

# ГЕМАТОЛОГІЯ

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2013

К.М. Бруслова, О.Є. Кузнєцова, Н.М. Цветкова,  
Н.О. Дербеньова, Л.О. Чмут, Л.В. Сила

## ЛІКУВАЛЬНІ ЗАХОДИ У ДІТЕЙ ГРУПИ РИЗИКУ З ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ЯКІ ЗАЗНАЮТЬ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЕННЯ ТА ІНШИХ НЕГАТИВНИХ ФАКТОРІВ ДОВКІЛЛЯ

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини  
НАМН України»

Вступ. Чорнобильська аварія створила ряд проблем, серед яких найбільш суттєвими є канцерогенні ефекти. Тому необхідно формувати групи підвищеного ризику з онкогематологічної патології серед дітей та удосконалювати лікувальні заходи для зниження частоти захворювань системи крові.

Мета. Розробити критерії формування групи ризику з онкогематологічної патології серед дитячого населення, яке зазнає впливу радіаційного та нерадіаційного факторів довкілля, та удосконалити лікувальні заходи, спрямовані на зниження частоти гематологічної патології.

Матеріали та методи. Обстежено 1597 дітей-жителів Київської, Житомирської та Чернігівської областей. З них: з гострою лейкемією (ГЛ) 696 дітей та осіб групи ризику з онкогематологічної патології – 901. Враховувались хвороби у родоводі дітей, анамнез життя, скарги, клініко-гематологічні параметри, ендокринний статус, показники обміну заліза та порфіринів, амінокислотний склад сечі, вміст важких металів в крові, дози опромінення та ступінь інтегрального забруднення довкілля.

Результати. Основними критеріями щодо формування групи ризику розвитку з онкогематологічної патології були: злаякісні новоутворення у родоводі, вік дитини, маса тіла при народженні; наявність осалгії, лімфаденопатії, нормохромної анемії, змін в ендокринному статусі та травм кісток в анамнезі. Доза опромінення червоного кісткового мозку у дітей з ГЛ становила  $5,37 \pm 1,41$  мЗв. Число лейкоцитів крові вище 100 Г/л та несприятливий перебіг ГЛ були у дітей-жителів територій з високим ступенем забруднення довкілля ( $U_{emp}=8$ ). Розроблені лікувальні заходів у дітей пріоритетної групи наглядю сприяли позитивному ефекту у 78,2 %.

Висновки. Встановлено певний внесок генетичної компоненти та несприятливих факторів навколишнього середовища у механізми розвитку гострої лейкемії у дітей.

Ключові слова: діти, онкогематологія, група ризику, лікувальні заходи.

### ВСТУП

Чорнобильська аварія створила ряд проблем, серед яких найбільш суттєвою є оцінка віддалених генетичних та канцерогенних ефектів у дітей контамінованих регіонів України. Кровотворну та лімфоїдну системи людини відносять до радіочутливих і розвиток лейкемій та лімфом може бути одним із проявів впливу іонізуючого випромінювання. Рівень резистентності організму до негативних чинників опосередковується генетичними

механізмами [1, 2]. Особливого значення набуває ця проблема у дітей в умовах впливу несприятливих факторів довкілля. Сумація та потенціювання токсичних ефектів призводять, як правило, до більш раннього розвитку патологічних станів, які відрізняються важкістю перебігу захворювання [3]. Це обумовлює необхідність виявлення у дітей із схильністю до розвитку онкогематологічної патології, формування груп підвищеного ризику серед дитячого населення та обґрунтування лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти захворювань системи крові.

Мета роботи – розробити критерії формування групи ризику з онкогематологічної патології серед дитячого населення, яке зазнає впливу радіаційного та нерадіаційного факторів довкілля, та удосконалити лікувальні заходи, спрямовані на зниження частоти гематологічної патології.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 1597 дітей. З них: з гострою лейкемією (ГЛ) – 696 дітей, дефіцитною анемією (ДА) – 240, залізодефіцитною анемією (ЗДА) – 115, змінами в гемограмі – 546. Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) діагностована у 586 хворих (84,2 %), гостра мієлобластна лейкемія (ГМЛ) – у 110 дітей (15,8 %). Діти проживали в Київській (n-247), Житомирській (n-239) та Чернігівській областях (n-210) і захворіли за період з 1986 по 2009 рр.. У вибірці хлопчиків та дівчат було майже порівну.

