

УДК 616.4 : 616-053.2 : 615.84

В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова✉, Т. І. Пушкарьова, Н. М. Цветкова, Л. О. Ляшенко,
А. С. Сергеева, С. М. Яцемирський, Ю. М. Самсон, В. Г. Боярський, І. В. Трихліб,
В. Ф. Кузьменко

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», 53, вул. Мельникова, м. Київ, 04050, Україна

РІВЕНЬ КОРТИЗОЛУ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЗЛОЯКІСНОЇ ГЕМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

Мета. Визначення рівнів кортизолу сироватки крові в ініціальний період гострих лейкемій у дітей, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання та інших чинників аварії на ЧАЕС, залежно від віку і прогнозу перебігу захворювання.

Матеріали і методи. Обстежено 283 дитини, жителів Київської, Житомирської та Чернігівської областей. 3 гострою лейкемією (ГЛ) було 90 хворих (гострою лімфобластною лейкемією – 56, гострою мієлобластною лейкемією – 34), 193 особи з анеміями, лейкомоїдними реакціями і лімфаденопатіями склали групу порівняння. У всіх дітей аналізували вид коморбідної соматичної патології, захворювання в родоводі, гематологічні показники, рівень кортизолу в сироватці крові та дози опромінення. У хворих на ГЛ розраховували медіану виживаності.

Результати. У 28,9 % дітей з ГЛ ініціальний вміст кортизолу був нижчий за 200 нмоль/л, у 7,8 % – вищий за 500 нмоль/л (в групі порівняння 10,4 та 17,1 %, відповідно). Серед хворих на ГЛ з рівнем кортизолу нижчим за 200 нмоль/л було достовірно менше осіб з хронічними бактеріальними інфекціями та персистуючими вірусними інфекціями (цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр) і у родоводі цих дітей частіше діагностувались алергічні реакції та ендокринна патологія, порівняно з хворими, у яких рівень гормону перевищував 200 нмоль/л ($p < 0,05$). Розподіл дітей групи порівняння за градаціями кортизолу, віковими групами, визначеною соматичною патологією і хворобами у родоводі різниці не мав. Показано, що нижчий рівень ініціального кортизолу в сироватці крові дітей з гострими лімфобластними лейкеміями корелює з більшою вірогідністю розвитку рецидиву захворювання ($R_s = -0,67$). У хворих на гостру мієлобластну лейкемію встановлена пряма кореляційна залежність між рівнем кортизолу і медіаною виживаності ($R_s = 0,79$). Дози опромінення дітей знаходилися в межах від 0,08 до 14,9 мЗв, і були дещо вищими у жителів Житомирської області ($8,4 \pm 1,2$ мЗв) порівняно з іншими регіонами. Однак зазначені дози не впливали на рівень кортизолу в сироватці крові у дітей та перебіг ГЛ.

Висновки. Отримані дані свідчать про необхідність корекції та індивідуалізації доз кортикостероїдних препаратів у хворих на ГЛ з метою оптимізації лікування. Діти, у яких рівень сироваткового кортизолу нижчий за нормативний, становлять групу підвищеного ризику з онкогематологічної патології і потребують гематологічного моніторингу.

Ключові слова: гострі лейкемії, діти, кортизол, медіана виживаності, фактор ризику злоякісної гематологічної патології, іонізуюче випромінювання.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 306–315.

✉ Бруслова Катерина Михайлівна, e-mail: katerina142@ukr.net

V. G. Bebeshko, K. M. Bruslova✉, T. I. Pushkareva, N. M. Tsvietkova, L. O. Lyashenko, A. S. Sergeeva, V. F. Kuzmenko, S. M. Iatsemyrskiy, Yu. M. Samson, V. G. Boyarsky, I. V. Tryhlib

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Cortisol level as risk factor for malignant hematologic pathology in children exposed to ionizing radiation after Chernobyl accident

Objective. Determination of serum cortisol level in the initial period of acute leukemia in children, who exposed to ionizing radiation and other factors of Chernobyl accident, depending on their age and prognosis of disease.

Materials and methods. The study involved 283 children residents of Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions. There were 90 acute leukemia patients (AL) (ALL – 56, AML – 34), and 193 people of comparison group with anemia, leukemoid reactions and lymphadenopathy. We analyzed the type of comorbid somatic pathology, diseases in the genealogy, hematological parameters, cortisol levels in blood serum and irradiation doses in all children. In patients with AL expected median survival was calculated.

Results. In 28.9 % of AL children the initial cortisol content was below 200 nmol/L, in 7.8 % – higher than 500 nmol/L (in the comparison group 10.4 % and 17.1 % respectively). Among AL patients with cortisol levels below 200 nmol/L were significantly less amount of persons with chronic bacterial infections and persistent viral infections (CMV, EBV) and in the genealogy of these children allergic reactions, endocrine pathology diagnosed more often compared with patients, whose hormone levels was higher than 200 nmol/L ($p < 0.05$). Distribution of children from control group by gradations of cortisol, age groups, defined somatic pathology and diseases in genealogy had no difference. It is shown, that lower initial blood serum cortisol level in ALL children correlates to a greater probability of relapse ($R_s = -0.67$). In patients with AML a direct correlation between cortisol level and median survival was detected ($R_s = 0.79$). Children radiation doses were ranging from 0.08 mSv to 14.9 mSv, and there were slightly higher among residents of Zhytomyr region (8.4 ± 1.2 mSv) compared to other regions. However, these doses did not affect blood serum cortisol levels in children and the course of AL.

