щодо складу вільних амінокислот в сечі у хворих на гострі лейкемії, то звертає на себе увагу підвищений рівень оксипроліну та знижений вміст гліцину в сечі, що свідчить про розпад колагену кісток та порушення процесів його синтезу. Зміни в мінеральній скла-

the phase chemotherapy and the remission period. The diagnosis of leukemia was based on the results of subpopulation count of immune cells and expression of their surface antigens. Indicators of myelogram and hemogram were studied in smears of bone marrow and peripheral blood stained by Romanovsky-Gimza in the light microscope (magnification $\times 900$). Quantitative measures of peripheral blood elements in the children were studied by hemoanalyzer HE-7000 (Sysmex, Japan). Biochemical serum parameters: calcium (Ca), total protein, alkaline phosphatase (ALP) were determined by biochemical analyser Humostar-600 (Germany). Free amino acids content in urine was investigated by amino acid analyzer T-339. Acid-base balance and blood buffer systems were determined by the analyzer JEM-Premium 3000 (Germany). The level of cortisol and thyroid stimulating hormone (TSH) in serum were investigated using radioimmune method (RIA-Kits). Bone density was studied in the densitometer Ultrasonometer Lunar (USA).

Subject to certain changes in the parameters that characterize the state of the structure of bone in children, we have developed a set of health care measures and evaluated its effectiveness.

Radiation doses of patients were calculated according to the “General dosimetry certification of settlements of Ukraine, undergoing radioactive contamination due to the Chornobyl accident”. Comparative estimation of radiation doses between groups of leukemia patients was applied with due regard to radiation impact.

Processing of the material was performed by statistical methods (correlation coefficient, of Student’s, Spearman) Bayes formula.

RESULTS

The survey of children in the first acute phase of acute leukemia lymphoid as well as myeloid showed that the average content of serum alkaline phosphatase was higher compared with the healthy and the level of serum calcium was lower ($p < 0.05$; Table 2). The total protein level in serum of patients was lower than in healthy controls. Regarding the composition of free amino acids in the urine of patients with acute leukemia, elevated levels of oxyproline and low content of glycine were noteworthy, indicating the destruction of bone collagen and disturbance of its syn-

довій структури кісткової тканини у дітей з гострими лейкеміями виявлялись за підвищеною екскрецією фосфатів кальцію (ФСa) з сечею за рахунок більш розчинних їх форм, а саме дигідрофосфатів тетрагідратів (ДФ-ТГ). У хворих на гострі лейкемії показник щільності кісток, який є інтегральним щодо оцінки стану органічного та мінерального матриксу, був знижений ($p < 0,05$). Рівні кортизолу та тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ) в сироватці крові практично не розрізнялись порівняно зі здоровими дітьми.

Осалгічний синдром в I гострий період частіше реєструвався у дітей з ГЛЛ віком до 7 років та старших за 12 років (Ro-Spearman. = 0,44).

Оцінка індивідуальних величин визначених показників у хворих на гострі лейкемії показала деякі відмінності залежно від періоду захворювання. В табл. 3 наведено відсоток хворих, у яких спостерігались зміни в показниках. Так, рівень лужної фосфатази в сироватці крові як в I гострий період захворювання, так і при проведенні ХТ, у біль-

thesis. Changes in mineral component of bone structure in children with acute leukemia were identified by an increased excretion of calcium phosphate (CaPh) in the urine due to its more soluble forms, such as dihydrophosphate tetrahydrate (DPh-TH). Index of bone density, which is integrated on the assessment of organic and mineral matrix was reduced in patients with acute leukemia ($p < 0.05$). Levels of cortisol and thyroid stimulating hormone in serum practically did not differ as compared with healthy children.

Bone pain syndrome in the first acute phase often recorded in children with ALL aged under 7 and over 12 years (Ro-Spearman. = 0.44).

