

DOI: 10.33741/0435-1991.42.03

КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН В ОСТЕОНІ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРУ ЛЕЙКЕМІЮ, ТА ДІТЕЙ ЗІ ЗМІНАМИ В ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Бази́ка Д. А.¹, Бру́слова К. М.¹, Ля́шенко Л. О.¹, Пушкарьова Т. І.¹,
Пі́вєткова Н. М.¹, Кондрашова В. Г.¹, Ярошенко Ж. С.¹, Гончар Л. О.¹,
Трихлі́б І. В.¹, Пи́сьменний В. Д.², Домбровська Н. С.¹, Плєскач О. Я.¹

¹ ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини
НАМН України», Київ, Україна

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
Київ, Україна

Резюме

Мета. Розробка лікувально-профілактичних заходів (ЛПЗ) для дітей з гострою лейкемією на етапах хіміотерапії і дітей зі змінами в щільності кісткової тканини, з урахуванням стану остеону, надлишку заліза в організмі, рівнів гормонів щитоподібної залози та кортизолу.

Матеріали і методи. Обстежено 175 дітей: 110 хворих на гостру лейкемію (ГЛ) до початку хіміотерапії (ХТ) (І група) та після лікування (ІІ група) і 65 дітей зі змінами в щільності кісткової тканини (ЩКТ) (ІІІ група). Враховували патологію у родоводі, наявність у дітей переломів кісток та деформації щелепи, показники мієлограми та гемограми, метаболізму кісткової тканини (загальний білок, креатинін, лужну фосфатазу, кальцій, вітамін D); сироваткове залізо (СЗ), феритин (СФ) та трансферин (ТФ); рівні амінокислот в сечі, вільний тироксин, тиреотропний гормон гіпофізу (ТТГ), кортизол та ЩКТ. Результати оцінювали до та після проведення ЛПЗ.

Результати; У дітей з ГЛ до початку ХТ визначались зміни в остеоні та гормональному статусі. ХТ посилювала дефіцит білка, катаболізм колагену, зміни в кістковій тканині, що негативно впливало на перебіг та характер хвороби. Після ХТ вміст СЗ, СФ підвищувались. У 61,7% дітей був надлишок заліза в організмі. Рівень СФ вище 500 нг/мл у хворих частіше супроводжувався токсичним гепатитом та летальним випадком ($p < 0,01$). У 23,6% хворих рівень ТТГ в сироватці крові підвищувався. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та оксипроліном в сечі ($r_s = 0,39$; $p < 0,05$); прямий кореляційний зв'язок між СФ і

кортизолом в сироватці крові ($rs=0,55$; $p<0,05$), що сприяло деградації колагену, змінам в остеоні та гіршому перебігу хвороби. У дітей зі змінами в ЩКТ частіше були переломи кісток, аномалії щелепи, гіпермобільний синдром, підвищений рівень СЗ та зміни в гормональній регуляції. Розроблені ЛПЗ сприяли нормалізації показників у більшості дітей через 1,5–3 місяці.

Висновки. Вивчення змін в механізмах остеоутворення сприяло своєчасній діагностиці патології та проведенню патогенетичної терапії як у дітей з гострою лейкемією, так і дітей без гематологічної патології зі змінами в ЩКТ.

Ключові слова: діти, гострі лейкемії, остеон, регуляція, лікувально-профілактичні заходи.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

CORRECTION OF METABOLIC CHANGES IN OSTEONE IN CHILDREN WITH ACUTE LEUKEMIA AND CHILDREN WITH CHANGES IN BONE TISSUE DENSITY

Bazika D. A.¹, Bruslova K. M.¹, Lyashenko L. O.¹, Pushkareva T. I.¹,
Tsyvetkova N. M.¹, Kondrashova V. G.¹, Yaroshenko Zh. S.¹, Gonchar L. O.¹,
Trykhlіb I. V.¹, Pismenniy V. D.², Dombrovska N. S.¹, Pleskach O. Ya.¹

¹ SI «National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine»,
Kyiv, Ukraine

² O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract

Aim. Development of therapeutic and preventive measures (TPM) in children with acute leukemia in stages of chemotherapy and children with changes in bone tissue of density, taking into account the state of osteon, overload iron in body, levels of thyroid hormones and cortisol.