Conclusions. These data suggest the need for correction and individualization of corticosteroid doses for optimization of AL patients treatment. Children, who have lower than normative serum cortisol levels are at increased risk of hematologic pathology and they need for hematologic monitoring.

Key words: acute leukemia, children, cortisol, median survival, risk factor for malignant hematologic pathology, ionizing radiation.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:306–315.

ВСТУП

Система кровотворення, до якої входять стовбурові, попередники та зрілі клітини крові, ростові фактори і стромальне мікрооточення, регулюється ендокринною системою та забезпечує сталість кількісного і якісного складу елементів гемопоєзу [1].

Описано вплив глюкокортикоїдних препаратів на органи і системи організму хворих на онкогематологічну патологію. Одним з найбільш поширених ускладнень лікування гострої мієлобластної лейкемії у дорослих є прояви, які спостерігаються за наявності недостатності надниркових залоз або у пацієнтів з раптовою відміною глюкокортикоїдного препарату. Авторі припускають, що ці явища можуть бути обумовлені первинною недостатністю кори надниркових залоз [2]. Деякі результати досліджень свідчать про підвищений ризик розвитку гострої лімфобластної лейкемії у

INTRODUCTION

Hematopoietic system, which includes stem cells, progenitor and mature blood cells, growth factors and stromal microenvironment is regulated by endocrine system and provides a permanence of quantitative and qualitative compound of hematopoiesis [1].

The influence of glucocorticoid drugs on the organs and system of the body of patients with oncohematological pathology is described. One of the most common complications in the treatment of acute myeloblastic leukemia in adults is the manifestations observed in the presence of adrenal insufficiency or in patients with abrupt of the cancel of glucocorticoid drug. The authors suggest that these events may be due to primary adrenal insufficiency [2]. Some research findings indicate an increased risk of acute lymphoblastic leukemia in young children,

дітей раннього віку, які народжені за допомогою кесаревого розтину, що пояснюється причинно-наслідковим зв'язком неадекватної реакції імунної системи матері на відсутність відповіді на стрес до пологів [3]. Є дані, що рівень кортизолу в організмі модифікує чутливість до болю у дітей з гострими лімфобластними лейкеміями, які отримують хіміотерапевтичні препарати. [4]. Встановлено вплив екзогенного кортизолу на стан структури кісткової тканини і прояви остеопорозу у пацієнтів з різною патологією, в тому числі онкогематологічною, які тривалий час вживають кортикостероїдні гормони [5].

Водночас в літературі недостатньо висвітлені питання щодо рівня кортизолу у дітей як промотора розвитку злоякісної гематологічної патології. Доведено, що низькі ініціальні рівні кортизолу у хворих на гострі лейкемії корелюють зі зниженим показником ефективності колонієутворення стромальних фіброblastів кісткового мозку і коротшою медіаною виживаності цих хворих [6]. Показано, що серед хворих на гострі лімфобластні лейкемії кількість дітей зі зниженими рівнями кортизолу (в дебюті захворювання) достовірно більша, ніж серед дітей без онкогематологічної патології [7]. Однак переконливих даних щодо впливу ініціальних рівнів кортизолу у дітей з гострими лейкеміями на розвиток онкогематології немає. Вивчення цього питання надасть можливість підійти ближче до розв'язання проблеми механізмів лейкозогенезу у дітей з порушеннями гормонального статусу і сформувати групи підвищеного ризику розвитку гострих лейкемій серед дитячого населення.

МЕТА РОБОТИ

Визначення рівнів сироваткового кортизолу в ініціальний період гострих лейкемій (ГЛ) у дітей, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання та інших чинників аварії на ЧАЕС, залежно від віку і прогнозу перебігу захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До вибірки було залучено 283 дитини, жителів Київської (45,9 %), Житомирської (29,0 %) та Чернігівської (25,1 %) областей, які лікувались у відділенні радіаційної гематології дитячого віку ННЦРМ (табл. 1). З гострими лімфобластними лейкеміями (ГЛЛ) було 56 хворих, мієлобластними (ГМЛ) – 34. До групи порівняння увійшли діти (n = 193) з анеміями, лейкемоїдними реакціями та лімфаденопатіями різної етіології, мешканці тих же областей.

who born by caesarean section, which is explained by the causal relationship of an inadequate response of the mother's immune system to the lack of response to stress for childbirth [3]. There is data, that cortisol levels in the body modify the sensitivity to pain in children with acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapeutic drugs [4]. The influence of exogenous cortisol on the state of the structure of bone tissue and the manifestations of osteoporosis in patients with different pathologies, including oncohematology, which have been taking corticosteroid hormones for a long time have been established [5].