Evaluation of individual values of specified parameters in patients with acute leukemia showed some differences depending on the period of the disease. Table 3 shows the percentage of patients with of individual values. Thus, the alkaline phosphatase level was elevated in the majority of patients both in the acute phase of disease, and

Таблиця 2

Середні значення показників метаболізму кісткової тканини у дітей з гострими лейкеміями в I гострий період захворювання та осіб групи порівняння ($M \pm m$)

Table 2

Mean values of bone metabolism indices in children with acute leukemia in the acute phase of the disease and the comparison group ($M \pm m$)

Показники Indices	Діти з гострими лейкеміями Children with AL n = 144	Група порівняння Comparison group n = 99
Лужна фосфатаза в сироватці крові, мкмоль/л Alkaline phosphatase in serum, $\mu\text{mol/L}$	511,9 \pm 7,5 *	445,0 \pm 9,3
Кальцій в сироватці крові, мкмоль/л Calcium in serum, $\mu\text{mol/L}$	2,19 \pm 0,04 *	2,30 \pm 0,02
Загальний білок в сироватці крові, г/л Total protein in serum, g/L	61,3 \pm 2,0 *	68,5 \pm 2,1
Окспиролін в сечі, мкмоль/л Oxyprolin in urine, $\mu\text{mol/L}$	18,8 \pm 1,3 *	11,1 \pm 0,5
Гліцин в сечі, мкмоль/л Glycine in urine, $\mu\text{mol/L}$	15,3 \pm 0,4 *	22,4 \pm 1,6
ФСa (ДФ-ТГ), ум. од. CaPh (DPh-TH) (stand. units)	1,57 \pm 0,08 *	0,78 \pm 0,12
Денситометрія кісток, од. Bone densitometry (units)	71,4 \pm 3,2 *	85,3 \pm 4,3
Кортизол в сироватці крові, нмоль/л Cortisol in serum nmol /L	296,5 \pm 19,4	313,6 \pm 10,5
ТТГ в сироватці крові, МОД/л TSH in serum $\mu\text{IU/mL}$	2,31 \pm 0,33	2,78 \pm 0,24

Примітка. * – різниця між показниками достовірна, $p < 0,05$.
Note. * – significant difference between the indices ($p < 0,05$).

шості хворих був підвищений. Аналогічна ситуація спостерігалась з показниками екскреції ФСа (ДФ-ТГ) та оксипроліну в сечі хворих. В той же час визначалось зниження концентрації кальцію, загального білку в сироватці крові, гліцину в сечі та дисбаланс кислотно-лужної рівноваги крові, що впливало на щільність кісткової тканини за показником денситометрії. В період ремісії у 18,8 % хворих рівень кортизолу в сироватці крові не досягав нормативних значень. Слід підкреслити, що у 10,0 % дітей групи порівняння відмічалися прояви остеопенії без скарг на зміни в опорно-руховому апараті.

Нами були визначені показники, які залежали від віку хворих на гострі лейкемії (ГЛЛ, ГМЛ; табл. 4). Причому, підвищений вміст лужної фосфатази та знижений показник денситометрії були також характерними для осіб групи порівняння до 7 років.

during chemotherapy. A similar situation was observed with indicators of CaPh (DPh-TH) and oxypoline excretion in the urine of patients. At the same time, reduced concentrations of calcium and total protein in the serum and glycine in urine, imbalance of acid-alkaline equilibrium of the blood were determined influencing to decrease the bone density according to densitometry. Cortisol level did not reach normative values in 18,8 % of patients in remission period. It should be emphasized that 10.0 % of children in the comparison group had recorded signs of osteopenia without complaint to changes in the locomotor apparatus.

We have identified parameters depending on the age of patients with acute leukemia (ALL, AML; Table 4). Moreover, increased level of alkaline phosphatase and decreased rate of bone density were also typical for children up to 7 years in comparison group.