Аналізувались хвороби у родоводі дітей (онкологічні, ендокринні, алергічні реакції). Приймались до уваги акушерський анамнез матері (характер вагітності), маса тіла при народженні дитини, соматичні захворювання, які спостерігались у дітей за 3-4 роки до встановлення діагнозу лейкемії, травми кісток в анамнезі, а також скарги та ініціальні показники гемограми.

Визначались рівні кортизолу, вільного тироксину (FT4), тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), феритину в сироватці крові вивчали за допомогою радіоімунного методу (RIA-Kits). Амінокислотний склад сечі вивчався на амінокислотному аналізаторі типу T-339. При необхідності досліджувались показники порфіринового обміну, вміст важких металів в крові та щільність кісткової тканини за показником денситометра.

Діагноз лейкемії базувався на підставі морфологічних, цитохімічних, імунофенотипових та цитогенетичних ознаках бластних клітин крові та кісткового мозку. України. Імунофенотип пухлинного субстрату досліджувався в лабораторії клінічної імунології ІКР (керівник відділу, чл.-кор. НАМН, д-р мед. наук, проф. Д.А.Базика). Анемія діагностувалась за концентрацією гемоглобіну в крові нижче 110 г/л у дітей до 6 років та нижче 120 г/л у осіб старшого віку. Число лейкоцитів в гемограмі ранжирувалось за наступними градаціями: до 4,0 Г/л, 4,0-10,0 Г/л, 10,0-50,0 Г/л, 50,0-100,0 Г/л і вище 100,0 Г/л.

В групу порівняння увійшло 370 дітей, які не мали гематологічної та онкогематологічної патології і були аналогічні за віком, статтю та місцем проживання особам основної групи спостереження.

Дози опромінення хворих були розраховані згідно з матеріалами «Загальнодозиметричної паспортизації населених пунктів України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської аварії». У 19 дітей з гострими лейкеміями визначалась середня накопичена доза внутрішнього опромінення червоного кісткового мозку та клітин поверхні кістки (В.С. Репін, С.Ю.Нечаєв, Н.Ф.Рубель). Ступінь інтегрального забруднення для атмосферного повітря, поверхневих вод, ґрунтів (пестициди, важкі метали – свинець, мідь, нікель, хром, марганець, цинк, залізо) розраховувався на помірно забруднену, забруднену,

дуже та надзвичайно забруднену територію. Рівень радіаційного забруднення оцінювався за щільністю  $^{137}\text{Cs}$  (Кі/км<sup>2</sup>) (матеріали доповіді Міністерства охорони навколишнього природного середовища).

Застосовувались методи математичної статистики (коефіцієнт кореляції Ст'юдента, Спірмена, U-критерія Манна-Уїтні).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати обстеження хворих на гострі лейкемії показали, що превалювали діти з ГЛЛ віком від одного до 6 років (52,0%), серед хворих на ГМЛ було більше осіб старше 12 років (32,6%). Найменша кількість дітей була віком до одного року (4,5%).

Аналіз патології у родоводі хворих дітей показав, що частіше, ніж в контролі, їх родичі страждали на онкологічні захворювання (24,5% проти 9,7%), що може свідчити про спадкову схильність до онкогематологічних захворювань і прояви генетичної нестабільності. Частота алергічних реакцій (17,6%) та ендокринних хвороб (11,9%) у родині цих дітей практично не розрізнялась з групою порівняння. Розподіл матерів за рахунком вагітності, від якої народилась хвора дитина, був аналогічним з групою порівняння. Серед дітей з гострими лейкеміями було більше осіб, які народжувались з масою тіла більше 4,0 кг, ніж в групі порівняння (13,2% проти 5,7%).

Що стосується соматичної патології у дітей до встановлення діагнозу гострої лейкемії, то у 56,6% хворих були прояви конституційного лімфатизму, лімфаденопатії, персистуючі вірусні інфекції (ВПГ, ЦМВ, ЕБВ). У 24,3% дітей виявлялись хронічні вогнища інфекції в організмі, у 12,8% – алергічні реакції (на продукти харчування, медикаменти, профілактичну вакцинацію тощо), що не розрізнялось порівняно зі здоровими. Звертають на себе увагу травми кісток, частота яких була достовірно вища у дітей з лейкеміями (15,4% проти 6,2%).

