

whereas the endogenous intoxication is more intensive in frequently ill children.

Key words: frequently ill children, children with recurrent bronchitis, lipid peroxidation, antioxidant protection, middle mass molecules.

Відомості про авторів:

Лемко Іван Степанович - д.мед.н., с.н.с., директор, ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України». Адреса: 88000, м.Ужгород, вул. Великокам'яна, 10, тел.: (0312) 63-74-62.

Габор Магдаліна Людвигівна - к.б.н., с.н.с., завідувач лабораторії імунології, ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України».

Тимканіч Ольга Миколаївна - старший лаборант, ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України».

Багіна Мар'яна Олександрівна - старший лаборант, ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України».

УДК 616.1.053.2.: 612.75

© Л.О. ЛЯШЕНКО, 2015

Л.О. Ляшенко

ЗМІНИ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЗМУ ТА ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

Національний науковий центр радіаційної медицини, м.Київ

Вступ. В ініціальний період гострої лейкемії (ГЛ) у хворих на гостру лейкемію виявляються зміни в структурі кісткової тканини та прояви остеопорозу, що може впливати на виникнення захворювання та його перебіг.

Мета. Визначити вплив органічного та мінерального матриксу кісткової тканини на щільність кісток у дітей в ініціальний період ГЛ.

Матеріали і методи. Обстежена 71 дитина з ГЛ та 72 дитини без патології. Застосовувались клінічні методи дослідження. Вивчались: рівні лужної фосфатази, кальцію, фосфору в сироватці крові, фосфатів кальцію та амінокислот в сечі, вміст глікозаміногліканів (ГАГ), щільність кісткової тканини та медіана виживаності хворих.

Результати. У хворих на ГЛ рівень проліну, гліцину, лізину в сечі був знизений, а оксипроліну – підвищений. Вміст кальцію в сироватці крові є нижчий, а лужної фосфатази - вищий, ніж в групі порівняння. Екскреція з сечею фосфатів кальцію у хворих була вища порівняно зі здоровими дітьми, що сполучалось з низьким показником денситометрії та несприятливим перебігом ГЛ. Встановлений прямий кореляційний зв'язок між вмістом ГАГ та фосфатами кальцію в сечі (Ro-Spearman = +0,71) та зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ГАГ та щільністю кістки (Ro-Spearman = - 0,54).

Висновки. Дисбаланс амінокислот в сечі у хворих в ініціальний період ГЛ свідчить про зміни в органічному матриксі, процесах синтезу колагена та показниках метаболізму остеоеутворення, що призводить до ураження структури кісток, та необхідності застосування лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: діти, гостра лейкемія, метаболізм, щільність кісткової тканини, біохімічні показники.

Вступ. На функціонування гемопоетичних клітин-попередників кісткового мозку мають вплив особливості структури кісток як компонент кістковомозкового мікрооточення [1]. Відомо, що щільність кісткової тканини

залежить від стану органічного та мінерального матриксу [2]. Формування органічного матриксу кісток починається з фібробластів і оцінюється за функціональними властивостями колагену та складом і вмістом амінокислот. Структура кісток залежить від складу білка, котрий має міцний зв'язок з кристалами гідроксиапатиту, рівня кальцію, мінералів та їх ендокринної регуляції [3,4]. Доведено, що у хворих на гострі лейкемії (ГЛ) в доклінічний стадії захворювання задовго до гематологічних ознак виявляються зміни в структурі кісткової тканини та помірні явища остеопорозу, що може впливати на виникнення онкогематологічних захворювань та їх перебіг [5].

Мета. Визначити вплив органічного та мінерального матриксу кісткової тканини на щільність кістки у дітей в ініціальний період ГЛ.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням знаходилося 71 дитина з ГЛ, 56 із них мали гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ), 15- мієлобластну (ГМЛ). Всі хворі обстежувались в ініціальний період захворювання до призначення програмної хіміотерапії. Групу порівняння склали 72 дитини без онкогематологічної патології. Всі діти були жителями забруднених радіонуклідами територій.

Застосовувались загальноклінічні, лабораторні методи дослідження. Визначались маркери ремоделювання кісткової тканини: загальна лужна фосфатаза в сироватці крові, фосфати кальцію в сечі, рівень основних остеотропних мінералів: загальний кальцій, фосфор неорганічний, а також склад амінокислот в сечі (на амінокислотному аналізаторі типу Т-339), вміст глікозаміногліканів (ГАГ) в сироватці (за методом В.Г.Колб та В.С. Камишнікова (1987), щільність кісткової тканини (на денситометрі Ultrasopometer Lunar). Діагноз лейкемії базувався на підставі морфологічних, імунофенотипових та цитогенетичних ознаках бластних клітин кісткового мозку. Враховувався перебіг гострих ГЛЛ за медіаною виживаності хворих. Сприятливий перебіг був у хворих, медіана виживаності у яких була понад 60 міс. (середня величина 71,4±2,7 міс.), несприятливий, коли цей показник був до 30 міс. (середня величина 26,9 ± 2,5 міс.). Для обробки матеріалів застосовувались статистичні методи (коефіцієнти кореляції Ст'юдента, Спірмена, точковий бісеріальний коефіцієнт).