At the same time, in the literature does not adequately cover the level of cortisol in children as a risk promoter for the development of malignant hematologic pathology. It is proved that low levels of initial cortisol in patients with acute leukemia correlate with a reduced of efficiency of stromal fibroblasts of bone marrow and a shorter median survival rate these patients [6]. It was shown, that among the patients with acute lymphoblastic leukemia, the number of children with reduced levels of cortisol (in the debut of the disease) is significantly higher than among children without oncohematological pathology [7]. However, there is no conclusive evidence regarding the effect of initial levels of cortisol in children with acute leukemia on the development of oncohematology. Study of this issue will provide opportunities to approach the problem of mechanisms of leukemia in children with hormonal disorders and to form groups of increased risk of acute leukemia among children.

OBJECTIVE

Determination of serum cortisol level in the initial period of acute leukemia in children, who exposed to ionizing radiation and other factors of Chernobyl accident, depending on their age and prognosis of disease.

MATERIALS AND METHODS

The study involved 283 children residents of Kyiv (45.9 %), Zhytomyr (29.0 %) and Chernihiv (25.1 %) regions who were treated in the department of Radiation Hematology for Children of NRCRM (Table 1). There were 56 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and 34 patients with acute myeloid leukemia (AML). The comparison group (n = 193) included children living in the same areas and suffered from anemia, lymphadenopathy, leukemoid reactions of different etiologies.

Таблиця 1

Розподіл дітей за патологією та місцем проживання

Table 1

Distribution of children by disease and habitat

Патологія / pathology	Області України / regions of Ukraine		
	Київська / Kyiv	Житомирська / Zhytomyr	Чернігівська / Chernihiv
Гострі лейкомії / acute leukemia, n = 90	21	23	46
Анемії / anemia, n = 49	29	14	6
Лейкемоїдні реакції / leukemoid reactions, n = 48	25	16	7
Лімфаденопатії / lymphadenopathy, n = 96	55	29	12
Всього / total, n = 283	130	82	71

Діагноз лейкомії встановлювали на основі визначення морфологічних ознак і імунотипу клітин кісткового мозку пацієнтів у відділі клінічної імунології ННЦРМ (керівник – акад. НАМН України, д-р мед. наук, проф. Д. А. Бази́ка).

Діагноз анемії встановлювали у дітей до 6 років, якщо вміст гемоглобіну був нижчий за 110 г/л та у осіб старшого віку при рівні гемоглобіну нижчому за 120 г/л. Анемії у дітей були нормоцитарними (середній об'єм еритроцита $86,4 \pm 2,5$ фл.) з нормативним вмістом сироваткового заліза та феритину ($17,9 \pm 2,2$ мкмоль/л та $76,4 \pm 7,3$ нг/мл, відповідно). Число еритроцитів в крові становило $(3,65 \pm 0,23)$ Т/л. У дітей групи порівняння враховували наступні типи лейкемоїдних реакцій – лімфоцитоз (число лімфоцитів > за 3,5 Г/л), еозинофілія (число еозинофілів > за 0,8 Г/л), моноцитоз (число моноцитів > за 0,6 Г/л) і характер соматичної патології, яка була причиною зазначених змін в крові.

У дітей з ГЛ аналізували вид коморбідної соматичної патології, яка спостерігалась у них за 3–4 роки до встановлення діагнозу гострої лейкомії, зокрема враховували частоту респіраторно-вірусних інфекцій до 5–7 разів на рік, наявність хронічних бактеріальних інфекцій, персистуючих вірусних інфекцій (цитомегаловірусна – ЦМВ, Епштейн-Барр-вірусна – ЕБВ), алергічні реакції, переломи кісток в анамнезі. Оцінювали також патологію в родоводі хворих дітей (по лінії матері та батька), а саме наявність онкологічних і ендокринних захворювань, алергічних реакцій. Розраховували медіану виживаності хворих.

Показники периферичної крові визначали на гемоаналізаторі MicroCC-18 (США). Морфологію клітин досліджували в мазках периферичної крові, забарвлених за Романовським-Гімзою, і оцінювали при світловій мікроскопії ($\times 900$). Біохімічні параметри визначали на біохімічному аналізаторі Humostar-600 (Німеччина). Рівень кортизолу в си-

The diagnosis of leukemia established by determination of morphological and immunophenotype characteristics of bone marrow cells of patients in Department of Clinical Immunology NRCRM (Head – prof. D.A. Bazyka, Academician of the NAMS of Ukraine).

The diagnosis of anemia was established in children under 6 years with hemoglobin level below 110 g/l and in older children with hemoglobin levels under 120 g/l. Anemia in children were normocytic (mean erythrocyte volume 86.4 ± 2.5 fl.) with normative content of serum iron and ferritin (17.9 ± 2.2 mcmol/l and 76.4 ± 7.3 ng/ml respectively). The number of red blood cells was 3.65 ± 0.23 T/l. In children of control group next data were taken into account: presence of such leukemoid reactions types – lymphocytosis (number of lymphocytes > 3.5 g/l), eosinophilia (number of eosinophils > 0.8 g/l) monocytosis (number of monocytes by > 0.6 g/l) and specific of somatic pathology, which was the cause of mentioned above blood changes.

In acute leukemia children the type of comorbid pathology, which observed for 3–4 years before the diagnosis of acute leukemia were analyzed, in particular the frequency of respiratory viral infections up to 5–7 times a year, presence of chronic bacterial infections, persistent viral infections (CMV, EBV), allergic reactions, bone fractures in anamnesis were taken into account. Pathology in children genealogy (maternal and paternal line) – presence of cancer and endocrine diseases, allergic reactions were evaluated also. Median survival of patients were calculated.