Materials and methods. 175 children were examined: 110 patients with acute leukemia (AL) before the start of chemotherapy (CT) (I group) and after treatment (II group) and 65 children with changes in bone tissue density (BTD) (III group).

Pathology in pedigree, indicators of bone tissue metabolism (total protein, creatinine, alkaline phosphatase, calcium, vitamin D) were taken into account; serum iron (SI), ferritin (SF) and transferrin; levels of amino acids in urine, free thyroxine, pituitary thyroid-stimulating hormone (TSH), cortisol and BTD. Results were evaluated before and after TPM/

Results. *Changes in osteon and hormonal status were determined in children with AL before the start of CT. CT aggravates protein deficiency, collagen catabolism, changes in bone tissue. After CT, content of SI and SF increased. 61.7% of children had overload iron. The SF level above 500 ng/ml in patients was more often accompanied by toxic hepatitis and death. In 23.6% of patients, TSH level increased. A direct correlation established between level of TSH and oxyproline in urine ($rs=0.39$), a direct correlation between SF and cortisol ($rs=0.55$), which contributed to the degradation of collagen, changes in osteon and worse course of disease. Children with changes in bones more often had bone fractures, jaw abnormalities, hypermobility syndrome, increased levels of SI, and changes in hormonal regulation. Developed of TPM normalized indicators in most children after 1.5–3 months.*

Conclusions. *Study of changes in mechanisms of bone formation contributed to the timely diagnosis of pathology and implementation of pathogenetic therapy in both children with leukemia and children with changes in BTd.*

Keywords: *children, acute leukemia, osteon, regulation, treatment and prevention measures.*

Competing interests: the authors declare no conflict of interests in relation to this article.

Financing resources: research had no industry funding.

Вступ

Структурно-функціональні порушення у гемопоетичному мікрооточенні виникають при змінах в процесах колагено- та остеоутворення й ендокринній регуляції кісткової тканини. У третини дітей, хворих на гостру лейкемію (ГЛ), на час встановлення діагнозу реєструються зміни рівнів гормонів щитоподібної залози та кортизолу, які беруть участь у регуляції опорно-рухового апарату, що негативно впливає на стан остеону, щільність кісткової тканини (ЩКТ), стромальне мікрооточення і, відповідно, на перебіг та характер ГЛ. В останні роки важливу роль відводять впливу заліза на процеси остеоутворення, функцію тиреоїдної системи та вид ускладнень в організмі [1, 2].

Підґрунтям для розроблених заходів корекції у хворих є визначені зміни в метаболічних маркерах остеону, обміні заліза та гормональній регуляції. Вивчення механізмів цих процесів дає можливість своєчасно проводити корекцію змін з урахуванням індивідуальних особливостей дитини.

Мета роботи. Розробка лікувально-профілактичних заходів (ЛПЗ) для дітей з гострою лейкемією на етапах хіміотерапії і дітей зі змінами в щільності кісткової тканини, з урахуванням стану остеону, надлишку заліза в організмі, рівнів гормонів щитоподібної залози та кортизолу.

Матеріали і методи

Обстежено 175 дітей віком від 7 до 18 років. Хлопчиків та дівчат було майже порівну (90 та 85, відповідно). Лікування дітей з ГЛ (n=110) проводили за адаптованими протоколами Берлін-Франкфурт-Мюнстер групи (BFM). Дітей обстежували до початку ХТ (І група) та при проведенні протоколу ХТ (ІІ група). ІІІ групу склали 65 дітей аналогічного віку без гематологічної патології зі змінами в ЦДКТ. Діти були жителями Київської та Житомирської областей України.