В ініціальний період захворювання у половини хворих незалежно від їх віку був осалгічний, анемічний та гіперпластичний (збільшення розмірів периферичних лімфовузлів, печінки та селезінки) синдроми. Анемія у хворих була нормохромною з нормативним або підвищеним вмістом сироваткового заліза та феритину  $27,6 \pm 2,4$  мкмоль/л та  $186,2 \pm 12,1$  нг/мл, відповідно. Лейкопенії виявлялись у 22,3% осіб, число лейкоцитів від 10 до 50 Г/л було у 33,8% дітей, число лейкоцитів вище 100 Г/л – у 6,5% пацієнтів. Розподіл хворих за групами крові не мав суттєвої різниці порівняно з контрольним. Превалювали хворі з O(I) та A(II) групами крові (34,0% та 39,8%, відповідно). Найменша кількість дітей була з AB(IV) групою крові. У 26,0% хворих рівень кортизолу в крові був нижче на 30-40%, у 5,9% – рівень тиреотропного гормону гіпофіза був вище на 30-40% від нормативного.

Не встановлено різниці у визначених показниках залежно від місці проживання дітей в межах трьох областей.

Дози опромінення дітей з гострими лейкеміями були від 0,05 мЗв до 14,2 мЗв. Середні дози складалі: у жителів Житомирської області –  $8,2 \pm 1,4$  мЗв, Київської області –  $5,1 \pm 1,1$  мЗв, Чернігівської області –  $4,2 \pm 0,6$  мЗв, що не мало різниці з групою порівняння. Середня накопичена доза внутрішнього опромінення червоного кісткового мозку у 19 дітей з гострими лейкеміями становила  $5,37 \pm 1,41$  мЗв, клітин поверхні кістки –  $5,58 \pm 1,62$  мЗв. Не встановлено кореляційного зв'язку між дозами опромінення та статтю хворих, варіантами лейкемій, клініко-гематологічними показниками. Доля хворих з ініціальним числом лейкоцитів вище 100 Г/л та несприятливим перебігом хвороби була більша у жителів дуже та надзвичайно забруднених територій порівняно з помірно забрудненими ( $r=0,44$ ).

На підставі отриманих даних розроблені критерії формування групи ризику розвитку з онкогематологічної патології серед дітей, які зазнають дії несприятливих факторів довкілля. До основних критеріїв віднесені: вік дітей (від одного до 6 років та старше 12 років); маса тіла при народженні дитини більше 4,0 кг, наявність осалгії та артралгії, лімфаденопатії, нормохромної анемії; травм кісток в анамнезі, змін в ендокринному статусі, наявність у родичів дітей злоякісних новоутворень.

Для обґрунтування лікувальних заходів була сформована група в кількості 901 особи. До цієї групи було залучено 240 дітей з ДА, 115 – з ЗДА, 546 – з кількісними змінами в гемограмі (лейкоцитоз – 124, лейкопенія – 102, еозинофілія – 72, моноцитоз – 112, лімфоцитоз – 136). У 248 дітей з лімфаденопатією в гемограмі був моноцитоз і лімфоцитоз.

Причинами ДА у дітей були захворювання шлунково-кишкового тракту, ЛОР-органів, алергічні реакції. У 30 % хворих спостерігалось зниження рівня кортизолу та підвищення рівня ТТГ в сироватці крові, підвищення рівня трансферину, заліза та феритину в сироватці крові, а також підвищення концентрації д-амінолевулінової кислота та копропорфірину в сечі. У 10,8 % дітей вміст гліцину в сечі, котрий необхідний для синтезу гема, був знижений на 25-30 %. Встановлено зв'язок між числом еритроцитів в крові у дітей старшого віку з ДА залежно від ступеню інтегрального забруднення території, де вони проживають (Uemпір.=8)

У розвитку ЗДА важливу роль відігравав характер харчування дітей та менорагії у дівчат старшого віку. Причинами лейкоцитозу у дітей були хронічні вогнища інфекції в стадії загострення. Лейкопенія частіше спостерігалась у дітей після респіраторних інфекцій, застосування медикаментів, профілактичної вакцинації. Еозинофілія реєструвалась у пацієнтів з гельмінтами, алергічними реакціями, після вживання медикаментозних засобів. Причинами моноцитозу були хронічні вогнища інфекції, тубінфікованість, токсоплазмоз, персистуючі вірусні інфекції та перевантаження організму залізом і деякими важкими металами. Слід зазначити, що серед дітей, які проживали в дуже та надзвичайно забруднених регіонах відносна кількість дітей з моноцитозами була вища порівняно з жителями помірно забруднених територій. Причинами підвищення числа лімфоцитів в гемограмі були конституційний діатез, персистуючі вірусні інфекції, стан після профілактичної вакцинації, алергічні реакції, зміни в імунному статусі тощо.