Peripheral blood analysed in hematology analyzer MicroCC-18 (USA). Morphology of cells were studied in peripheral blood smears stained by Romanovsky-Himza method and assessed using the light microscope ($\times 900$). Biochemical parameters were determined in biochemical analyzer Humostar-600 (Germany). The level of cortisol in

роватці крові досліджували за допомогою радіоімунного методу (RIA-Kits). Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням коефіцієнтів кореляції Ст'юдента, Спірмена, критерію Манна-Уїтні, методу інтервального оцінювання.

Радіоекологічну ситуацію оцінювали на підставі доз опромінення згідно з матеріалами «Загальнодозиметричної паспортизації населених пунктів України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської аварії» [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рівні кортизолу в сироватці крові вивчали у дітей, хворих на ГЛЛ та ГМЛ, трьох вікових груп: до 7 років, 7–12 років і старших за 12 років в ініціальний період захворювання до призначення глюкокортикоїдних препаратів та хіміотерапії. Середні значення кортизолу без урахування віку хворих становили (280,5 ± 13,4) нмоль/л: (312,3 ± 19,5) нмоль/л за наявності ГЛЛ, (244,5 ± 24,7) нмоль/л – ГМЛ, $p < 0,05$. У дітей з ГЛЛ, старших за 7 років, в I гострий період рівні кортизолу в сироватці крові були вищими, ніж у молодших (табл. 2). Рівень кортизолу у дітей з ГМЛ не розрізнявся залежно від віку. У хворих на ГМЛ у віці від 7 до 12 років вміст кортизолу був нижчий порівняно з пацієнтами з ГЛЛ. Незважаючи на відмічені коливання рівнів кортизолу у хворих порівняно з контрольною групою, всі показники знаходились в межах нормативних величин.

Нами була проведена оцінка індивідуальних показників кортизолу у хворих на ГЛ за трьома градаціями: до 200 нмоль/л, 200–500 нмоль/л і вищих за 500 нмоль/л (табл. 3). Так, розподіл хворих за рівнем кортизолу, віковими групами і варіантами ГЛ суттєвої різниці не мав. У 28,9 % дітей без урахування варіантів гострих лейкемій рівень кортизолу був

the blood serum was studied using a radioimmunoassay method (RIA-Kits). Statistical analysis of obtained data was performed using coefficient of correlation of Student's, Spearman, U-criterion and interval analysis.

The radioecological situation was assessed on the basis of radiation doses in accordance with the materials «Total dosimetric certification of settlements of Ukraine, which suffered from radioactive contamination after Chornobyl accident» [8].

RESULTS AND DISCUSSION

Levels of cortisol in blood serum were studied in three age groups of children with ALL and AML-up to 7 years, 7–12 years and older than 12 years – in the initial period of disease before start of protocol chemotherapy. Mean values of cortisol were (280.5 ± 13.4) nmol/l: (312.3 ± 19.5) nmol/l in ALL patients group; (244.5 ± 24.7) nmol/l in AML patients group ($p < 0.05$) without taking into account patients age. In ALL children older than 7 years in Ist acute phase the serum cortisol levels were higher than in younger children ($p < 0.05$) (Table 2). The cortisol level in AML children not differed depending on age. In AML patients aged 7–12 years the cortisol content was lower, than in ALL patients ($p < 0.05$). Despite detected fluctuations in patients cortisol levels matching with control group, all parameters were within the normative values.

We have evaluated individual parameters of cortisol in AL patients into three gradations: 200 nmol/l, 200–500 nmol/l and higher than 500 nmol/l (Table 3). Thus, the distribution of patients by their cortisol level, age group and AL variant had significant difference. In 28.9 % of children, without taking into account their disease variant, the cortisol levels were

Таблиця 2

Вміст кортизолу в сироватці крові (нмоль/л) у дітей з ГЛ залежно від їх віку та варіантів лейкемій (M ± m)

Table 2

The content of cortisol in the blood serum (nmol / l) in children with AL depending on their age and variant of leukemia (M ± m)

Групи дітей / group of children	Вік дітей / age of children		
	до 7 років / under 7 years	7–12 років / 7–12 years	старші 12 років / over 12 years
ГЛ / AL, n = 90	248,5 ± 14,8 ***	297,5 ± 19,1*, ***	295,4 ± 19,0*, ***
ГЛЛ / ALL, n = 56	255,3 ± 15,4 ***	371,1 ± 24,2 *, **	310,6 ± 21,3*, ***
ГМЛ / AML, n = 34	242,8 ± 32,3 ***	224,0 ± 26,2***	266,8 ± 27,6***
Група порівняння / group comparison, n = 193	340,7 ± 26,3	363,0 ± 14,5	362,3 ± 16,3

Примітка. * – різниця між дітьми до 7 років порівняно з іншими віковими групами; ** – різниця між хворими на ГЛЛ та ГМЛ; *** – різниця між групою порівняння ($p < 0,05$).
Note. * – difference between children under 7 years compared to other age groups; ** – difference between patients with ALL and AML; *** – difference between the group comparison ($p < 0.05$).