Таблиця 3

Відсоток дітей з гострими лейкеміями та осіб групи порівняння зі змінами показників метаболізму кісткової тканини (↑ – вищий чи ↓ – нижчий рівень показника порівняно з середнім)

Table 3

The percentage of patients with acute leukemia and children of comparison group with changes in indices of bone metabolism (↑ – higher or ↓ – lower value vs. mean)

Показники Indices	Хворі на гострі лейкемії, період, n = 144 Acute leukemia patients by periods, n = 144			Група порівняння Comparison group n = 99
	I гострий / I acute	ХТ / chemotherapy	ремісія / remission	
Лужна фосфатаза Alkaline phosphatase	↑ 57,6 *	↑ 82,6 *	↑ 26,3	↑ 18,2
Кальцій Calcium	↓ 58,3 *	↓ 64,6 *	↓ 25,0	↓ 17,2
Загальний білок Total protein	↓ 36,1 *,**	↓ 67,4 *	↓ 15,3	↓ 16,2
Оксипролін Oxypoline	↑ 43,4 *	↑ 66,0 *	↑ 19,4	↑ 11,1
Гліцин Glycine	↓ 18,0 **	↓ 36,1 *	↓ 15,2	↓ 13,1
ФСа (ДФ-ТГ) CaPh (DPh-TH)	↑ 61,8 *	↑ 72,2 *	↑ 21,5	↑ 15,2
КЛР Acid-base balance	↓ 10,4 *,**	↓ 27,8 *	↓ 8,3	↓ 5,1
Денситометрія Bone densitometry	↓ 29,1 *,**	↓ 58,3 *	↓ 16,0	↑ 10,0
Кортизол Cortisol	↓ 18,8 *,**	↓ 38,9 *	↓ 18,8	↓ 8,1
ТТГ TSH	↑ 4,2 *,**	↑ 8,3 *	↑ 2,8	↑ 2,0

Примітка. * – різниця з групою порівняння достовірна; ** – різниця між I гострим періодом та ХТ достовірна, p < 0,05.
Note. * – significant difference from the comparison group; ** – difference between the acute and chemotherapy phases of AL (p < 0.05).

Таблиця 4

Показники, котрі мали зв'язок з віком хворих на гострі лейкемії (ГЛЛ, ГМЛ)

Table 4

Indices, which had links to the age of patients with acute leukemia (ALL, AML)

Показники Indices	Вік хворих Age of patients
ЛФ в сироватці крові / alkaline phosphatase in serum	↑ у хворих до 7 років / in patients under 7 years
Кальцій в сироватці крові / calcium in serum	↓ у хворих до 7 років / in patients under 7 years
Оксипролін в сечі та крові / oxypoline in urine and blood	↑ у дітей до 7 років та старших за 12 років / in children under 7 years and over 12 years
Щільність кісткової тканини / bone densitometry	↓ у дітей до 7 років / in patients under 7 years
Кортизол в сироватці крові / cortisol in serum	↓ у хворих до 7 років / in patients under 7 years

Примітка. ↑ – вищий чи ↓ – нижчий рівень показника.
Note. ↑ – higher or ↓ – lower level of index.

Медіана виживаності хворих на гострі лейкемії залежала від ряду показників. В табл. 5 надані ці показники за ступенем їх значущості (за шкалою рангів), які впливають на перебіг захворювання. Найбільш суттєвий вплив мала щільність кісткової тканини. У хворих з показником денситометрії, нижчим за 65 од., медіана виживаності була до 30 міс (23,6 ± 2,4 міс), тоді як у дітей з нормативною щільністю кісткової тканини (показник денситометра в межах від 100 од. до 85 од.) медіана виживаності дорівнювала 72,3 ± 2,5 міс). Крім того, медіана виживаності дітей з нормативним рівнем кортизолу в сироватці крові в ініціальний період гострих лейкемій становила 68,3 ± 2,3 міс, з низьким (нижче 200 нмоль/л) – 31,0 ± 2,1 міс. Решта показників також впливала на перебіг лейкемій, але в меншій мірі. Тобто, денситометрія є інтегральним показником щільності кісткової тканини у дітей, що обумовлена станом органічної та мінеральної складових, до яких відносять такі параметри як обмін колагену, фосфатів кальцію та їх ендокринну регуляцію.

The median survival of patients with acute leukemia depended on some parameters. Table 5 contains these parameters according to their importance (by the scale of ranks). Bone density was of the most significant effect. Median survival of patients with index of densitometry below 65 units was up to 30 months (23.6 ± 2.4 months), whereas in children with normal bone density (densitometry in the range of 100–85 units) the median survival rate was equal to 72.3 ± 2.5 months). Therewith median survival of children with low initial cortisol level (below 200 nmol/L) was 2.2 times shorter than of others. The remaining parameters also influence to the course of leukemia, but to a lesser extent. Thus, densitometry is an integral factor in assessing the bone structure in children with leukemia and its value depends on changes in the organic and mineral components of bone, including collagen and calcium phosphate metabolism both with endocrine regulation.