Оцінювали вид патології у 1050 родичів дітей (батьки, бабусі та дідусі по лінії матері та батька), а саме: жовчнокам'яну (ЖКХ) та сечокам'яну хвороби (СКХ), онкологічні й ендокринні хвороби. Аналізували скарги дітей на переломи кісток, наявність аномалії щелепи. Гемограми вивчали на гемоаналізаторі MicroCC-18 (США). Параметри метаболізму кісткової тканини в сироватці крові (креатинін, загальний білок, лужну фосфатазу (ЛФ), кальцій, вітамін D) та обмін заліза (сироваткове залізо (СЗ), феритин (СФ) і трансферин (ТФ)), досліджували на біохімічному аналізаторі Humostar-600 (Німеччина). Рівні амінокислот в сечі визначали на амінокислотному аналізаторі типу Т-339 (Чехія). Вивчали гормони щитоподібної залози (вільний тироксин, тиреотропний гормон гіпофізу (ТТГ)) та кортизол в сироватці крові за допомогою радіоімунного методу (RIA-Kits). ЦДКТ визначали на денситометрі Ultrasonometer Lunar (США). Описові дослідження надані в порівняльному аспекті до і після проведення ЛПЗ.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням кореляційного аналізу: коефіцієнтів кореляції Спірмена, Стюдента, U-теста (Манна-Уїтні), χ^2 -критерія Пірсона (<https://www.socscistatistics.com/tests/>).

Клінічні дослідження проводили згідно зі стандартами «Належної клінічної практики» (Good Clinical Practice) і принципами Гельсінкської Декларації. Родичі дітей та діти були ознайомлені з метою та основними положеннями дослідження.

Результати та їх обговорення

Аналіз виду патології у родоводі дітей з ГЛ показав, що серед родичів було більше онкологічних хвороб (21,8% проти 10,7%), менше СКХ (2,9% проти 7,2%) та переломів кісток (5,1% проти 11,2%) порівняно з дітьми ІІІ групи ($p<0,05$). У 49,1% дітей І групи були скарги на осалгії, у осіб ІІІ групи – 26,1%. Аномалії щелепи у дітей І та ІІІ груп не розрізнялись (21,1% проти 26,2%). Гіпермобільний синдром реєструвався частіше у дітей ІІІ групи, ніж І групи (24,9% проти 12,3%) ($p<0,05$).

За показниками периферичної крові у дітей І групи діагностували нормоцитарні анемії ІІ ступеня тяжкості. Показники лейкограми відповідали гострій лейкемії. Після проведення терапії індукції ремісії у хворих

показники периферичної крові нормалізувались. У всіх дітей констатовано повну клініко-гематологічну ремісію. Серед дітей III групи не було осіб з анеміями та лейкомоїдними реакціями.

Результати біохімічних показників сироватки крові у дітей I та II груп вказували на зміни в білковій компоненті. Рівні загального білка та креатиніну, до складу попередника якого (креатину) входить три амінокислоти [3], які також беруть участь у синтезі колагену (гліцин, аргінін, метіонін), знижувались, ($p < 0,05$) (табл. 1). Звертає на себе увагу ЛФ, активність якої підвищувалась при проведенні ХТ, що свідчить про зміни в репаративних процесах остеону. У дітей III групи показники знаходились в межах референтних величин.

Таблиця 1. Рівні біохімічних показників крові у дітей різних груп ($M \pm m$)

Показники	I група, n=110	II група, n=110	III група, n=65
Загальний білок, г/л	67,9 $\pm$ 1,4*	63,6 $\pm$ 1,1**	69,2 $\pm$ 2,1
ЛФ, од/л	304,4 $\pm$ 14,6*	497,6 $\pm$ 11,9**	346,4 $\pm$ 17,2
Вітамін D, нг/мл	13,4 $\pm$ 2,1	10,3 $\pm$ 2,4	14,7 $\pm$ 1,9
Креатинін, мкмоль/л	66,7 $\pm$ 2,0*	53,6 $\pm$ 1,9**	70,6 $\pm$ 3,3
Холестерин, ммоль/л	4,2 $\pm$ 0,12	3,94 $\pm$ 0,15	4,20 $\pm$ 0,26
Кальцій, ммоль/л	2,24 $\pm$ 0,03*	2,38 $\pm$ 0,04	2,36 $\pm$ 0,04

Примітки: * – різниця між показником в I та II групі, $p < 0,05$; ** – різниця між показником III групи, $p < 0,05$.

