

ГЕМАТОЛОГІЯ ТА ТРАНСФУЗІОЛОГІЯ

УДК 616.15;615.38

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2014

*В.Г.Бєбєшко, К.М.Бруслова, Н.М. Цвєткова,
Т.Т. Володіна, О.Є. Кузнєцова, Л.О.Гончар,
Т.І. Пушкарьова, І.В. Трихліб, О.І. Маковей,
Н.Т.Романенко*

МЕДІАНА ВИЖИВАНОСТІ ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ ЛІМФОБЛАСТНИМИ ЛЕЙКЕМІЯМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВИХ СТРУКТУР ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»

Вступ. У жителів територій з техногенним забрудненням вищий рівень захворюваності на хвороби опорно-рухового апарату та ендокринної системи. Вивчення причин розвитку змін в кісткових структурах у дітей з лейкеміями дадуть змогу прогнозувати тривалість їх життя та вжити лікувальні заходи.

Мета. Оцінити медіану виживаності у дітей з гострими лімфобластними лейкеміями (ГЛЛ), залежно від щільності кісткової тканини.

Матеріали та методи. Обстежено 122 дитини з ГЛЛ. Дослідження проводились до початку програмного лікування. Вивчали екскрецію вільних амінокислот в сечі, вміст лужної фосфатази, кортизолу та тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ) в сироватці крові, щільність кісткової тканини та медіану виживаності хворих.

Результати. Встановлені зміни у складі амінокислот в сечі у хворих на ГЛЛ, які свідчать про підвищений розпад білку та порушення процесів репарації кісткових структур. Доля хворих з рівнем кортизолу до 200 нмоль/л більша серед хворих на ГЛЛ, порівняно зі здоровими дітьми. Щільність кісткової тканини впливає на медіану виживаності хворих: показник денситометрії менший за 65 був у дітей з медіаною виживаності до 30 міс, і, навпаки, у пацієнтів з нормативною щільністю кісток медіана виживаності була більшою за 60 міс. Медіана виживаності дітей з проявами гіпокортицизму була в 2,2 рази коротша, ніж у хворих із збереженим ендокринним статусом ($r = 0,39$).

Висновки. У дітей з ГЛЛ встановлені зміни у складі амінокислот в сечі, порушення в ендокринному статусі, що впливає на показник щільності кісткової тканини та медіану виживаності хворих.

Ключові слова: діти, гостра лімфобластна лейкемія, амінокислоти в сечі, кортизол, тиреотропний гормон гіпофізу, денситометрія, медіана виживаності.

ВСТУП

Серед мешканців територій з радіаційним та техногенним забрудненням відмічається вищий рівень захворюваності на хвороби опорно-рухового апарату та ендокринної системи, відповідальної за регуляцію метаболічних та нейрогуморальних процесів, в тому числі кісткової тканини [1, 2]. Відомо, що на структуру кісток впливає функціональний стан наднирників та щитовидної залози [3, 4]. Особливого значення має ця проблема у хворих на гострі лейкемії, у яких спостерігаються зміни в процесах остеоутворення на всіх етапах лейкемічного процесу [5]. Тому, вивчення причин, котрі сприяють розвитку змін в кісткових структурах у хворих на гострі лейкемії, дадуть змогу удосконалити критерії формування групи підвищеного ризику з онкогематологічної патології серед дитячого населення та застосувати лікувально-профілактичні заходи.

Мета дослідження - оцінити медіану виживаності у дітей з гострими лімфобластними лейкеміями (ГЛЛ), залежно від щільності кісткової тканини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 122 дитини з ГЛЛ, які проживали в різних районах Київської, Житомирської та Чернігівської областей. Вік дітей становив від 1 до 17 років. Сформовано дві вікових групи спостереження: перша група – діти від 8 до 10 років (n=86), друга – старші за 10 років (n=36). Хлопчиків було 62 (50,8%), дівчат – 60 (49,2%). Розподіл хворих за статтю був майже рівномірний. Частіше хворіли діти віком до 6 років (47,5%). До групи порівняння увійшло 60 практично здорових дітей (29 хлопчиків та 31 дівчинка), які проживали в тих же регіонах. Діагноз лейкемії та варіанти захворювання встановлювали на підставі морфологічної оцінки бластних клітин кісткового мозку та їх імунофенотипових ознак. Дослідження проводились в I гострий період захворювання до початку програмного лікування. Вивчали екскрецію вільних амінокислот в сечі, вміст лужної фосфатази (ЛФ), кортизолу та тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ) в сироватці крові, щільність кісткової тканини за даними денситометрії та медіану виживаності хворих.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вміст вільних амінокислот в сечі хворих на ГЛЛ в I гострий період показав, що концентрація оксипроліну та його попередника проліну була підвищена, порівняно зі здоровими дітьми (табл. 1). Такі амінокислоти, як лізин, гліцин та аспарагінова кислота, були нижчі за нормативні, що свідчить про наявність катаболічних процесів та підвищений розпад білку, і, відповідно, гальмування процесів репарації кісткових структур.