Комплекс лікувальних заходів вміщував раціональне харчування дітей, вилучення алергізуючого компоненту, санацію вогнищ інфекції, лікування гельмінтів, призначення вітамінів групи В, десенсибілізуючі препарати, антиоксиданти, корекцію порушень опорно-рухового апарату, індивідуальні строки профілактичної вакцинації, обмеження інсоляції. При порушенні процесів обміну заліза та підвищеному рівні деяких важких металів проводилась корекція харчування, призначались ентеросорбенти, ліпоєва кислота, рибоксин. За наявності змін в ендокринному статусі хворі лікувались також у ендокринолога.

Ефективність проведених заходів оцінена за характером скарг у дітей, клінічною симптоматикою, показниками гемограми, рівнем заліза та феритину в сироватці крові, амінокислотним складом сечі, ендокринним статусом (табл.).

## Оцінка ефективності проведених заходів у дітей групи ризику з онкогематологічної патології

Патологія	Позитивний ефект		Частковий ефект		Відсутній ефект	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
ЗДА, (n-115)	108	93,9	7	6,1	-	-
ДА, (n-240)	164	68,3	58	24,2	18	7,5
Лейкоцитоз, (n-124)	122	98,4	2	1,6	-	-
Лейкопенія, (n-102)	97	95,1	5	4,9	-	-
Еозинофілія, (n-72)	68	94,4	4	5,6	-	-
Лімфоцитоз, (n-136)	83	61,0	25	18,4	28	20,6
Моноцитоз, (n-112)	62	55,4	26	23,2	24	21,4
Всього, (n- 901)	704	78,2	127	14,1	70	7,7

Проведення лікувальних заходів сприяло позитивному ефекту у 78,2 % дітей групи ризику з онкогематологічної патології. У 21,8 % хворих спостерігався частковий ефект або не було ефекту після лікування. У дітей з ЗДА, лейкоцитозом, лейкопенією та еозинофілією показники крові, як правило, нормалізувались. Діти з ДА, моноцитозом, лімфоцитозом та лімфаденопатією потребували подальшого нагляду, особливо особи, у яких мали місце критерії, притаманні для хворих на гострі лейкемії. У цих пацієнтів виявлялись також якісні зміни в лімфоцитах, нейтрофілах та моноцитах крові, що свідчить про підвищення дегенеративних форм елементів гемопоєзу, конформаційні перебудови мембран клітин, активацію процесів перекисного окислення ліпідів та проліферативних процесів тощо.

## ВИСНОВКИ

- Встановлені основні критерії формування групи ризику з онкогематологічної патології серед дитячого населення, яке зазнає впливу радіаційного та нерадіаційного факторів довкілля, віднесено вік дитини, до яких віднесені наступні: маса тіла при народженні, травми кісток в анамнезі, скарги на осалгію та артралгію, наявність лімфаденопатії, нормохромної анемії, змін в ендокринному статусі дитини та злаякісні новоутворення у родоводі.

- Представлені причини розвитку анемічних станів та кількісних і якісних змін в гемограмі дітей. Для дітей групи ризику з онкогематологічної патології розроблено комплекс лікувальних заходів, застосування якого дало позитивний ефект у 78,2 % осіб, частковий ефект – у 14,1 %, не було ефекту після лікування у 7,7 % хворих. Подальшого спостереження потребували діти з ДА, моноцитозом, лімфоцитозом та лімфаденопатією, особливо за наявністю критеріїв, притаманних для хворих на гострі лейкемії.

Перспективним є подальше вивчення механізмів розвитку радіаційного лейкозогенезу на підставі клініко-епідеміологічних та молекулярно-генетичних досліджень лейкемій у дитячого населення, яке зазнає впливу негативних чинників довкілля, в тому числі іонізуючого випромінювання, удосконалення критеріїв формування групи ризику з онкогематологічної патології та лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти захворювань системи крові у дітей.

### Література

1. Little M.P., Wakeford R., Lubin J.H., Kendall G.M. The statistical power of epidemiological studies analyzing the relationship between exposure to ionizing radiation and cancer, with special reference to childhood leukemia and natural background radiation. *Radiat Res.* 2010, 174 (3): 387-402.

2. Wakeford R., Little M.P., Kendall G.M. Risk of childhood leukemia after low-level exposure to ionizing radiation. *Expert Rev Hematol.* 2010, 3 (3): 251-254.