Таблиця 3

Розподіл хворих на ГЛЛ, ГМЛ за віком і рівнем кортизолу в сироватці крові (в градаціях)

Table 3

Distribution of patients with ALL, AML by age and the level of cortisol in the blood serum (in gradation)

Вік хворих / age of patients	ГЛЛ / ALL, n = 56			ГМЛ / AML, n = 34			ГЛ / AL, n = 90		
	Рівень кортизолу, нмоль/л / level of cortisol (nmol/l)								
	< 200	200–500	> 500	< 200	200–500	> 500	< 200	200–500	> 500
До 7 років / under 7 years	12	15	1	2	3	-	14	18	1
7–12 років / 7–12 years	-	9	1	2	4	1	2	13	2
Старші 12 років / over 12 years	7	8	3	3	18	1	10	26	4
Всього / total	19	32	5	7	25	2	26	57	7

нижчий за 200 нмоль/л, у 7,8 % – вищий за 500 нмоль/л. Розбіжностей в показниках залежно від варіантів лейкемії не визначено.

Ми проаналізували також соматичну патологію, яка реєструвалась у дітей за 3–4 роки до встановлення діагнозу ГЛ, залежно від ініціального рівня кортизолу в сироватці крові. Нами не встановлено різниці в патології у дітей різного віку (до 7 років і старших за 7 років) з урахуванням градацій кортизолу, зокрема рівнем, нижчим за 200 нмоль/л та вищим за 200 нмоль/л. Хоча серед пацієнтів з ініціальним вмістом цього гормону, нижчим за нормативний, було достовірно менше осіб з хронічними бактеріальними інфекціями і персистуючими вірусними інфекціями (ЦМВ, ЕБВ) порівняно з хворими, у яких рівень гормону перевищував 200 нмоль/л: I гр. – 0,56–0,46–0,35; II гр. – 0,33–0,29–0,24 (p < 0,05) (табл. 4).

Аналіз анамнестичних даних захворювань у родоводі дітей, хворих на ГЛ, показав, що якщо у пацієнтів рівень кортизолу був менший за 200 нмоль/л, то у їхніх родичів достовірно частіше діагностували алергічні реакції та ендокринну патологію, порівняно з дітьми, у

below 200 nmol/l, in 7.8 % - more than 500 nmol/l. There were not defined any differences in indexes depending in leukemia variant.

Also we analyzed the somatic pathology, which is registered in children for 3–4 years before AL diagnostic, depending initial serum cortisol level (Table 4). We have not found differences in pathology in different age children (up to 7 years and older than 7 years) based on cortisol gradation, particularly below 200 nmol/l and greater, than 200 nmol/l. Although among patients with initial lower content of this hormone than normative, there were significantly less amount of persons with chronic bacterial infections and persistent viral infections (CMV, EBV) as compared with patients whose hormone levels was greater than 200 nmol/l. (I grad.: 0,56–0,46–0,35; II grad.: 0,33–0,29–0,24) (p < 0,05).

Analysis of anamnestic data concerning diseases in AL children genealogy showed that if patients cortisol levels were less than 200 nmol/l the allergic reactions, endocrine pathology were diagnosed in their families significantly more frequently, as compared

Таблиця 4

Хвороби, які реєструвались у дітей до встановлення діагнозу гостра лейкемія, залежно від рівня кортизолу в сироватці крові

Table 4

Diseases, that were registered in children before diagnosis acute leukemia, depending on the level of cortisol in the blood serum

Патологія / pathology	Діти з рівнем кортизолу < 200 нмоль/л Children with cortisol levels < 200 nmol/l	Діти з рівнем кортизолу > 200 нмоль/л Children with cortisol levels > 200 nmol/l
	n = 26	n = 64
Часті респіраторні інфекції / frequent respiratory infections	14	31
Хронічні вогнища інфекції / foci of chronic infection	5*	22
ЦМВ, ЕБВ / CMV, EBV	3*	32
Алергічні реакції / allergic reactions	4	10
Травми кісток / fractures of bone	4	10

Примітка. * – різниця між дітьми з рівнем кортизолу < 200 нмоль/л та > 200 нмоль/л (p < 0,05).
Note. * – difference between children with level of cortisol < 200 nmol / l and > 200 nmol / l (p < 0,05).

яких вміст кортизолу був вищим за 200 нмоль/л ($p < 0,05$). Частота онкологічних хвороб у родоводі не залежала від ініціального рівня кортизолу у хворих на ГЛ (табл. 5).

Причинами лімфаденопатій і змін в гемограмах дітей без злоякісної гематологічної патології були хронічні вогнища інфекції (тонзиліт, гайморит, холецистит, піелонефрит тощо), гельмінти, алергічні реакції, часті респіраторні інфекції. У цих дітей середні рівні кортизолу в сироватці крові становили ($355,2 \pm 18,3$) нмоль/л і не залежали від віку. Що стосується рівнів кортизолу у дітей з урахуванням їх віку, виявленої патології, захворювань у родоводі, то ці рівні також практично не розрізнялись (табл. 6).

Оцінка індивідуальних рівнів кортизолу в сироватці крові у дітей групи порівняння показала, що у 10,4 % він був нижчий за 200 нмоль/л, у 17,1 % – вищий за 500 нмоль/л.