Для проведення ЛПЗ нами були відібрані діти зі змінами в біохімічних показниках (табл. 2). Чисельність дітей в I і II групах практично не розрізнялась. Водночас, кількість дітей в III групі зі зниженим рівнем загального білка була менша ($p < 0,05$) порівняно з II групою.

Таблиця 2. Розподіл дітей різних груп зі змінами в біохімічних показниках сироватки крові

Показники	I група, n=110		II група, n=110		III група, n=65	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Загальний білок, г/л	20	18,2	28*	25,6	6	9,2
ЛФ, од/л	18	16,5	27	24,5	15	23,1
Вітамін D, нг/мл	5	4,5	6	5,5	5	7,7
Креатинін, мкмоль/л	22	20,0	32	29,1	13	20,0
Холестерин, ммоль/л	2*	1,8	4	3,6	4	6,2
Кальцій, ммоль/л	11*	10,0	16	14,5	17	26,1

Примітка: * – різниця між показником з III групою, (за χ^2), $p < 0,05$.

Рівні вільних амінокислот у сечі дітей з ГЛ, які беруть участь у синтезі колагену, після проведення ХТ зазнавали низки змін (табл. 3). Відбувався розпад колагену за вмістом оксипроліну, проліну та дефіцит пластичного матеріалу (гліцину, лізину) для його відновлення. Сума вільних амінокислот в сечі підвищувалась, що вказувало на деградацію білків.

Таблиця 3. Рівні амінокислот в сечі у дітей різних груп (M±m)

Амінокислоти, кмоль/л	I група, n=110	II група, n=110	III група, n= 65
Оксипролін	10,8±1,1*	14,9±1,2**	10,9±1,0
Пролін	0,41±0,09*	0,61±0,10	0,51±0,08
Гліцин	15,7±1,0*	19,1±1,1	17,2±1,9
Лізін	2,06±0,08*	2,78±0,19**	2,27±0,11
Аспарагінова кислота	3,74±0,21***	6,21±0,22	6,25±0,32
Сума амінокислот	32,73±0,32***	43,64±0,41**	37,13±0,48

Примітки: * – різниця між показником в I та II групі, $p<0,05$; ** – різниця між показником з III групою, $p<0,05$.

Екскреція вільних амінокислот з сечею у дітей III групи знаходилась в межах нормативних величин. Для призначення ЛПЗ діти відбирались за змінами в індивідуальних показниках (табл. 4).

Таблиця 4. Розподіл дітей різних груп
зі змінами в рівнях амінокислот в сечі

Амінокислоти	I група, n=110		II група, n=110		III група, n= 65	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс.ч.	%
Оксипролін	11	10,0	26	23,6	8	12,3
Пролін	5	5,5	13	11,8	4	6,2
Гліцин,	12*	10,9	25**	22,7	7	10,8
Лізін	9	8,2	16	14,5	5	7,7
Аспарагінова кислота	10***	9,1	24	21,8	14	21,5

Примітки: * – різниця між показником в I та II групі, (за χ^2), $p<0,05$;
** – різниця між показником з III групою, (за χ^2), $p<0,05$.

Щодо обміну заліза, то у дітей I групи початкові рівні СЗ та СФ не виходили за межі нормативних значень (табл.5). Після ХТ вміст СЗ, СФ підвищувався порівняно з початковим. У дітей, хворих на гострі лейкомії, рівень ТФ був вірогідно вищий ($p<0,05$). Спостерігалось підвищення

кількості дітей з ГЛ з надлишком заліза в організмі, що потребувало призначення ЛПЗ. У третини дітей зі змінами в структурі кісткової тканини (ІІІ група) рівні СЗ перевищували референтні значення.