Результати та їх обговорення. Результати дослідження вмісту вільних амінокислот в сечі на гострі лейкемії показали, що рівень проліну, попередника оксипроліну, був нижчий, ніж в групі порівняння. Середні величини вільного оксипроліну в сечі були також вищими у хворих на гострі лейкемії дітей і склали 13,6±1,2 мкмоль/л проти 10,12±1,03 мкмоль/л у осіб групи порівняння, рівні гліцину, лізину, аспарагінової кислоти були вірогідно нижчими (p<0,05). Оцінка індивідуальних показників рівня проліну та оксипроліну в сечі хворих показала, що у половині з них в I гострий період до початку поліхіміотерапії він був вище порівняно з групою контролю. Аналогічна ситуація встановлена відносно гліцину, рівень якого був знижений у більшості хворих на ГЛ, що свідчить про недостатність цієї амінокислоти для відновлення структури колагену та зміни в органічному матриксі.

Вміст неорганічного кальцію у хворих на ГЛ в гострий період хвороби був достовірно нижчий (2,26±0,03 ммоль/л), ніж у дітей групи порівняння (2,43±0,01 ммоль/л) (табл. 1).

Вміст неорганічного кальцію, фосфору та лужної фосфатази в сироватці крові у хворих на ГЛ (M+m)

Показники	Діти з ГЛ, n-71	Діти групи порівняння, n-72
Кальцій, ммоль/л	2,25±0,03 *	2,43±0,01
Фосфор, ммоль/л	1,73±0,03	1,63±0,11
Лужна фосфатаза, МО/л	542,5±22,1*	268,4±18,3

Примітка: * - різниця між показниками у дітей різних груп ($p < 0,05$).

Кількість неорганічного фосфору в сироватці крові у дітей суттєво не розрізнялась. Концентрація лужної фосфатази була в 2 рази вища, що свідчить про посилення процесів обміну кісток у хворих в ініціальну фазу ГЛ. В цей же період у дітей реєструвався дефіцит кальцію. Досліджували екскрецію солей кальцію в сечі, зокрема пірофосфати, дигідрофосфати та дигідрофосфати тетрагідрати кальцію. Так, екскреція з сечею всіх солей кальцію у хворих на гострі лейкемії була вищою порівняно зі здоровими дітьми, особливо це стосується більш розчинних форм фосфатів кальцію, зокрема дигідрофосфатів кальцію та дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію (табл. 2). Крім того, у хворих на ГМЛ вміст дигідрофосфатів кальцію та дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію в сечі був вищим порівняно з дітьми з ГЛЛ.

Таблиця 2

Вміст фосфатів кальцію в сечі у хворих на ГЛ (M+m)

Фосфати кальцію	Діти з ГЛЛ, n-56	Діти з ГМЛ, n-15	Група порівняння, n-72
Пірофосфати Са, ум.од.	0,68±0,04*	0,65±0,04*	0,53±0,02
Дигідрофосфати Са, ум.од.	0,67±0,02**	0,75±0,04*	0,63±0,02
Дигідрофосфатитетрагідрати Са, ум.од.	1,00±0,03*,**	1,20±0,03*	0,83±0,02

Примітки: * - різниця між показниками порівняно з групою порівняння; ** - різниця між показниками у хворих на ГЛЛ та ГМЛ ($p < 0,05$).

З урахуванням медіани виживаності хворих на ГЛЛ при несприятливому перебігу захворювання екскреція з сечею дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію була вищою. Так, при сприятливому перебігу ГЛЛ ці солі кальцію у дітей становили 1,03±0,01 ум.од., при несприятливому - 1,11±0,02 ум.од. ($p < 0,05$). Ми визначали показники глікозаміногліканів (ГАГ) в сироватці крові дітей з ГЛ та щільність кісткової тканини. Показано, що вміст ГАГ у хворих дітей був вищий, ніж у здорових (0,17±0,02 Г/л проти 0,11±0,01 Г/л), в той час як денситометрія кісток була нижчою (68,5±6,3 од. проти 86,8±6,3 од.) ($p < 0,05$). Показники ГАГ в сироватці крові у хворих на ГЛ були порівняні з фосфатами кальцію в сечі та щільністю кісткової тканини. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом ГАГ та фосфатами кальція в сечі

(Ro-Spearman =+0,71); зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ГАГ та щільністю кісток за даними денситометрії (Ro-Spearman =- 0,54).