Вірогідної різниці в розподілі дітей за градаціями кортизолу і віковими групами не встановлено. Розподіл дітей за віком, рівнями кор-

with children, who have cortisol level higher than 200 nmol/l ($p < 0,05$). The frequency of cancer in the genealogy not depend on initial cortisol levels in patients with AL (Table 5).

The causes of lymphadenopathy and hemogram changes in children without malignant hematologic pathologies were chronic infection (tonsillitis, sinusitis, cholecystitis, pyelonephritis etc.), helminthiasis, allergies reactions, frequent respiratory infections. These children average serum cortisol levels was (355.2 ± 18.3) nmol/l and it was not depend on their age. As for the cortisol levels in children, based on their age, detected pathology and genealogy diseases, these levels almost practically did not differ (Table 6).

Evaluation of individual cortisol levels in the blood serum of comparison group children showed, that in 10.4 % there were below 200 nmol/l, in 17.1 % – higher than 500 nmol/l.

Significant difference in the distribution of children accordingly cortisol gradations and age groups have not been established. The distribution

Таблиця 5

Хвороби у родоводі дітей до встановлення діагнозу гостра лейкемія, залежно від рівня кортизолу в сироватці крові

Table 5

Diseases in pedigree in children to the diagnosis of acute leukemia, depending on the level of cortisol in the blood serum

Хвороби у родоводі дітей з ГЛ Disease in pedigree	Хвороби у родоводі дітей ГЛ з рівнем кортизолу < 200 нмоль/л Disease in pedigree children AL with the level of cortisol < 200 nmol/l		Хвороби у родоводі дітей з ГЛ з рівнем кортизолу > 200 нмоль/л Disease in pedigree children AL with the level of cortisol > 200 nmol/l	
	n = 156		n = 384	
	Абс.ч. / abs. number	%	Абс.ч. / abs. number	%
Онкологічні хвороби / cancer disease	30	19,2	98	25,5
Алергічні реакції / allergic reactions	48 *	30,8	60	15,7
Ендокринна патологія / endocrine pathology	30 *	19,2	40	10,4

Примітка. * – різниця між хворобами у родоводі дітей з рівнем кортизолу < 200 нмоль/л та > 200 нмоль/л ($p < 0,05$).
Note. * – difference between the disease in pedigree in children with cortisol level < 200 nmol/l and > 200 nmol/l ($p < 0.05$).

Таблиця 6

Вміст кортизолу (нмоль/л) в сироватці крові у дітей залежно від віку і патології (M ± m)

Table 6

Level of cortisol (nmol/l) in blood serum of children, depending on the age and pathology (M ± m)

Патологія / pathology	Вік дітей / age of children		
	до 7 років / under 7 years	7–12 років / 7–12 years	старші 12 років / over 12 years
	n=37	n=72	n=84
Анемії / anemia, n = 49	346,0 ± 36,7	350,5 ± 27,2	398,5 ± 35,7
Лейкемоїдні реакції / leukemoid reactions, n = 48	320,0 ± 32,1	375,3 ± 28,2	348,7 ± 25,3
Лімфаденопатії / lymphadenopathy, n = 96	356,5 ± 42,4	364,9 ± 17,3	340,5 ± 20,3
Всього / total, n = 193	340,7 ± 26,3	363,0 ± 14,5	362,3 ± 16,3

тизолу і патологією також практично не розрізнявся.

Порівняльна оцінка рівнів кортизолу в сироватці крові у хворих на ГЛ та осіб групи порівняння показала різницю в частоті розподілу гормону за градаціями залежно від віку дітей і патології. Так, серед хворих на ГЛЛ і ГМЛ частіше, ніж в групі порівняння, зустрічались діти з рівнем кортизолу нижчим за 200 нмоль/л та вищим за 500 нмоль/л: I гр. ГЛЛ – 0,42–0,33–0,26; II гр. ГМЛ – 0,39–0,20–0,14; III гр. група порівняння – 0,12–0,11–0,05 ($p < 0,05$) (табл. 7).

Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між прогнозом перебігу ГЛЛ, який був представлений у двох градаціях (наявність чи відсутність рецидиву захворювання), і вмістом кортизолу ($R_s = -0,67$) ($p < 0,05$). Тобто, чим нижчий рівень кортизолу у хворих на ГЛЛ, тим вища вірогідність розвитку рецидиву. Хворі на ГМЛ демонстрували пряму кореляційну залежність між рівнем кортизолу і медіаною виживаності ($R_s = 0,79$).

Дози опромінення дітей, жителів трьох областей України, знаходились в межах від 0,08 до 14,9 мЗв. Жителі Житомирської області мали дещо вищі дози, ніж діти інших регіонів ($p < 0,05$), (табл. 8). Нами не було встановлено кореляційного зв'язку між дозою опромінення дітей з ГЛ та особами групи порівняння. Крім того, рівні кортизолу в сироватці крові у дітей достовірно не розрізнялись і не залежали від дози їх опромінення.

Тобто, зниження рівня кортизолу у хворих на ГЛ може відігравати суттєву роль в механізмах формування лейкемій і бути одним з промоторів онкогематологічних захворювань, а також негативно впливати на виживаність дітей.

of children by age, cortisol level and pathology also significantly not differed.