Таблиця 5

Показники, які впливають на медіану виживаності хворих на гострі лейкемії (ГЛЛ, ГМЛ)

Table 5

Indices that affect the median survival of patients with acute leukemia (ALL, AML)

Показники Indices	Порядок за шкалою рангів* Ordered by rank scale*
Щільність кісткової тканини / bone densitometry	1
Кортизол в сироватці крові / cortisol in serum	2
ЛФ в сироватці крові / alkaline phosphatase in serum	3
Кальцій в сироватці крові / calcium in serum	3
Фосфати кальція в сечі / CaPh (DPh-TH) in urine	3
Оксипролін в сечі / oxypoline in urine	3
ТТГ в сироватці крові / TSH in serum	4

Примітка. * – за формулою Байеса.
Note. * – by Bayes formula.

Тобто, нами встановлені зміни в деяких показниках метаболізму кісткової тканини як у хворих на всіх етапах лейкемічного процесу, так і осіб групи порівняння, що свідчить про поширеність патології опорно-рухового апарату в дитячій популяції та вказує на необхідність проведення лікувально-профілактичних заходів. Крім того, діти зі змінами в показниках щільності кісток складають групу підвищеного ризику з онкогематологічної патології та потребують довгострокового моніторингу [7].

Дози опромінення хворих на гострі лейкемії, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, знаходились в межах від 0,12 до 14,0 мЗв (середні дози становили $3,66 \pm 0,11$ мЗв). Не встановлено зв'язку між дозами опромінення, варіантами захворювання (ГЛЛ, ГМЛ), віком дітей та показниками, які характеризують стан структури кісткової тканини, а також медіаною виживаності хворих. Не визначено різниці в показниках порівняно з пацієнтами з гострими лейкеміями, які проживали в екологічно сприятливих умовах.

Для дітей зі змінами в показниках метаболізму кісткової тканини ми застосовували розроблений нами комплекс лікувально-профілактичних заходів для корекції органічного та мінерального матриксу. Цей комплекс передбачав проведення у дітей наступних заходів:

- за умов дефіциту кальцію призначались продукти харчування, що містять кальцій та основні фосфати;
- при змінах в мінеральному складі гідроксиапатиту застосовувались препарати дифосфату, дигідрофосфату кальцію з аскорбіновою або лимонною кислотою; препарати моно- фосфатів кальцію; вітаміни B₆, B₁₅, які беруть участь в нормалізації метаболічних процесів у кістковій тканині;
- при змінах в процесах колагеноутворення для нормалізації амінокислотного складу сечі призначали харчові білкові суміші, препарати на основі гліцину, що входить до складу колагену кісток (33 %) і сприяє усуненню ацидозу;
- при змінах в ендокринному статусі корекцію показників проводили за призначенням лікаря-ендокринолога (призначали глюкокортикоїди);
- при зниженні рН крові кислотно-лужну рівновагу коригували за допомогою лужних розчинів (мінеральна вода).

Відомо, що репарація кісткових структур є тривалим процесом, який залежить від багатьох факторів, в тому числі генетичних. Формування кісткових тканин триває повільно, починаючи з 5–6 тижнів, і залежить від періоду гострої лейкемії. Тому ефек-

That is, we found changes in some parameters of bone metabolism in patients with all stages of the leukemic process and individuals of comparison group, indicating to the prevalence of pathology of musculoskeletal system in pediatric populations and pointing to the need for health care measures. In addition, children with changes in indices of bone density form a group with high risk of oncohematologic disease and require long-term monitoring [7].

Radiation doses of patients with acute leukemia who were exposed to ionizing radiation were in the range of 0.12 to 14.0 mSv (mean dose were 3.66 ± 0.11 mSv). No relation was established between doses, variants of the disease (ALL, AML), age of children and indices that characterize the state of bone structure and the median survival of patients. No evident differences were defined in comparison to patients with acute leukemia who lived in environmentally favorable conditions.

