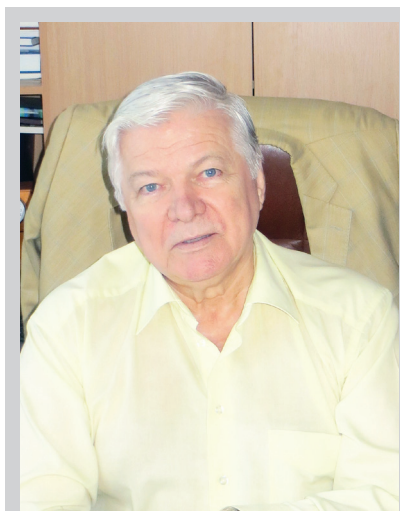


<sup>1</sup>ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Київ

<sup>2</sup>Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, Київ

# ОЦІНКА СТАНУ МІНЕРАЛЬНОЇ КОМПОНЕНТИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ КОРТИЗОЛУ У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ



В.Г. Бебешко<sup>1</sup>, К.М. Бруслова<sup>1</sup>,  
Н.М. Цветкова<sup>1</sup>, Т.Т. Володіна<sup>2</sup>,  
Л.О. Ляшенко<sup>1</sup>, С.М. Яцемирський<sup>1</sup>,  
Т.О. Белінгіо<sup>1</sup>, К.В. Грищенко<sup>1</sup>

Адреса:

Бруслова Катерина Михайлівна  
04050, Київ, вул. Мельникова, 53

ДУ «Національний науковий центр радіаційної  
медицини НАМН України»

Тел.: (044) 450-74-01

E-mail: dr.bruslova@mail.ru

**Ключові слова:** діти, гостра  
лейкемія, фосфати кальцію,  
щільність кісткової тканини,  
кортизол.

Мета дослідження — вивчити екскрецію фосфатів кальцію з сечею та щільність кісткової тканини у хворих на гостру лейкемію (ГЛ) в ініціальний період захворювання залежно від рівня кортизолу в сироватці крові та перебігу захворювання. У 69 дітей з гострою лімфобластною лейкемією та 14 дітей із гострою мієлобластною лейкемією досліджували екскрецію солей кальцію з сечею (пірофосфати, дигідрофосфати, дигідрофосфати тетрагідрати), денситометрію, рівень кортизолу та перебіг захворювання. У хворих на ГЛ екскреція солей кальцію з сечею була вищою, особливо дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію, порівняно зі здоровими дітьми. У хворих на гостру мієлобластну лейкемію вміст дигідрофосфатів кальцію та дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію в сечі був вищим порівняно з дітьми із гострою лімфобластною лейкемією. Неприятливий перебіг гострої лімфобластної лейкемії у дітей відзначали при підвищеній екскреції з сечею дигідротетрагідратів кальцію. Знижений вміст кортизолу в сироватці крові у хворих (<200 нмоль/л) супроводжувався підвищеною екскрецією пірофосфатів кальцію та зниженою щільністю кісткової тканини. Встановлено вплив рівня кортизолу на мінеральну компоненту кісткової тканини, вид та розчинність фосфатів кальцію, щільність кісток і перебіг ГЛ у дітей, що свідчить про доцільність застосування лікувально-профілактичних заходів у хворих зі змінами у структурі кісток та ендокринному статусі.

## ВСТУП

Порушення кальцієво-фосфорного обміну при впливі несприятливих факторів довкілля після аварії на Чорнобильській атомній електростанції можуть призводити до патології опорно-рухового апарату у дітей [1]. Велику роль при цьому відіграє стан ендокринної системи, яка відповідає за регуляцію метаболічних і нейрогуморальних процесів сполучної тканини, зокрема кісткового матриксу [2, 3]. Відомо, що дисбаланс рівня кортизолу в організмі супроводжується деструкцією кісткової тканини, проявами остеопорозу [4, 5]. Особливо це стосується дітей, хворих на гостру лейкемію (ГЛ), які приймають глюкокортикоїдні препарати [6, 7]. Тому вивчення стану мінеральної компоненти структури кісткової тканини у дітей із ГЛ надасть можливість визначити вплив глюкокортикоїдів на щільність кісток і прогноз перебігу захворювання [8].

Мета роботи — вивчити екскрецію фосфатів кальцію з сечею та щільність кісткової тканини у хворих на ГЛ в ініціальний період захворювання залежно від рівня кортизолу в сироватці крові і перебігу захворювання.