Comparative evaluation of cortisol levels in blood serum of AL patients and persons of control group showed the difference in the frequency of hormone distribution by gradations depending on age and pathology of children. Thus, among ALL and AML patients there were more children with below 200 nmol/l and higher 500 nmol/l cortisol levels than in comparison group (I gr. ALL : 0,42–0,33–0,26; II gr. AML : 0,39–0,20–0,14; III gr. comparison group: 0,12–0,11–0,05) (Table 7).

The inverse correlation between prognosis of ALL course, which was presented in two gradations (presence or absence of diseases relapse), and cortisol level were established ($R_s = -0,67$). That is, the lower level of cortisol in ALL patients – the higher likelihood of relapse. AML patients demonstrated direct correlation between serum cortisol level and median survival ($R_s = 0,79$).

Radiation doses in children, residents of three regions of Ukraine, fluctuate within the range from 0.08 mSv to 14.9 mSv. Inhabitants of Zhytomyr region had slightly higher doses, than children in other regions ($p < 0.05$) (Table 8). We have not been established correlation between radiation doses of AL children and persons of comparison group. In addition, cortisol levels in children blood serum did not differ significantly and was not dependent on the radiation dose.

That is, the reducing of cortisol in patients with AL can play a significant role in the mechanisms of leukemias formation and be one of the promoters of hematologic diseases and adversely affect the survival of the children.

Таблиця 7

Розподіл дітей з ГЛЛ, ГМЛ за віком, рівнем кортизолу (в градаціях) в I гострому періоді у співставленні з групою порівняння

Table 7

Distribution of children with ALL, AML age, level of cortisol (in gradation) in the I acute period in comparison with of group comparison

Вік хворих / age of patients	ГЛЛ / ALL, n = 56			ГМЛ / AML, n = 34			ГП / GC, n = 193		
	Рівень кортизолу, нмоль/л / level of cortisol (nmol/l)								
	< 200	200–500	> 500	< 200	200–500	>500	< 200	200–500	> 500
До 7 років / under 7 years	12	15	1	2	3	-	3	28	6
7–12 років / 7–12 years	-	9	1	2	4	1	10	45	17
Старші 12 років / over 12 years	7	8	3	3	18	1	7	67	10
Всього / total	19*	32	5*	7*	25	2*	20	140	33

Примітка. * – різниця між хворими на ГЛ, градаціями кортизолу та групою порівняння ($p < 0,05$); ГП – група порівняння.

Note. * – the difference between children with AL, gradation of cortisol and the group comparison ($p < 0,05$); GC – group comparison.

Таблиця 8

Дози опромінення дітей, які проживали на забруднених радіонуклідами територіях Київської, Житомирської та Чернігівської областей України (M ± m)

Table 8

Exposure doses of children Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions of Ukraine (M ± m)

Області / regions	Дози опромінення дітей, мЗв	Середня доза опромінення дітей, мЗв
	Exposure doses, mSv	Average exposure doses, mSv
Київська	0,08–11,5	4,6 ± 1,1
Житомирська	2,2–14,9	8,4 ± 1,2 *
Чернігівська	1,8–6,3	3,9 ± 0,8

Примітка. * – різниця між середніми дозами опромінення дітей в межах областей (p < 0,05).

Note. * – difference between the average exposure doses of children within of regions (p < 0,05).

ВИСНОВКИ

1. Середній рівень кортизолу у сироватці крові дітей з ГЛ дорівнював (280,5 ± 13,4) нмоль/л {при ГЛЛ – (312,3 ± 19,5) нмоль/л, при ГМЛ – (244,5 ± 24,7) нмоль/л}, у дітей групи порівняння – (355,2 ± 18,3) нмоль/л, і коливання рівнів цього гормону знаходилися в межах нормативних величин. Оцінка індивідуальних показників гормону у хворих на ГЛ в дебюті захворювання виявила достовірно більшу кількість хворих з рівнем кортизолу до 200 нмоль/л і вищим за 500 нмоль/л порівняно з групою контролю: 28,9 % і 7,8 % проти 10,4 % та 17,1 %, відповідно.
2. Серед хворих на ГЛ з ініціальним вмістом кортизолу, нижчим за 200 нмоль/л, було менше осіб з хронічними бактеріальними інфекціями і персистуючими вірусними інфекціями (ЦМВ, ЕБВ), ніж у пацієнтів, рівень гормону у яких був вищим за 200 нмоль/л. У родоводі цих дітей достовірно частіше діагностувались алергічні реакції та ендокринна патологія.
3. Встановлено вплив кортизолу на перебіг ГЛ у дітей: чим нижчим був рівень ініціального кортизолу в сироватці крові хворих на ГЛЛ, тим більшою була вірогідність розвитку рецидиву хвороби (Rs = –0,67); встановлена пряма кореляційна залежність між ініціальним рівнем кортизолу і медіаною виживаності дітей з ГМЛ (Rs = 0,79), p < 0,05.
4. Не було встановлено залежності перебігу ГЛ від рівнів кортизолу в сироватці крові у дітей, жителів забруднених радіонуклідами територій Київської, Житомирської та Чернігівської областей України, дози опромінення яких знаходились в межах від 0,08 до 14,9 мЗв, і були дещо вищими в Житомирській області.