A set of therapeutic and preventive measures for the correction of organic and mineral matrix was developed and used for children with changes in parameters of bone metabolism. This complex provided for the children following activities:

- administration of foods that contain calcium and basic phosphates in cases of calcium deficiency;
- when changes in the mineral composition of hydroxyapatite were found diphosphate, calcium dihydrophosphate with ascorbic or citric acid, monophosphates of calcium and vitamins B₆, B₁₅ were used which are involved in the normalization of metabolic processes in the tissue;
- finding changes in the collagen to normalize the amino acid content in urine food protein mixtures were administered, drugs based on glycine, which is a 33 % of bone collagen composition and helps to remove acidosis;
- changes in endocrine status (if any) were corrected according to prescriptions of endocrinologist (administration of glucocorticoids);
- in cases of decreased pH of blood acid-base balance was adjusted using alkaline solutions (mineral water).

It is known that the repair of bone structures is a lengthy process that depends on many factors, including genetic. The formation of bone tissue continues slowly, starting with 5–6 weeks, depending on the period of acute leukemia.

тивність застосованих заходів оцінювалась через 2–3 місяці.

Оцінка ефективності лікувально-профілактичних заходів проводилась за станом опорно-рухового апарату дитини (за наявністю осалгій, деформацій суглобів та обмеження в них рухів), рівнем кальцію, лужної фосфатази в сироватці крові, вмістом оксипроліну і гліцину в сечі, кислотно-лужною рівновагою крові, рівнями гормонів (кортизолу, тиреотропного гормону гіпофізу) та показником щільності кісток. Враховувались позитивний і частковий ефект та відсутність ефекту від лікування. При позитивному ефекті визначені показники нормалізувались до вікових величин, при частковому – залишались зміни в показниках до 50 % від нормативних величин.

Оцінка ефективності застосованих заходів у дітей з гострими лейкеміями без урахування періоду захворювання показала, що відсоток хворих залежно від рангу відповіді на лікування розподілявся майже рівномірно : 43,3; 23,8 та 32,9 % (табл. 6). Кращі результати отримані у хворих в період ремісії, ніж в I гострий період та при проведенні хіміотерапії, гірші – у дітей з несприятливим перебігом захворювання. Відповідь на лікування не залежала від віку дітей та варіанту гострих лейкемій. Тобто, ефект від призначеного лікування залежав від періоду захворювання та перебігу основного процесу.

В період ремісії у 30 хворих (18,1 %) незалежно від їх віку спостерігались осалгії, що може бути пов'язано зі змінами процесів білкового обміну, електrolітного балансу, судинною дистонією тощо.

У 54 дітей групи порівняння зі змінами в показниках метаболізму кісткової структури застосовувались лікувально-профілактичні заходи, які сприяли позитив-

Therefore, the effectiveness of applied interventions was evaluated in 2–3 months.

The estimation of health care effectiveness took into consideration the state of musculoskeletal system of the child (any osalgies, joint deformities and limitations in their movements), the levels of calcium, alkaline phosphatase in serum, oxypoline and glycine in content urine, acid-base balance of blood, levels of hormones (cortisol, thyroid-stimulating hormone) and bone density. Effects were estimated as positive, partial positive and no effect of treatment. Positive effect meant normalization of studied parameters to the age variables, in case of partial effect changes remained in up to 50 % of the standard values.

Evaluation the effectiveness of interventions in children with acute leukemia by summarizing the periods of disease showed the equidistribute of percentage of cases depending on rank of response to treatment: 43.3; 23.8 and 32.9 % (Table 6). Best results were obtained in patients in remission than in the acute phase I and chemotherapy period, worse were in children with unfavorable course of disease. Response to treatment did not depend on the age of children and variant of acute leukemia. That is, the effect of this treatment was dependent on the period of the disease and the course of the main process.