Таблиця 1

Вміст амінокислот в сечі у дітей

Амінокислоти в сечі, мкмоль/л	Діти з ГЛЛ, n = 122	Група порівняння, n = 60
Лізин	2,06 ± 0,04*	2,27 ± 0,03
Оксипролін	16,7 ± 1,1*	10,9 ± 1,0
Аспарагінова кислота	3,74 ± 0,21*	6,25 ± 0,32
Глютамінова кислота	3,29 ± 0,18	2,81 ± 0,31
Пролін	1,09 ± 0,13*	0,63 ± 0,09
Гліцин	15,7 ± 1,4*	19,2 ± 1,7

Примітка: * – різниця показника в межах груп дітей ($p < 0,05$).

Вивчався ініціальний рівень лужної фосфатази (ЛФ) в сироватці крові у дітей з гострими лейкеміями та осіб контрольної групи. Середні величини вмісту ЛФ в сироватці крові у хворих двох вікових груп спостереження були вірогідно вищими, ніж в групі порівняння (515,6 + 10,2 Од/л, проти 445,0 + 9,3 Од/л). Оцінка індивідуальних значень ферменту показала, що у 27,0 % хворих в I гострий період захворювання до початку лікування рівень ЛФ в сироватці крові був нижчий за нормативний. В той час, як у групі порівняння ця цифра складала 13,3 % ($p < 0,05$). Що стосується розподілу дітей за вмістом ЛФ в сироватці крові за шкалою рангів, то з рівнем ферменту нижчим за 200 Од/л було більше осіб з ГЛЛ, ніж в групі порівняння. Крім того, хворих на ГЛЛ з високим рівнем ЛФ (більший за 500 Од/л) було більше, порівняно зі здоровими (13,9 % проти 6,6 %). Враховуючи, що ЛФ є біохімічним маркером стану кісток, отримані дані свідчать про дисбаланс процесів у функціонуванні системи остеобласт / остеокласт.

Середні величини кортизолу в сироватці крові у хворих на ГЛЛ не різнялись, порівняно з групою контролю (279,5+15,3 нмоль/л проти 311,1+18,6 нмоль/л, відповідно). В подальшому проведено розподіл дітей, як хворих на гострі лейкемії, так і осіб групи порівняння, за мінімальними та максимальними значеннями кортизолу (шкала рангів): до 200 нмоль/л, 200-500 нмоль/л та вищими за 500 нмоль/л. Оцінка розподілу дітей з ГЛЛ за рівнем кортизолу, наданого в трьох градаціях, показала, що осіб з низькими рівнями кортизолу в сироватці крові в I гострому періоді було більше, ніж серед дітей групи порівняння (градація 1: 0,35-0,30-0,40; градація 2: 0,20-0,06-0,08) (табл. 2). Тобто, у 18,9 % хворих відмічались прояви гіпокортицизму (в групі порівняння – у 3,3 % осіб). Щодо розподілу дітей з рівнем кортизолу вищим за 500 нмоль/л, то число їх було більшим серед осіб групи порівняння.

Таблиця 2

Розподіл дітей за градаціями кортизолу в сироватці крові

Групи дітей	Вміст кортизолу (нмоль/л)			Всього дітей, n = 182
	до 200	200 – 500	Вищий за 500	
Діти з ГЛЛ	23 *	94	5 *	122
Група порівняння	2	44	14	60

Примітка: * – різниця показника в межах груп дітей ($p < 0,05$).

Оцінка середніх величин тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ) в сироватці крові у хворих на ГЛЛ в ініціальному періоді захворювання не виявила суттєвої різниці, порівняно з нормативними. Хоча у 5,7 % хворих були прояви гіпотиреозу та вміст ТТГ був нижчим від нормативного.

Отримані зміни амінокислотного складу сечі свідчать про порушення процесів остеотворення у хворих, дисбаланс у системі остеобласт / остеокласт за рівнем ЛФ, зниження вмісту кортизолу та підвищення ТТГ, що негативно впливає на процеси репарації кісткової тканини та її щільність. Денситометрія є скринінговим інтегральним методом оцінки кісткових порушень та відображає стан органічної та мінеральної складових та їх ендокринної регуляції.