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У 69 дітей із гострою лімфобластною лейкемією та 14 дітей із гострою мієлобластною лейкемією в ініціальний період захворювання до призначення програмної хіміотерапії вивчали екскрецію фосфатів кальцію з сечею (пірофосфати, дигідрофосфати, дигідрофосфати тетрагідрати), щільність кісткової тканини, рівень кортизолу в сироватці крові та перебіг захворювання. Розвиток хвороби враховували у дітей із гострою лімфобластною лейкемією у зв'язку з більш численною групою спостереження. До сприятливого перебігу належали випадки, в яких медіана виживаності становила понад 60 міс (середня 75,6±3,5 міс), до несприятливого — з медіаною виживаності до 60 міс (середня 45,3±2,1 міс).

Діагноз ГЛ базувався на підставі оцінки морфологічних та імунофенотипових ознак клітин кісткового мозку. Для визначення складу неорганічних речовин у сечі хворих вивчали інфрачервоні спектри сухого залишку добової сечі на автоматизованому устаткуванні «ІКС-31». Рівень кортизолу в сироватці крові досліджували за допомогою радіоімунного

методу (RIA-Kits). Щільність кісткової тканини встановлювали на денситометрі Ultrasonometer Lunar (США). Обробку отриманих матеріалів проводили за методами математичної статистики (коефіцієнт кореляції Стюдента, Спірмена, метод інтервального оцінювання).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У хворих на ГЛ, незалежно від варіанта захворювання, в І гострий період виявлено зміни в мінеральному матриксі кісткової тканини за рахунок підвищеної екскреції фосфатів кальцію з сечею порівняно зі здоровими дітьми. Особливо це стосується більш розчинних форм солей, зокрема дигідрофосфатів тетрагідратів і дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію (табл. 1). Крім того, у хворих на гостру мієлобластну лейкемію вміст цих солей у сечі був вищим порівняно з дітьми із гострою лімфобластною лейкемією.

У пацієнтів із гострою лімфобластною лейкемією при несприятливому перебігу захворювання екскреція дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію з сечею була вищою (табл. 2). Так, при сприятливому перебігу гострої лімфобластної лейкемії дигідрофосфати тетрагідрати кальцію становили  $1,03 \pm 0,01$  ум. од.,

при несприятливому —  $1,11 \pm 0,02$  ум. од. ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про наявність змін у мінеральному матриксі кісткової тканини, проявів остеопорозу та скорочення медіани виживаності пацієнтів.

У хворих із нормативними рівнями кортизолу в сироватці крові ( $>200$  нмоль/л) екскреція фосфатів не відрізнялася. Хоча у дітей із ГЛ (гострою лімфобластною лейкемією, гострою мієлобластною лейкемією) при зниженому ініціальному рівні кортикостероїду ( $<200$  нмоль/л) відмічена підвищена екскреція в сечі лише пірофосфатів кальцію ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Рівень решти солей кальцію суттєво не відрізнявся і не залежав від вмісту кортизолу. Слід зазначити, що пірофосфати кальцію менш розчинні порівняно з іншими фосфатами; їхній рівень у сечі хворих був більш стабільний і суттєво не змінювався в усі періоди лейкемічного процесу.

Розподіл дітей із ГЛ за показниками денситометрії (за шкалою рангів) за трьома градаціями (100–85, 84–65,  $<65$ ) показав, що нормативні значення щільності кісткової тканини виявлено у більшості хворих (22 з 33) із нормальною

екскрецією пірофосфатів кальцію з сечею (табл. 4). У хворих із нижчим показником денситометрії екскреція дигідрофосфатів кальцію та дигідротетрагідратів кальцію була значно вищою ( $p < 0,05$ ). Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між показником денситометрії та рівнем пірофосфатів кальцію у сечі хворих на гостру лімфобластну лейкемію і гостру мієлобластну лейкемію ( $r_s = -0,34$ ).

Отримані дані можуть свідчити, що на щільність кісткової тканини та прояви остеопорозу впливають менш розчинні солі пірофосфатів кальцію, регуляція котрих залежить від кортикостероїдних гормонів.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих на ГЛ дітей визначають зміни в мінеральній компоненті кісткової тканини у вигляді підвищеної екскреції з сечею фосфатів кальцію порівняно зі здоровими дітьми, причому у хворих на гостру мієлобластну лейкемію вміст дигідрофосфатів кальцію та дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію був вищим порівняно з дітьми із гострою лімфобластною лейкемією.

2. Несприятливий перебіг гострої лімфобластної лейкемії супроводжувався підвищеною екскрецією з сечею дигідротетрагідратів кальцію порівняно з дітьми зі сприятливим перебігом захворювання.