In remission 30 patients (18.1 %), regardless of their age had ossalgies, which may be due to a change in protein metabolism, electrolyte balance, vascular dystonia etc. Therapeutic and prophylactic measures used in 54 children of comparison group with changes in metabolic parameters of bone structure contributed to the positive and par-

Таблиця 6

Оцінка ефективності лікувально-профілактичних заходів у дітей з гострими лейкеміями залежно від періоду лейкемічного процесу

Table 6

Evaluation the effectiveness of treatment and prevention measures in children with AL, depending on the stage of the leukemic process

Період Periods of AL	Число дітей N of of children	Позитивний ефект Positive effect		Частковий ефект Partial effect		Без ефекту No effect	
		абс.ч. / n	%	Абс.ч. / n	%	абс.ч. / n	%
I гострий період / I acute	75	26*	34,7	21	28,0	28*	37,3
Період ХТ / Chemotherapy	94	30*	31,9	20	16,0	44*	46,8
Ремісія / Remission	92	57	62,0	21	22,8	14	15,2
Всього / Total [#]	261	113	43,3	62	23,8	86	32,9

Примітка. * – різниця порівняно з періодом ремісії достовірна, p<0,05; [#] – з урахуванням перебування дітей в різних періодах.
Note. * – significant differences compared to the remission period (p<0.05); [#] – taking into account different periods in the same child.

ному та частковому ефекту у 46 осіб. У 8 дітей (14,8 %) ефект від лікування був відсутній і ці пацієнти становили групу підвищеного ризику з онкогематологічної патології і потребували подальшого спостереження.

Отримані дані свідчать про необхідність своєчасного застосування заходів корекції органічного та мінерального матриксу кісткових структур з метою оптимізації перебігу гострих лейкемій у дітей та покращення якості їх життя.

ВИСНОВКИ

1. Дози опромінення хворих знаходились в межах від 0,12 до 14,0 мЗв (середні дози становили $3,66 \pm 0,11$ мЗв). Не встановлено зв'язку між дозами опромінення та показниками, які характеризують стан структури кісткової тканини, і медіаною виживаності хворих. Не визначено різниці в показниках порівняно з дітьми з гострими лейкеміями, які проживали в екологічно сприятливих умовах.
2. Результати обстеження хворих на гострі лейкемії в усі періоди лейкемічного процесу (I гострий період, період хіміотерапії, ремісії) виявили зміни в маркерах деградації структури кісткової тканини та їх ендокринній регуляції, що свідчить про необхідність застосування лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів на всіх етапах лікування і спостереження.
3. Визначені ознаки, які мають зв'язок з віком хворих на гострі лейкемії: у дітей до 7 років знижені щільність кісткової тканини, рівні кальцію, кортизолу в сироватці крові та підвищений вміст лужної фосфатази в сироватці крові та оксипроліну в сечі.
4. Застосування розробленого нами комплексу лікувально-профілактичних заходів у дітей, хворих на гострі лейкемії, який передбачав застосування препаратів кальцію, гліцину, вітамінів B₆, B₁₅, мікроелементів, корекцію кислотно-лужної рівноваги крові та ендокринного статусу, сприяло позитивному ефекту у 62,0 % хворих в періоді ремісії, гірший ефект спостерігався у пацієнтів з несприятливим перебігом захворювання.
5. У 10,0 % дітей групи порівняння відмічаються прояви остеопенічного синдрому, що свідчить про наявність процесів деградації кісток та необхідність застосування лікувально-профілактичних заходів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Bianco P. Bone and the hematopoietic niche: a tale of two stem cells / P. Bianco // *Blood*. – 2011. – Vol. 117, No. 20. – P. 5281–5288.
2. Direct conversion of human fibroblasts to multilineage blood progenitors / E. Szabo, S. Rampalli, R. Risueno [et al.] // *Nature*. – 2010. – Vol. 468. – P. 521–526.

tial effect in 46 people. In 8 children (14.8 %) the effect of the treatment was not available and these patients were at increased risk of hematologic pathology and needed follow-up.

These data suggest the need for timely application of correction of organic and mineral matrix of bone structures to optimize the course of acute leukemia in children and improve their lives quality.