Нами вивчалась медіана виживаності дітей з гострими лімфобластними лейкозіями, залежно від щільності кісткової тканини. У хворих дітей двох вікових груп спостереження щільність кісток за середніми показниками денситометрії суттєво не розрізнялась, порівняно з особами контрольної групи і становила 76,2±2,2 та 78,8±3,1, відповідно.

Розподіл дітей з гострими лімфобластними лейкозіями, залежно від віку та показника денситометрії, наданого в шкалі рангів: N (100–85) – нормативні значення; ↓ (84–65) – знижені, ↓↓ (нижчі за 65) – дуже знижені, був майже рівномірним, за винятком більшої частки хворих віком від 8 до 10 років зі щільністю кісткової тканини нижчої за 65 (табл. 3).

Таблиця 3

Розподіл дітей з ГЛЛ за віком та показником денситометрії

Показник денситометрії	Вікова група, роки		Всього	
	8–10	Старші за 10	Абс. число	%
100 – 85	29	17	46	37,7
84 – 65	27	12	39	32,0
< 65	30*	7	37	30,3
Всього	86	36	122	100,0

Примітка. * – різниця показника в межах груп дітей ($p < 0,05$)

Інформативними є дані, щодо медіани виживаності хворих на ГЛЛ, залежно від щільності кісток. Так, у більшості хворих (23 з 37) з короткою медіаною виживаності (до 30 міс), показник денситометрії був менший за 65, і, навпаки, у більшості хворих (34 з 46) з тривалістю життя більшою за 60 міс. щільність кісток була в межах нормативної.

Слід зазначити, що у дітей з ініціальним низьким кортизолом в сироватці крові (менше 200 нмоль/л) медіана виживаності була в 2,2 рази коротша, ніж у хворих із збереженим ендокринним статусом (31,0+1,5 міс. проти 68,4+2,1 міс) ($r = 0,39$).

ВИСНОВКИ

1. Концентрація оксипроліну та проліну в сечі хворих на ГЛЛ в I гострий період була вищою, порівняно зі здоровими дітьми, в той час як рівень лізину, гліцину та аспарагінової кислоти були нижчими за нормативні, що може свідчити про порушення процесів репарації кісткових структур.

2. Показано, що дітей з ГЛЛ з низькими рівнями кортизолу в сироватці крові (до 200 нмоль/л) в I гострому періоді було більше, ніж серед дітей групи порівняння, і, навпаки, хворих з рівнем кортизолу вищим за 500 нмоль/л було більше серед здорових осіб.

3. Медіана виживаності хворих на ГЛЛ залежала від щільності кісток. Коротка медіана виживаності (до 30 міс) була у хворих з показником денситометрії, меншим за 65, і, навпаки, тривалість життя була довшою (за 60 міс) у хворих зі щільністю кісток в межах від 100 до 85. Медіана виживаності у дітей з ініціальним низьким кортизолом в сироватці крові (менше 200 нмоль/л) була в 2,2 рази коротша, ніж у хворих із збереженим ендокринним статусом ($r = 0,39$).

Література

1. Малыгин В.Л. Первичная заболеваемость населения в зоне с радиационным и техногенным загрязнением / В.Л.Малыгин., А.А.Хадарцев., Л.В.Тюрева // Мед.-экол. безопасность. – 2009. – № 1. – С. 40.

2. Cortisol Decreases Bone Formation by Inhibiting Periosteal Cell Proliferation / S.Yong, B.Chyun, K.Raisz, L.Raisz // Endocrinology. – 2011. – Vol. 114, № 2. – P.477 - 480.

3. Cortisol Inhibits the Synthesis of Insulin-like Growth Factor-binding Protein-5 in Bone Cell Cultures by Transcriptional Mechanisms / B.Gabbittas, J.Pash, A. Delany, E.Canalis // The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Revision received February. – 2008. – № 2.

4. Duration of adrenal insufficiency during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia during such episodes in patients with adrenal insufficiency / T.Vestergaard. [et al.] // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2011. – Vol. 33. – P. 442 - 449.

5. Оцінка стану кісткових структур за складом амінокислот в сечі дітей з ГЛЛ / В.Г.Бєбешко, К.М.Бруслова, О.В.Кучер // Гематологія та трансфузіологія. – 2010. – №2. – С. 21 - 23.

*В.Г.Бебешко, Е.М.Бруслова, Н.М.Цветкова, Т.Т.Володина,
Е.Е.Кузнецова, Л.А.Гончар, Т.И.Пушкарёва, И.В.Трихлеб,
Е.И.Маковей, Н.Т.Романенко*

**Медиана виживаємості дітей с острої лимфобластної лейкемією в залежності от густоти костних структур
ГУ «Національний научний центр радіаційної медицини НАМН України»**

Введення. У жителів територій с техногенним забрудненням високої уро-вень захворюємоості болезнями опорно-двигательного апарата и ендокрин-ної системи. Изучение причин развития изменений в костных структурах у дітей с лейкеміями позволят прогнозировать продолжительность их жизни и применять лечебные мероприятия.