Оцінка щільності кісткової тканини у дітей всіх груп спостереження в шкалі рангів (100-85 од., 84-65 од., нижча за 65 од.) дозволила відмітити, що доля дітей з нижчими від нормативних величин показника вірогідно більша серед осіб з ГЛ в порівнянні із контрольною групою (метод інтервального оцінювання: діти з гострими лейкеміями – I градація 0,68-0,629-0,5, група порівняння -II градація 0,89-0,82-0,72 (табл.3).

Таблиця 3

Розподіл дітей з ГЛ за показниками денситометрії в шкалі рангів (N-нормативна щільність)

Групи дітей	Денситометрія		
	N	Нижча за N	Вища за N
Хворі на ГЛ, n-71	20 *	47 *	4
Група порівняння, n-72	44	21	7

Примітка: * - різниця між показниками в межах груп дітей (p < 0, 05).

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 медіана виживаності була вищою за 72,3+2,5 міс. Отримані дані щодо знення рівню проліну, попередника оксипроліну та підвищення оксипроліну в сечі за наявності зниження гліцину, лізину свідчать про катаболічний зсув, зміни в органічному матриксі та порушення процесів колагеноутворення у хворих на ГЛ. Ці зміни спостерігаються при зниженому вмісті неорганічного кальцію та підвищеній концентрації лужної фосфатази в сироватці крові, що супроводжується збільшеною екскрецією фосфатів кальцію в сечі, особливо дигідрофосфатів та дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію. Зміни, що визначаються в мінеральній фазі кісткової тканини у дітей з ГЛ у вигляді деструктуризації гідроксиапатиту і переходом ортофосфатів кальцію в більш розчинні кислі форми, співпадають з попередніми даними В.Г. Бебешко [6]. Елімінація фосфатів кальцію призводить, в свою чергу, до демінералізації кісткової тканини та прогресії вищостеопорозу. На початкових етапах хвороби порушення кісткових структур можуть бути обумовлені безпосередньо як самим лейкемічним процесом (гіперплазією пухлинного субстрату і витісненням фосфатів кальція), так і порушеннями цитоархітектоніки кісткового візерунку і, як наслідок цього, патологічне функціонування процесів кістково-мозкового гемопоетичного мікрооточення. На стан структури кісткової тканини впливає рівень ГАГ в сироватці крові від якого залежить показник денситометрії у дітей з ГЛ. Тобто, зміни в показниках метаболізму кісткової тканини запускають каскад реакцій у хворих на ГЛ, котрі зумовлюють порушення її щільності та негативно впливають на перебіг цієї патології.

Висновки. У хворих на ГЛ визначено знення рівню проліну та підвищення оксипроліну в сечі за наявності зниження гліцину та лізину, що свідчить про катаболічний зсув та порушення процесів колагеноутворення. Вміст кальцію у хворих на ГЛ в гострий період хвороби був достовірно

нижчий (2,26+0,03 ммоль/л), ніж у дітей групи порівняння (2,43+0,01 ммоль/л), концентрація лужної фосфатази була в 2 рази вищою (542,5+22,1 МО/л проти 268,4+18,3 МО/л). Екскреція з сечею всіх солей кальцію у хворих на ГЛ була вищою порівняно зі здоровими дітьми, особливо більш розчинних його форм (дигідрофосфатів та дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію). У дітей з ГМЛ дигідрофосфати кальцію та дигідрофосфати тетрагідрати кальцію в сечі були вищими порівняно з хворими на ГЛЛ. Підвищена екскреція фосфатів кальція сполучалась з нижчою щільністю кісткової тканини та несприятливим перебігом захворювання. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом ГАГ та фосфатами кальція в сечі (Ro-Spearman = +0,71); зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ГАГ та щільністю кісток за даними денситометрії (Ro-Spearman = - 0,54). Діти з ураженням структури кісткової тканини складають групу підвищеного ризику з онкогематологічної патології і потребують проведення лікувально-профілактичних заходів для корекції змін та тривалого моніторингу.

Література

1. Targeting M. Y. Konopleva and C.T. Jordan Leukemia Stem Cells and Microenvironment // Biology and Therapeutic JCO 2010.31.0904 JCO. – 2011. - Vol. 29, №. 5. – P. 591-599.

2. A.Lehouck, S.Boonen, M. Decramer, W.Janssens. COPD // Bone Metabolism, and Osteoporosis Chest.- 2011. - № 139. – P. 648-657.

3. Cortisol Decreases Bone Formation by Inhibiting Periosteal Cell Proliferation[Text] / Y.Chyun, B.Kream, L.Raisz // Endocrinology.- 2011.- Vol. 114.- No. 2.-P. 477-480.

