

**ОСОБЕННОСТИ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ****Теплякова Е.Д., Тарасова Н.Е., Шестопалов А.В., Сависько А.А., Пармон С.П., Верина В.В.***Ростовский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической педиатрии, г. Ростов-на-Дону*

Адаптационные возможности организма в значительной мере определяются его способностью обеспечивать адекватное снабжение тканей кислородом. Анемия развивается практически у всех пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Даже анемия 1-2 степени усугубляет течение инфекционных и других осложнений, негативно влияет на продолжительность и существенно ухудшает качество жизни пациентов. Также при анемии изменяется и поведение опухоли: это связано с тем, что гипоксия индуцирует HIF-1- $\alpha$  в клетках опухоли. Известно, что HIF-1 является ключевым фактором, вовлеченным в адаптивную реакцию опухоли на клеточную гипоксию.

Целью работы явилось изучение кислородтранспортной функции крови детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) на этапах проведения полихимиотерапии.

Обследовано 93 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет с ОЛЛ, стандартной и промежуточной группы риска. Средний возраст больных составил  $8,47 \pm 0,66$  лет. Пациенты получали полихимиотерапию по протоколу ALL-MB-2002, 2008. Больные дети были разделены на три подгруппы: 1а группа – до начала полихимиотерапии, 1б группа – после проведения индукции ремиссии, 1в группа – после окончания интенсивной полихимиотерапии. Группу сравнения составили 47 практически здоровых детей сопоставимых по возрасту и полу основной клинической группе.

Кислородтранспортную функцию оценивали по количеству гемоглобина (Hb) и эритроцитов, а также уровню 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), пировиноградной кислоты (ПВК) и молочной кислоты в эритроцитах. В зависимости от характера распределения в группах применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Различия рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

При оценке газотранспортной функции крови в 1а группе выявлено достоверное снижение эритроцитов на 33,5% ( $p < 0,05$ ), гемоглобина на 34,1% ( $p < 0,05$ ), при нормальном цветовом показателе, что свидетельствует о развитии нормохромной анемии. Вместе с тем отмечено достоверное снижение уровня ПВК и молочной кислоты на 26,1% ( $p < 0,05$ ) и 14,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно по сравнению с контрольной группой, а также отсутствие повышения содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах, что указывает на угнетение гликолиза в эритроцитах. Эти изменения свидетельствуют о том, что развивается анемия, характеризующаяся отсутствием компенсаторных изменений сродства Hb к кислороду.

После проведения индукции ремиссии анализ кислородтранспортной функции крови данной группы выявил сохранение анемии, наблюдавшейся до начала полихимиотерапии. Об этом свидетельствует снижение содержания эритроцитов на 23,5% ( $p < 0,05$ ) и гемоглобина на 18,5% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Уровень ПВК и лактата в эритроцитах понижен на 17,4% ( $p < 0,05$ ) и 17,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно,





содержание 2,3-ДФГ незначительно снижается на 12,1% ( $p>0,05$ ), что указывает на депрессию гликолиза в эритроцитах и отсутствие включения модуляционных механизмов компенсации гемической гипоксии.

После окончания интенсивной полихимиотерапии в 1в группе сохраняется картина, наблюдаемая в 1б группе: снижение эритроцитов на 25% ( $p<0,05$ ), гемоглобина на 19,35% ( $p<0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Со стороны показателей газотранспортной функции отмечается снижение уровня ПВК на 34,8% ( $p<0,05$ ), лактата на 17,4% ( $p<0,05$ ). Вместе с тем выявлено достоверное повышение уровня 2,3-ДФГ на 20,6% ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой контроля.