Цель. Оценить медиану виживаємості дітей с острыми лимфобластными лейкеміями (ОЛЛ), в зависимости от густоты костной ткани.

Матеріали и методи. Обследовано 122 ребенка с ОЛЛ. Исследования проводились до начала программного лечения. Изучали экскрецию свободных аминокислот в моче, содержание щелочной фосфатазы, кортизола и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) в сыворотке крови, густоту костной ткани и медиану виживаємості больных.

Результати. Установлены изменения в составе аминокислот в моче у больных ОЛЛ, свидетельствующие о повышенном распаде белка, и нарушение процессов репарации костных структур. Доля детей с уровнем кортизола до 200 нмоль/л была больше среди больных ОЛЛ по сравнению со здоровыми детьми. Густота костной ткани влияет на медиану виживаємості больных: показатель денситометрии менее 65 был у детей с медианой виживаємості до 30 мес, и, наоборот, у пациентов с нормативной густотой костей медиана виживаємості была более 60 мес. Медиана виживаємості детей с проявлениями гипокортицизма была в 2,2 раза короче, по сравнению с большими с сохранным эндокринным статусом ($r = 0,39$).

Выводы. У детей с ОЛЛ установлены изменения в составе аминокислот в моче, нарушения в эндокринной системе, что влияет на показатель густоты костной ткани и медиану виживаємості больных.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, аминокислоты в моче, кортизол, тиреотропный гормон гипофиза, денситометрия, медиана виживаємості.

*V.G.Bebeshko, E.M.Bruslova, N.M.Tsvietkova, T.T.Volodina,
E.E.Kuznietsova, L.A.Gonchar, T.I.Pushkareva, I.V.Tryhlib,
A.I.Makovey, N.T.Romanenko*

Median survival of children with acute lymphoblastic leukemia depending on the density of bone structure

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

Introduction. The incidence of the diseases of the musculoskeletal system and endocrine system is higher among the inhabitants of the territories with technogenic pollution. Studying the causes of the development of changes in the bone structure in children with acute leukemias made it possible to predict the duration of their lives and take therapeutic measures.

Aim. To estimate the median survival in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) depending on the density of the bone structure.

Methods. There were examined 122 children with ALL. The studies were conducted before the treatment programme. There were studied the composition of amino acids in the urine, the content of alkaline phosphatase, cortisol and thyroid-stimulating hormone in blood serum, bone density and median survival of the patients.

Results. The changes in the composition of amino acids in the urine in patients with ALL, indicating the increased protein breakdown and repair processes violation of the bone structures were revealed. The proportion of patients with cortisol level to 200 nmol/l is higher among ALL patients compared with the healthy children. The density of the bone structure affect the median survival. In patients with short median survival (up to 30 months), the rate was less than 65 densitometry, and conversely, in children with life expectancy greater than 60 months the bone density was within the normative. The median survival of children with manifestation of hypocorticism was 2.2 times shorter than that of patients with preserved endocrine status ($r = 0.39$).

Conclusions. In children with ALL in the initial period there were revealed the changes in the composition of amino acids in the urine and violation of the endocrine system, which affect the rate of bone density and the median survival of patients.

Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, amino acids in the urine, cortisol, thyroid-stimulating hormone of the pituitary, densitometry, median survival.

Відомості про авторів:

Бешко Володимир Григорович – член-кор. АМН України, радник при дирекції ДУ «ННЦРМ НАМН України». Адреса: Київ, вул. Мельникова, 53.

Брусова Катерина Михайлівна – д.мед.н., зав. відділу радіаційної гематології дитячого віку ІКР ННЦРМ. Адреса: Київ, вул. Мельникова, 53.

Цвєткова Наталія Михайлівна – с.н.с. ДУ «ННЦРМ НАМН України». Адреса: Київ, вул. Мельникова, 53.

Володіна Тетяна Терентіївна – с.н.с. ДУ «ННЦРМ НАМН України». Адреса: Київ, вул. Мельникова, 53.

Кузнєцова Олена Євгенівна – м.н.с.

Пушкарьова Тетяна Іванівна – м.н.с.

Гончар Лариса Олексіївна – лікар.

Трихліб Ірина Всеволодівна – лікар.

Маковей Олена Іванівна – лікар.

Романенко Ніна Терентіївна – лікар-ліборант.