Таблиця 5. Показники обміну заліза у дітей різних груп (М±m)

Показники	I група, n=110	II група, n=110	III група, n= 65
СЗ, мкмоль/л	13,5±1,4 ^{*,**}	24,2±2,1	25,5±3,1
СФ, нг/мл	119,5±14,1 ^{*,**}	387,0±39,6 ^{**}	30,1±5,6
Трансферин, г/л	3,72±0,2 ^{**}	3,93±0,3 ^{**}	2,8±0,3
КНТ,%	35,5±3,2 ^{**}	37,5±2,4 ^{**}	18,5±2,1

Примітки: * – різниця між показником в I та II групі, (за χ^2), $p<0,05$;
 ** – різниця між показником з III групою, (за χ^2), $p<0,05$.

За індивідуальними показниками СЗ та СФ були відібрані пацієнти для проведення ЛПЗ (табл. 6). Враховували рівень СЗ вищий 35 мкмоль/л та СФ вищий 500 нг/мл.

Таблиця 6. Розподіл дітей різних груп та надлишком заліза в організмі

Показники	I група, n=110		II група, n=110		III група, n= 65	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
СЗ, мкмоль/л	6 ^{*,**}	5,4	30	27,2	22	33,8
СФ, нг/мл	11 [*]	10,0	38 ^{**}	34,5	5	7,7
Трансферин, г/л	13	11,8	21	19,0	9	13,8
КНТ,%	15	13,6	18	16,3	6	9,2

Примітки: * – різниця між показником в I та II групі, (за χ^2), $p<0,05$;
 ** – різниця між показником з III групою, (за χ^2), $p<0,05$.

Щодо ускладнень у дітей залежно від рівнів СФ, то у хворих на ГЛ із СФ вище 500 нг/мл частіше діагностувались токсичні гепатити ($p<0,05$). Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між СФ вище 500 нг/мл і характером хвороби (летальний випадок) ($rs=-0,38$), ($p<0,01$).

Рівні вільного тироксину у хворих I та II груп не виходили за межі референтних значень. Рівень ТТГ в сироватці крові у дітей як до ХТ, так і після лікування, суттєво не розрізнявся і становив (2,13±0,03) мОд/л та (2,15±0,02) мОд/л, відповідно. Хоча, після закінчення лікування у 23,6% дітей II групи його вміст перевищував нормативний (5,89±0,07) мОд/л ($p<0,001$), що свідчить про зміни у функціонуванні тиреоїдної системи

при дії цитостатичних препаратів і глюкокортикоїдів. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ в сироватці крові (вище 3,3 мОд/л) та вмістом оксипроліну в сечі ($rs=0,39$), ($p<0,05$), що впливало на структуру колагену.

Вміст кортизолу в сироватці крові у дітей з ГЛ знаходився в межах референтних значень ($287,5\pm12,3$) нмоль/л. Водночас, у дітей І групи встановлено прямий кореляційний зв'язок між СФ та рівнем кортизолу в сироватці крові ($rs=0,55$; $p<0,05$). Підвищений рівень кортизолу впливав на деградацію колагену, зміни в структурі остеону і кісткової тканини та гірший перебіг ГЛ у дітей ($p<0,01$).

ЩКТ є інтегральним показником стану органічної та мінеральної компоненти кісток. Нами проведено розподіл дітей за ЩКТ (за середнім квадратичним відхиленням – SD) і встановлено 3 градації: 100–85 ум. од. (нормативна величина); 85–65 ум. од. – знижена та нижча 65 ум. од. – дуже знижена. Розподіл дітей за ЩКТ надано в таблиці 7. Як видно, в ході ХТ кількість дітей І групи з нормативною ЩКТ знижувалась порівняно з І групою, і збільшувалось число хворих зі ЩКТ нижче 65 ум. од. ($p<0,05$).