Известно что, универсальным механизмом адаптации к гипоксии является активация анаэробного окисления глюкозы в эритроцитах и повышение содержания 2,3-ДФГ – аллостерического регулятора сродства гемоглобина к кислороду с целью повышения диссоциации оксигемоглобина и соответственно поступления кислорода в ткани. Интересен данный факт тем, что наши данные не совсем укладываются в привычную картину метаболической адаптации эритроцитов к гипоксии различного генеза. У детей с ОЛЛ не только не наблюдается активации данного механизма, но, напротив, регистрируется депрессия гликолиза. Вероятно подобные изменения в газотранспортной системе, способствующие развитию гемической гипоксии, не только вызваны ростом лейкозного клона, но являются механизмом обеспечивающим дальнейшее прогрессирование опухоли. Известно, что гипоксия посредством активации HIF-2 $\alpha$  индуцирует экспрессию транскрипционных факторов Oct4 и c-myc, обеспечивающих пролиферацию и плюрипотентность стволовых клеток, в том числе и опухолевых. Вероятно, опухолевые клетки секретируют определенные гуморальные факторы, которые не только подавляют пролиферацию эритроидных предшественников, но и блокируют компенсаторную активацию гликолиза в эритроцитах, вызывая их гипометаболическую трансформацию. Уровень 2,3-ДФГ увеличивается лишь после окончания полихимиотерапии, когда наблюдается стойкая ремиссия ОЛЛ.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Le P. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients // *Eur J Cancer*. – 2004. – № 40. – P. 2293-2306.
2. Ayala F., Dewar R., Kieran M. and et. Contribution of bone microenvironment to leukemogenesis and leukemia progression *Leukemia and tumor microenvironment* // *Leukemia*. – 2009. – Vol. 23, № 12. – P. 2233-2241.
3. Harris A.L. Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth // *Nat Rev Cancer*. – 2002. – Vol. 2, № 1. – P. 38-47.
4. Шевченко Ю.Л. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. – СПб.: ООО «ЭЛБИ-СПб», 2000. – 384 с.
5. Dragon, S., Baumann R. Hypoxia, Hormones, and Red Blood Cell Function in Chick Embryos // *News in Physiological Sciences*. – 2003. - Vol. 18, №.2. – P. 77-82.





6. *Covello K. L., Kehler J., Hongwei Y. et al.* HIF-2 $\alpha$  regulates Oct-4: effects of hypoxia on stem cell function, embryonic development, and tumor growth // *Henes and development.*– 2006.– Vol. 20, № 5.– P. 557–570.

## **CHARACTERISTIC OF OXYGEN TRANSPORT FUNCTION OF THE BLOOD IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA**

*E. D. Tepljakova, N. E. Tarasova, A.V. Shestopalov, A. A. Savisko, S. P. Parmon, V.V. Verina*  
*Rostov State Medical University, department of polyclinic's pediatrics*  
*Rostov-on-Don, 344022 Nachichevanskiy st., 29*

Anemia develops particularly in all patients with hematologic malignancies. Even 1-2 degree anemia aggravates clinical course of the infections and other complications, adversely affects the duration and significantly impairs quality of life. Purpose: study of the oxygen transport function of the blood in children with acute leukemia at the stages of polychemotherapy. We have examined 93 patients with acute lymphoblastic leukemia at the age ranging from 2 to 17 years old. It is known that a universal mechanism of adaptation to hypoxia is the activation of the anaerobic oxidation of glucose in red blood cells and elevated levels of 2,3-DPG – allosteric regulator of the affinity of hemoglobin to oxygen. In children with acute lymphoblastic leukemia, not only is not observed activation this mechanism, but rather depression of glycolysis is registered. Significant reduction of level of the pyruvic and lactic acids as compared with the control group, as well as reduction of content of the 2,3-DPG in erythrocytes in children prior to chemotherapy and after remission induction is determined. Increase of 2,3-DPG is founded only in the group of children who have completed an intensive course of chemotherapy. It is interesting that our data do not quite fit into the usual picture of the metabolic adaptation of red blood cells to hypoxia of different genesis. due to the fact that behavior of the tumor is changed by anemia: hypoxia induces HIF-1- $\alpha$  in tumor cells. It is known that HIF-1 is a key factor involved in the adaptive response of the tumor cell to hypoxia.

**Keywords:** children, acute leukemia, oxygen transport function of blood.