3. При зниженому ініціальному рівні кортизолу в сироватці крові ( $<200$  нмоль/л) підвищувалася екскреція з сечею пірофосфатів кальцію. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом кортизолу та пірофосфатів кальцію у хворих на гостру лімфобластну лейкемію і гостру мієлобластну лейкемію ( $r_s = -0,27$ ).

4. За наявності проявів остеопорозу у хворих на ГЛ екскреція дигідрофосфатів кальцію та дигідротетрагідратів кальцію була високою. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між показником денситометрії та вмістом пірофосфатів кальцію у хворих на гостру лімфобластну лейкемію та гостру мієлобластну лейкемію ( $r_s = -0,34$ ).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бебешко В.Г., Бруслова К.М., Цветкова Н.М. та ін. (2012) Роль радіаційних та нерадіаційних факторів у розвитку та перебігу ГЛ у дітей. Лікувальна справа, № 7–8: 29–35.
2. Pereira R., Durant D., Canalis E. (2000) Transcriptional regulation of connective tissue growth factor by cortisol in osteoblasts. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 279(3): E570–6.
3. Mathis S., Farley R., Fuller D. (2013) The relationship between cortisol and bone mineral density in competitive male cyclists. J. Sports Medicine, 2013, 7 p.
4. Kaur K., Hardy R., Ahasan M. et al. (2010) Synergistic induction of local glucocorticoid generation by inflammatory cytokines and glucocorticoids: implications for inflammation associated bone loss. Ann. Rheum. Dis., 69: 1185–1190.
5. Lehouck A., Boonen S., Decramer M., Janssens W. (2011) COPD, bone metabolism, and osteoporosis. Chest, 139(3): 648–657.
6. Wit J., Camacho-Hübner C. (2011) Endocrine regulation of longitudinal bone growth. Endocr. Dev., 21: 30–41.
7. Abdel-Kader N., Cardiel M., Compan V.N. et al. (2012) Cushing's disease as a cause of severe osteoporosis: a clinical challenge. Reumatol. Clin.; 8: 278–279.
8. Hoshi K. (2012) Fine structure of bone matrix calcification. J. Oral Biosci., 54 (1): 19–24.

Таблиця 1. Вміст фосфатів кальцію в сечі у хворих на ГЛ (M±m)

Фосфати кальцію	Діти з гострою лімфобластною лейкемією (n=69)	Діти з гострою мієлобластною лейкемією (n=14)	Контрольна група (n=31)
Пірофосфати кальцію, ум. од.	$0,68 \pm 0,04^*$	$0,65 \pm 0,04^*$	$0,53 \pm 0,02$
Дигідрофосфати кальцію, ум. од.	$0,60 \pm 0,02^{**}$	$0,75 \pm 0,04^*$	$0,63 \pm 0,02$
Дигідрофосфати тетрагідрати кальцію, ум. од.	$1,00 \pm 0,03^{**}$	$1,20 \pm 0,03^*$	$0,83 \pm 0,02$

\*Різниця між показниками порівняно з контрольною групою.

\*\*Різниця між показниками у хворих на ГЛЛ та ГМЛ ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2. Вміст фосфатів кальцію в сечі у хворих на гостру лімфобластну лейкемію залежно від перебігу захворювання

Фосфати кальцію	Сприятливий перебіг гострої лімфобластної лейкемії (n=47)	Несприятливий перебіг гострої лімфобластної лейкемії (n=22)
Пірофосфати кальцію, ум. од.	$0,66 \pm 0,03$	$0,67 \pm 0,02$
Дигідрофосфати кальцію, ум. од.	$0,64 \pm 0,03$	$0,69 \pm 0,02$
Дигідрофосфати тетрагідрати кальцію, ум. од.	$1,03 \pm 0,01^*$	$1,11 \pm 0,02$

\*Різниця між перебігом ГЛЛ та видом фосфату кальцію ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3. Вміст фосфатів кальцію в сечі у хворих на ГЛ залежно від вмісту кортизолу в сироватці крові (за шкалою рангів)

Фосфати кальцію	Рівень кортизолу в сироватці крові, нмоль/л		
	$<200$ (n=14)	200–500 (n=64)	$>500$ (n=5)
Пірофосфати кальцію, ум. од.	$0,72 \pm 0,02^*$	$0,66 \pm 0,01$	$0,64 \pm 0,02$
Дигідрофосфати кальцію, ум. од.	$0,64 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,01$
Дигідротетрагідрати кальцію, ум. од.	$1,10 \pm 0,05$	$1,08 \pm 0,03$	$1,13 \pm 0,04$

\*Різниця між показниками та видом фосфату кальцію ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4. Розподіл дітей із ГЛ за показниками денситометрії та вмістом фосфатів кальцію в сечі (шкала рангів)

Денситометрія	Пірофосфати кальцію		Дигідрофосфати кальцію		Дигідротетрагідрати кальцію		
	N	↑	N	↑	N	↑	
100–85 (n=33)	22	11	15	18	1	32	
84–65 (n=32)	14	18	9*	23	8*	24	
$<65$ (n=18)	10	8	3*	15	1*	17	
Усього	n	46	37	27	56	10	73
	%	55,4	45,6	32,5	67,5	12,0	88,0

\*Різниця між денситометрією та видом фосфату кальцію ( $p < 0,05$ ); N – нормативний рівень.