Таблиця 7. Розподіл дітей різних груп за ЩКТ

Групи дітей	100–85 ум. од.	85–65 ум. од.	<65 ум. од.
І група, n=110	40*	59	11*,**
ІІ група, n=110	13	69	28
ІІІ група, n=65	-	46	19

Примітки: * – різниця між показником в І та ІІ групі в межах ЩКТ, (за χ^2), $p<0,05$; ** – різниця між показником з ІІІ групою в межах ЩКТ, (за χ^2), $p<0,05$.

За даними Міжнародного товариства клінічної денситометрії (ISCD) діагноз остеопенії та остеопорозу у дітей визначається комбінацією Т-показника мінеральної ЩКТ. Як запропоновано ВООЗ показник від -1 SD до -2,5 SD відповідає остеопенії, значення менше -2,5 SD є діагностичними для остеопорозу [4]. У 46 дітей зі ЩКТ 85–65 ум. од. діагностовано остеопенію, у 19 осіб зі ЩКТ нижче 65 ум. од. – остеопороз. Встановлено прямий кореляційний зв'язок частоти переломів кісток з СЗ та ЩКТ, що дорівнювала 85–65 ум. од. ($rs=0,33$; $p<0,001$). У дітей з остеопенією та остеопорозом рівень СЗ не розрізнявся, але був вище нормативного ($26,1\pm3,2$ мкмоль/л). Для дітей з остеопенією характерними були переломи кісток, гіпермобільний синдром, підвищений рівень ТТГ в сироватці крові. Дітям з остеопорозом, крім переломів кісток, гіпермобільного

синдрому та надлишку заліза, притаманні більш високі рівні ЛФ – маркеру репарації кісткових структур, кортизолу та дефіцит кальцію.

Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між ЩКТ та рівнем ЛФ в сироватці крові ($rs=-0,33$; $p<0,001$); прямий кореляційний зв'язок між ЩКТ та рівнем креатиніну в сироватці крові ($rs=0,36$; $p<0,01$). Чим вище рівень ЛФ в сироватці крові, тим нижча ЩКТ, і чим вище рівень креатиніну в сироватці крові, тим вища ЩКТ. Зважаючи на встановлені градації біохімічних показників, рівень ЛФ до 500 Од/л, а креатиніну вище 60 мкмоль/л відповідали нормативній ЩКТ (100–85 ум. од.). Якщо рівень ЛФ вище 500 Од/л, а креатиніну нижче 60 мкмоль/л, то ЩКТ була знижена (нижча 85 ум. од.).

Для обґрунтування та розробки ЛПЗ були сформовані комплекси маркерів метаболізму та регуляції стану кісткової тканини у дітей зі зниженою ЩКТ, корекція яких потребувала таких заходів:

– корекція білкової компоненти – раціональне харчування, препарати гліцину (екскреція з сечею нижча 15,0 мкмоль/л), гепатопротектори. вітаміни групи В (В₆, В₁₅);

– корекція мінеральної компоненти – дефіцит кальцію і вітаміну D – препарати дифосфату та дигідрофосфату кальцію разом з аскорбіновою кислотою, препарати вітаміну D;

– виведення надлишку заліза з організму – раціональне харчування з обмеженням білків тваринного походження; комплекс вітамінів без заліза; препарати, які сприяє активації метаболічних процесів, АЦЦ, ліпоєва кислота, медикаменти антиоксидантної дії (вітаміни А, С, біофлавоноїди тощо), обмеження інсоляції;

– корекція гормонального статусу проводились за рекомендаціями лікаря-ендокринолога.

Всі препарати призначались у вікових дозах. Ефективність розроблених заходів оцінювалась через 1,5–3 місяці (табл. 8).

Таблиця 8. Оцінка ефективності ЛПЗ у дітей

Оцінка ефекту	Оцінка показників
Позитивний ефект	Нормалізація визначених показників: рівень загального білка, креатиніну, кальцію, вітаміну D, ЛФ, СЗ, СФ у сироватці крові та ЩКТ.
Частковий ефект	Значення показників нижчі за нормативні.
Відсутній ефект	Нормалізації показників не відбувалось.