CONCLUSIONS

1. Mean blood serum cortisol levels of children with AL were (280.5 ± 13.4 nmol/l (ALL – (312.3 ± 19.5) nmol/l, AML – (244.5 ± 24.7) nmol/l) in comparison children group – (355.2 ± 18.3) nmol/l and these variations of hormone levels were within standard values. Evaluation of individual hormone parameters in AL patients at the debut of disease detected significantly greater number of patients with cortisol level up to 200 nmol/l and more than 500 nmol/l compared with control group: 28.9 % and 7.8 % against 10.4 % and 17.1 % respectively.
2. Among AL patients with initial cortisol below 200 nmol / l were less person with chronic bacterial infections and persistent viral infections (CMV, EBV), than in patients group whose hormone level were higher, than 200 nmol / l. In the genealogy of these children allergic reactions and endocrine pathology significantly more frequently diagnosed.
3. The influence of cortisol on the course of AL in children was established: that the lower initial cortisol level was in blood serum of ALL patients , than the greater the likelihood of disease relaps was (Rs = –0,67); direct correlation between initial cortisol level and the median survival of AML children AML was detected (Rs = 0,79).
4. It has not been established dependence the course of AL from cortisol levels in the blood serum of children, residents of contaminated territories of Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions of Ukraine, which dose ranging fluctuated from 0.08 mSv to 14.9 mSv, and were slightly higher in Zhytomyr area.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Владимирская Е. Б. Нормальное кроветворение и его регуляция. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2015. Т. 8. № 2. С. 109-119.

REFERENCES

1. Vladimirskaia EV. [Normal hematopoiesis and its regulation]. Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. 2015;8(2):109-19. Russian.

2. Li W, Okwuwa I, Toledo-Frazzini K. Adrenal crisis in a patient with acute myeloid leukaemia. *BMJ Case Rep.* 2013. Vol. 2013. P. bcr2013010426.
3. Marcotte E., Thomopoulos Th., Infante-Rivard C. Caesarean delivery and risk of childhood leukaemia: a pooled analysis from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC). *The Lancet Haematology*, 2016. Vol. 3, No. 4. P. e176-e185
4. Firoozi M., Rostami R. Sensitivity to pain in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Iran J. Cancer Prev.* 2012. Vol. 5(2). P. 74-80.
5. Liu D., Ahmet A., Ward L. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2013. Vol. 9(1). P. 30.
6. Бебешко В. Г., Бруслова К. М., Панченко Л. М., Ляшенко Л. О., Володіна Т. Т., Цветкова Н. М., Волошко В. І. Вплив кортизолу на ефективність колонієутворення стромальних фібробластів кісткового мозку у дітей з гострою лейкемією. *Укр. журн. гематології та трансфузіології.* 2013. № 2. С. 5-9.
7. Бебешко В. Г., Бруслова К. М., Цветкова Н. М., Володіна Т. Т., Кузнецова О. Є., Гончар Л. О., Пушкарьова Т. І., Трихліб І. В., Маковей О. І., Романенко Н. Т. Медіана виживаності дітей з ГЛЛ залежно від щільності кісткових структур. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика.* 2014. Вип. 23, кн. 2. С. 493-499.
8. Ретроспективно-прогнозні дози опромінення населення та загальнодозиметрична паспортизація 1997 р. населених пунктів України, що зазнали радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської аварії аварії. Узагальнені дані за 1986-1997 рр. *Збірка 7. Під ред. І. А. Ліхтарьова.* Київ: МОЗ України, 1998. 155 с.
2. Li W, Okwuwa I, Toledo-Frazzini K. Adrenal crisis in a patient with acute myeloid leukaemia. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013010426.
3. Marcotte E, Thomopoulos Th, Infante-Rivard C. Caesarean delivery and risk of childhood leukaemia: a pooled analysis from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC). *The Lancet Haematology.* 2016;3(4):176-85.
4. Firoozi M, Rostami R. Sensitivity to pain in children with acute lymphoblastic leukemia. *Iran J Cancer Prev.* 2012;Spring; 5(2):74-80.
5. Liu D, Ahmet A, Ward L. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):30.
6. Bebeshko VG Bruslova KM, Panchenko LM, Lyashenko LO, Volodina TT, Tsvietkova NM, Voloshko BI. [Defining the role of cortisol in the formation of stromal fibroblasts colony forming bone marrow of children with acute leukemia]. *Ukrainisky zhurnal Hematology and Transfusion.* 2013;2:5-9. Ukrainian.
7. Bebeshko VG Bruslova KM, N. Tsvetkova N.M, Volodina TT, Kuznetsova Oye, Gonchar LO, Pushkareva TI, Tryhlib IV, Makovei OI, Romanenko NT. [Median survival rate of children with ALL in dependence on the density of bone structures]. *Collection of scientific works of NMAPE Proceedings of the employees NMAPE named after PLShupyk.* 2014;23(2):493-9. Ukrainian.
8. Likhtarev I. A., editor. [Retrospective and forecast doses of population irradiation and general dosimeter passport of 1997 of human settlements of Ukraine that have been contained by radioactive pollution due to the Chernobyl accident. Generalized data for 1986-1997. Collection 7. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 1998. 155 p.]

Стаття надійшла до редакції 14.03.2017

Received: 14.03.2017