### Оценка состояния минеральной компоненты костной ткани в зависимости от уровня кортизола у детей с острой лейкемией

В.Г. Бебешко<sup>1</sup>, Е.М. Бруслова<sup>1</sup>, Н.М. Цветкова<sup>1</sup>, Т.Т. Володина<sup>2</sup>,  
Л.А. Ляшенко<sup>1</sup>, С.М. Яцмирский<sup>1</sup>, Т.А. Белинго<sup>1</sup>, Е.В. Грищенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup>Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, Киев

**Резюме.** Цель исследования — изучить экскрецию фосфатов кальция с мочой и плотность костной ткани у больных острой лейкемией (ОЛ) в инициальный период заболевания в зависимости от уровня кортизола в сыворотке крови и исхода заболевания. У 69 детей с острой лимфобластной лейкемией и 14 детей с острой миелобластной лейкемией изучали экскрецию солей кальция с мочой (пирофосфаты, дигидрофосфаты, дигидрофосфаты тетрагидраты), денситометрию, уровень кортизола и течение заболевания. У больных ОЛ экскреция солей кальция с мочой была выше, особенно дигидрофосфатов тетрагидратов кальция, по сравнению со здоровыми детьми. У больных острой миелобластной лейкемией содержание дигидрофосфатов кальция и дигидрофосфатов тетрагидратов кальция в моче было выше по сравнению с детьми с острой лимфобластной лейкемией. Неблагоприятное течение острой лимфобластной лейкемии у детей отмечено при повышенной экскреции с мочой дигидротетрагидратов кальция. Сниженное содержание кортизола в сыворотке крови больных (<200 нмоль/л) сопровождалось повышенной экскрецией пирофосфатов кальция и сниженной плотностью кости. Установлено влияние уровня кортизола на минеральную компоненту костной ткани, вид и растворимость фосфатов кальция, плотность кости и течение ОЛ у детей, что свидетельствует о целесообразности применения лечебно-профилактических мероприятий у больных с изменениями в структуре костей и эндокринном статусе.

**Ключевые слова:** дети, острая лейкемия, фосфаты кальция, плотность костной ткани, кортизол.

### Evaluation of bone mineral component in children with acute leukemia depending on cortisol level

V.G. Bebeshko<sup>1</sup>, K.M. Bruslova<sup>1</sup>, N.M. Tsvietkova<sup>1</sup>, T.T. Volodina<sup>2</sup>,  
L.O. Lyashenko<sup>1</sup>, S.M. Iatsemirskii<sup>1</sup>, T.O. Belingio<sup>1</sup>, K.V. Grischenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI «National Research Center for Radiation Medicine of the NAS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup>O.V. Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

**Summary.** Aim of the study consists of investigation of the excretion of calcium pyrophosphates in urine and bone density in patients with acute leukemia (AL) in the initial period of the disease depends on the serum cortisol level and course of the disease. In 69 children with acute lymphoblastic leukemia and 14 children with acute myeloid leukemia we studied the urine excretion of calcium salts (pyrophosphate, dihydrogen phosphate, dihydrogen phosphate tetrahydrate) bone density, serum cortisol level, disease clinical course. In patients with AL urinary calcium excretion was higher, especially calcium dihydrogen phosphate tetrahydrate, compared with healthy children. In patients with acute myeloid leukemia calcium dihydrogen phosphate and calcium dihydrogen phosphate tetrahydrate in urine were higher compared with children with acute lymphoblastic leukemia. Unfavorable course of children with acute lymphoblastic leukemia observed at elevated urinary excretion of calcium dihydrogen phosphate tetrahydrate. Reduced serum cortisol level in patients (<200 nmol/l) accompanied by increased excretion of calcium pyrophosphate and low bone density. The effect of serum cortisol on the mineral component of bone, type and solubility of calcium phosphate, bone density and disease clinical course of AL in children, indicating the need for treatment and prevention in patients with changes in the structure of bones and endocrine status.

**Key words:** children, acute leukemia, calcium phosphate, bone density, cortisol.