Слід зазначити, що у дітей І групи проводилась корекція лише дефіциту білка та, за необхідністю, надлишку заліза. ХТ негативно впливало на решту показників, що характеризують стан органічної і мінеральної складової кісткової тканини. Частковий та відсутній ефект у дітей І групи спостерігали у 60%, що пояснюється пухлинним процесом в розгорнутій фазі хвороби (табл. 9). У 61,8% дітей ІІ групи корекція показників сприяла позитивному ефекту. Через 3 місяці після закінчення ХТ в період ремісії збільшувалась кількість дітей з позитивним ефектом за рахунок зменшення пацієнтів з частковим та відсутнім ефектом ($p < 0,05$). Не визначено різниці щодо ефекту у дітей ІІІ групи та хворих на ГЛ після закінчення протоколу лікування через 3 місяці.

Таблиця 9. Оцінка ефективності ЛПЗ у дітей різних груп

Групи дітей	Позитивний ефект		Частковий ефект		Відсутній ефект	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
І група, n=110	44	40,0	39	35,5	27	24,5
ІІ група, n=110	68	61,8	27*	24,5	15**	13,6
Період ремісії ГЛ, Через 3 міс. n=75	61	81,3	9	12,0	5	6,7
ІІІ група, n = 65	51	78,5	8	12,3	6	9,2

Примітка: * – різниця порівняно з ефектом в ІІ групі і ремісії (за χ^2), $p < 0,05$.

Враховуючи мету роботи, нами були сформульовані критерії відбору дітей з ГЛ для проведення ЛПЗ, які базувались на клінічній симптоматиці, біохімічних параметрах колагеноутворення й остеону, обміні заліза та результатах гормональних досліджень. Процес відновлення структури остеону тривав в середньому до 3 місяців. Корекція білкової компоненти остеону, зокрема, рівні загального білка, креатиніну та стан колагену за амінокислотним складом передували за 1–1,5 місяці до відновлення ЩКТ. Частковий ефект відзначено у 24,5% хворих, у яких такі маркери синтезу і деструкції кісткової тканини, як оксипролін, пролін, гліцин, ЛФ залежали від рівнів ТТГ і кортизолу. Відновлення як колагенового матриксу, так і обміну фосфатів кальцію потребувало більш тривалого терміну після проведення ХТ та вживання глюкокортикоїдів (до 6 місяців). Нормалізація обміну заліза тривала від 3-х до 6 місяців місяців за умови відсутності трансфузій концентратів еритроцитів. Головною умовою досягнення позитивного ефекту у дітей з ГЛ була кісткомозкова ремісія та нормалізація гормонального статусу.

Майже всі діти з остеопенією та остеопорозом після проведення ЛПЗ мали позитивний ефект. Частковий та відсутній ефект спостерігався у дітей з хворобами шлунково-кишкового тракту та змінами в ендокринному статусі.

Висновки

1. У дітей II групи спостерігався дефіцит білка, катаболізм колагену за вмістом оксипроліну, проліну при дефіциті гліцину, лізину для його відновлення. Сума вільних амінокислот в сечі підвищувалась та відбувалась деградація білків, що негативно впливало на органічну складову кісткової тканини, стромальне мікрооточення і ЩКТ.

2. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між ЩКТ та рівнем ЛФ в сироватці крові ($r_s = -0,33$; $p < 0,001$) та прямий кореляційний зв'язок з рівнем креатиніну в сироватці крові ($r_s = 0,36$; $p < 0,01$). Рівень ЛФ до 500 Од/л, а креатиніну вище 60 мкмоль/л відповідали нормативній ЩКТ (100–85 ум. од.); при рівні ЛФ вище 500 Од/л, а креатиніну нижче 60 мкмоль/л ЩКТ була знижена (нижча 85 ум. од.).

3. Після ХТ вміст СЗ, СФ у дітей з ГЛ підвищувався порівняно з початковим. Спостерігалось збільшення кількості дітей з надлишком заліза в організмі (61,7%). Токсичні гепатити у хворих частіше були при рівні СФ вище 500 нг/мл ($p < 0,05$). Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між СФ вище 500 нг/мл і характером хвороби (летальний випадок) ($r_s = -0,38$), ($p < 0,01$).