4. Вплив кортизолу та гормонів щитовидної залози на стан кісткових структур у дітей з ГЛЛ / В.Г.Бєбешко, К.М.Бруслова, О.Я.Боярська, Н.М.Цветкова // Збірник ДУ «НЦРМ НАМН України».- 2011.

5. Бєбешко В.Г., Базика Д.А., Бруслова К.М., Володіна Т.Т., Ляшенко Л.О., Панченко Л.М., Цветкова Н.М. Стан кісткових структур у дітей, хворих на гострі лейкемії, які зазнають дії несприятливих факторів аварії на ЧАЕС // «Лікувальна справа». - 2011. – N7-8. – С. 29-37.

6. Бєбешко В.Г., Бруслова К.М., Кузнєцова О.Є., Цветкова Н.М. Роль радіаційних та нерадіаційних факторів у розвитку та перебігу гострих лейкемій у дітей. // Лікувальна справа.- 2012. - №8. - С.29-36.

Л.А. Ляшенко

Изменения биохимических показателей метаболизма и плотности костной ткани у детей с острой лейкемией

Национальный научный центр радиационной медицины, г.Киев

Введение. У больных острой лейкемией (ОЛ) обнаруживаются изменения в структуре костной ткани и проявления остеопороза, которые могут влиять на возникновение заболевания и его течение.

Цель. Определить влияние органического и минерального матрикса костной ткани на плотность кости у детей в инициальный период ОЛ.

Материалы и методы. Обследован 71 ребенок с ОЛ и 72 ребенка без патологии. Применялись клинические методы исследования. Изучались : уровни щелочной фосфатазы, кальция, фосфора в сыворотке крови, фосфатов кальция и аминокислот в моче, содержание гликозамингликанов (ГАГ), плотность костной ткани и медиана выживаемости больных.

Результаты. У больных ОЛ уровень пролина, глицина, лизина в моче был снижен, а оксипролина - повышен. Содержание кальция в сыворотке крови было ниже, а щелочной фосфатазы - выше, чем в группе сравнения. Экскреция с мочой фосфатов кальция у больных была повышена по сравнению со здоровыми детьми, и сочеталась с низким показателем денситометрии и неблагоприятным ОЛ. Установлена прямая корреляционная связь между содержанием ГАГ и фосфатами кальция в моче ($R_{\text{о-Spearman}} = + 0,71$) и обратная корреляционная связь между содержанием ГАГ и плотностью кости ($R_{\text{о-Spearman}} = - 0,54$).

Выводы. Дисбаланс аминокислот в моче у больных в инициальный период ОЛ свидетельствует об изменениях в органическом матриксе, процессах синтеза коллагена и нарушениях показателей метаболизма остеообразования, что приводит к поражению структуры костей, и необходимости применения лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: дети, острая лейкемия, метаболизм, плотность костной ткани, био-химические показатели.

L. A. Lyashenko

Changes in biochemical measurements of bone metabolism and density in children with acute leukemia

National Research Centre for Radiation Medicine, Kyiv

Introduction. Patients with acute leukemia (AL) are observed to have changes in the structure of bone and osteoporosis manifestations which can cause the disease and impact its course.

Aim. To determine the effect of bone tissue organic and mineral matrix on bone density in children in the initial period of AL.

Materials and methods. The study involved 71 children with AL and 72 children without the disease. We used clinical methods. There are were studied the levels of alkaline phosphatase, calcium, phosphorus in serum, phosphates of calcium and amino acids in the urine, the content of glycosaminoglycans (GAG), bone density and median survival of the patients.

Results. The patients with AL were determined to have the decreased level of proline, glycine, lysine in the urine and the increased one of oxyproline. The content of calcium in the blood serum was lower, and alkaline phosphatase was higher than those in the comparison group. The urinary excretion of calcium phosphate in the patients was higher than that in the healthy children, and it was associated with low densitometry and AL unfavorable course. It was found a direct correlation between the GAG content and calcium phosphate in the urine ($R_{\text{о-Spearman}} = + 0,71$) as well as an inverse correlation between the GAG content and bone density ($R_{\text{о-Spearman}} = - 0,54$).

Conclusions. The imbalance of amino acids in the urine of patients in the initial period of AL indicates the changes in the organic matrix, the synthesis of collagen and bone metabolism formation disturbances; all this causes the bone structure damage, and thus, the necessity to apply therapeutic and preventive measures.

Key words: children, acute leukemia, metabolism, bone, biochemical measurements.

Відомості про автора:

Ляшенко Людмила Олександрівна – кандидат біологічних наук, вчений секретар ІКР ННЦРМ. Адреса: 04050, Київ, вул. Мельникова, 53, тел.: (044) 451 -17-83.