CONCLUSIONS

1. Radiation doses of patients were in the range of 0.12 to 14.0 mSv (mean doses were 3.66 ± 0.11 mSv). No relation was established between doses and indices that characterize the state bone structure and the median survival of patients. No difference was defined in indices compared to children with acute leukemia who living in environmentally favorable conditions.
2. The examination of patients with acute leukemia during all periods of leukemic process (the I acute phase, chemotherapy and remission) found changes in markers of bone degradation patterns and their endocrine regulation, which indicates the need for treatment and prevention in patients at all stages of treatment and observation.
3. The features that are associated with the age of acute leukemia patients were identified: in children under 7 years reduced bone density, low levels of calcium and cortisol and high content of serum alkaline phosphatase and urine oxyproline.
4. Application of developed complex treatment and preventive measures in children with acute leukemia, which included the use of calcium, glycine, vitamins B₆, B₁₅, microelements, correction of acid-base balance of the blood and endocrine status, contributed to the positive effect in 62.0 % of patients in remission, worst effect was observed in patients with unfavorable disease course.
5. In comparison group 10.0 % of children had osteopenic syndrome manifestations indicating the presence of bone degradation processes and the need for health care measures.

REFERENCES

1. Bianco P. Bone and the hematopoietic niche: a tale of two stem cells. *Blood*. 2011 May 19;117(20):5281-8.
2. Szabo E, Rampalli S, Risueno RM, Schnerch A, Mitchell R, Fiebig-Comyn A, et al. Direct conversion of human fibroblasts to multilineage blood progenitors. *Nature*. 2010 Nov 25;468(7323):521-6.

3. Metabolomics of the Tumor Microenvironment in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia / S. Tiziani, Y. Kang, R. Harjanto [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, No. 12. – e82859.
4. Becker P. S. Dependence of acute myeloid leukemia on adhesion within the bone marrow microenvironment [Electronic resource] / P. S. Becker // Scientific World J. – 2012. – Vol. 2012, Article ID 856467. – 4 p. – Available from : <http://dx.doi.org/10.1100/2012/856467>.
5. Стан кісткової структури у дітей, хворих на гостру лейкемію, які зазнають дії несприятливих факторів внаслідок аварії на ЧАЕС / В. Г. Бебешко, Д. А. Базика, К. М. Бруслова [та ін.] // Лікар. справа. – 2011. – № 7/8. – С. 29–37.
6. Wit J. M. Endocrine regulation of longitudinal bone growth / J. M. Wit , C. Camacho-Hubner // Endocr. Dev. – 2011. – Vol. 21. – P. 30–41.
7. Принципи формування груп ризику з онкогематологічних захворювань та прогноз перебігу лейкемії у дітей, які мешкають на забруднених радіонуклідами територіях України : методичні рекомендації / В. Г. Бебешко, О. В. Кучер, К. М. Бруслова [та ін.]. – К. : [б. в.], 2005 р. – 21 с.
3. Tiziani S, Kang Y2, Harjanto R2, Axelrod J2, Piermarocchi C3, Roberts W4, Paternostro G2. Metabolomics of the Tumor Microenvironment in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia / S. Tiziani, Y. Kang, R. Harjanto, J. Axelrod, C. Piermarocchi [et al.] // PLoS One. 2013 Dec 13;8(12):e82859.
4. Becker PS. Dependence of acute myeloid leukemia on adhesion within the bone marrow microenvironment [Internet]. ScientificWorld Journal. 2012;2012:856467. 4 p. Available from : <http://dx.doi.org/10.1100/2012/856467>.
5. Bebeshko VH, Bazyka DA, Bruslova KM, Volodina TT, Liashenko LO, Panchenko LM, Tsvietkova NM. [State of bone structures in children with acute leukemia, experiencing unfavorable factors from Chernobyl accident]. Lik Sprava. 2011 Oct-Dec;(7-8): 29-37. Ukrainian.
6. Wit JM, Camacho-Hubner C. Endocrine regulation of longitudinal bone growth. Endocr Dev. 2011;21:30-41.
7. Bebeshko VG, Kycher OV, Bruslova KM, et al. [Principles of formation of risk group of oncohematological diseases and forecast of current of leukemia in children living in contaminated areas of Ukraine: methodological recommendations]. Kyiv: [s. n.]; 2005. 21 p. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції 2.06.2014

Received: 2.06.2014