4. Після закінчення ХТ у 23,6% дітей з ГЛ рівень ТТГ в сироватці крові підвищувався ($5,89 \pm 0,07$) мОд/л. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ в сироватці крові (вище 3,3 мОд/л) та вмістом оксипроліну в сечі ($r_s = 0,39$), ($p < 0,05$), який є маркером деградації колагену.

5. У дітей з ГЛ до початку ХТ встановлено прямий кореляційний зв'язок між СФ та рівнем кортизолу в сироватці крові ($r_s = 0,55$; $p < 0,05$). Підвищений рівень кортизолу впливав на деградацію колагену, зміни у структурі остеону й кісткової тканини та гірший прогноз перебігу хвороби ($p < 0,01$).

6. Для дітей з остеопенією (ЩКТ 85–65 ум. од.) та остеопорозом (ЩКТ нижче 65 ум. од.) характерними є переломи кісток, аномалії щелепи, гіпермобільний синдром, підвищений рівень СЗ. Крім того, у дітей з остеопенією був підвищений рівень ТТГ в сироватці крові; у дітей з остеопорозом були підвищені рівні ЛФ, кортизолу та дефіцит кальцію в сироватці крові.

7. Призначення ЛПЗ базувалось на показниках метаболізму та регуляції стану ЩКТ. У дітей I групи нагляду проводилась корекція

дефіциту білка та змін в гормональному статусі. У 61,8% дітей II групи корекція показників сприяла позитивному ефекту. Через 3 місяці після закінчення протоколу ХТ у хворих на ГЛ не визначено різниці в показниках порівняно з дітьми III групи нагляду.

Література

1. Бази́ка Д. А., Бру́слова К. М., Ля́шенко Л. О., Пушкарі́ова Т. І., Цвѣткова Н. М., Зайцева А. Л. та ін. Вплив заліза на процеси метаболізму в кістковій тканині та функцію щитоподібної залози у дітей, які живуть на радіоактивно забруднених територіях після аварії на ЧАЕС. Пробл. радіац. мед. та радіобіол. 2022; 27: 264–75.
2. Бебешко В. Г., Бру́слова К. М., Ля́шенко Л. О., Цвѣткова Н. М., Гончар Л. О., Галкіна С. Г. та ін. Прогноз перебігу гострих лейкоїей у дітей після аварії на ЧАЕС залежно від обміну заліза. Пробл. радіац. мед. та радіобіол. 2020; 25: 390–401.
3. Shahbaz H, Gupta M. Creatinine clearance. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022 Jan [cited 2022 Jul 25].
4. Ciancia S, Rijn RR, Höglер W, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TS, et al. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it. Eur. J. Pediatr. 2022 Jul; 181(7): 2549–61. Доступно: doi: 10.1007/s00431-022-04455-2.

References

1. Bazyka DA, Bruslova KM, Lyashenko LO, Pushkariova TI, Tsvetkova NM, Zaitseva AL et al. Effect of iron on bone tissue metabolism and thyroid function in children living on radiologically contaminated territories since the ChNPP accident. Probl. Radiac. Med. Radiobiol. 2022; 27: 264–75.
2. Bebeshko VG, Bruslova KM, Lyashenko LO, Tsvietkova NM, Gonchar LO, Galkina SG, et al. Prognosis of acute leukemia depending on the iron metabolism parameters in children after Chernobyl nuclear power plant accident. Probl. Radiac. Med. Radiobiol. 2020; 25: 390–401.
3. Shahbaz H, Gupta M. Creatinine clearance. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022 Jan [cited 2022 Jul 25].
4. Ciancia S, Rijn RR, Höglер W, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TS, et al. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it. Eur. J. Pediatr. 2022 Jul; 181(7): 2549–61. doi: 10.1007/s00431-022-04455-2.

Стаття надійшла 07.03.2023

Контакти: katerina142@ukr.net