3. Бебешко В.Г., Бруслова К.М., Лубянова І.П. та ін. Результати обстеження дітей Київської, Житомирської та Чернігівської областей з анеміями та лейкомоїдними реакціями з урахуванням впливу забруднення довкілля. *Современная педиатрия.* 2009, 5: 124-127.

Е.М. Бруслова, Е.Е. Кузнецова, Н.М. Цветкова,  
Н.А. Дербенева, Л.О. Чмут, Л.В. Сила

### Лечебные мероприятия у детей группы риска по онкогемато-логической патологии, испытывающих влияние ионизирующего излучения и других негативных факторов окружающей среды

ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН  
Украины»

**Введение.** Чернобыльская авария создала ряд проблем, среди которых наиболее существенными являются канцерогенные эффекты. Поэтому необходимо формировать группы повышенного риска по онкогематологической патологии среди детей и совершенствовать лечебные мероприятия для снижения частоты заболеваний системы крови.

**Цель.** Разработать критерии формирования группы риска по онкогематологической патологии среди детского населения, подвергающегося воздействию радиационного и нерадиационного факторов окружающей среды, и усовершенствовать лечебные мероприятия, направленные на снижение частоты гематологической патологии.

**Материалы и методы.** Обследовано 1597 детей-жителей Киевской, Житомирской и Черниговской областей. Из них с острой лейкемией (ОЛ) 696 детей и лиц группы риска по онкогематологической патологии - 901. Учитывались болезни в родословной детей, анамнез жизни, жалобы, клинико-гематологические параметры, эндокринный статус, показатели обмена железа и порфиринов, аминокислотный состав мочи, содержание тяжелых металлов в крови, дозы облучения и степень интегрального загрязнения окружающей среды.

**Результаты.** Основными критериями для формированию группы риска развития онкогематологической патологии были: злокачественные новообразования в роду, возраст ребенка, масса тела при рождении, наличие оссалгии, лимфаденопатии, нормохромной анемии, изменений в эндокринном статусе и травм костей в анамнезе. Доза облучения красного костного мозга у детей с ОЛ составляла  $5,37 \pm 1,41$  мЗв. Число лейкоцитов крови выше 100 Г/л и неблагоприятное течение ОЛ наблюдались у детей-жителей территорий с высокой степенью загрязнения окружающей среды (Уэмпир = 8). Разработанные лечебные мероприятий у детей приоритетной группы наблюдения способствовали положительному эффекту в 78,2 %.

Выводы. Установлен определенный вклад генетической компоненты и неблагоприятных факторов окружающей среды в механизмы развития острой лейкемии у детей.

Ключевые слова: дети, онкогематология, группа риска, лечебные мероприятия.

K. M. Bruslova, O. Ye. Kuznetsova, N. M. Tsvietkova,  
N. O. Derbeniova, L. O. Chmut, L. V. Syla

## Medical measurements for risk group children with onco-hematological pathologies who suffered from the effect of ionizing radiation and other negative environmental factors

SI "National Research Centre for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine"

**Introduction.** Chernobyl catastrophe caused a number of problems, and carcinogenic effects were the most essential among them. Therefore it is necessary to form risk groups of the children with oncohematological pathologies and to improve medical measurements for decreasing the rate of haematological diseases.

**Aim.** To develop the criteria of forming the risk groups of oncohematological children who undergo the radiation and non-radiation environmental effects, and to improve the medical measurements for decreasing the rate of haematological diseases.

**Materials and methods.** 1597 children dwelling in Kyiv, Zhytomir and Chernihiv regions were examined, including 696 children with acute leukaemia and 901 oncohematological risk group people. The children's past history, the complaints, clinical and hematologic parameters, endocrine status, the indices of iron and porphyrines metabolism, amino-acid composition of urine, the content of heavy metals in blood, doses of radiation and degree of integral environmental pollution were considered.

**Results.** The main criteria of forming the risk groups of oncohematological children were: inherited malignant neoplasms, a child's age, the body mass at birth, bone pain, a lymphadenopathy, normochrome anaemia, changed endocrine status and bones injuries in the past history. The radiation dose for the red marrow of children with acute leukaemia was  $5.37 \pm 1.41$  m Sv. The blood leukocytes number that was higher than 100 G/l and the unfavourable course of acute leukaemia were typical for children dwelling in the territories with high degree of environmental pollution ( $U_{emp} = 8$ ). The developed medical measurements for the children promoted positive effect in 78,2%.

**Conclusion.** There was detected certain contribution of genetic components and unfavourable environmental factors in developing acute leukemia in children.

**Key words:** children, oncohaematology, risk group, medical measurements.