

УДК 616.127-006.6-053.2:615.28

## МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА НА ЭТАПАХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Е.А. Теплякова,

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» м

Теплякова Елена Дмитриевна – e-mail: elenatepl@rambler.ru

Одним из серьезных неблагоприятных действий полихимиотерапии и токсико-инфекционных процессов у детей с острыми лейкозами является формирование сердечно-сосудистых осложнений. Они возникают на разных этапах терапии и в тяжелых случаях могут приводить к прогрессирующей дисфункции миокарда и сердечной недостаточности. В настоящее время биологические маркеры широко используются в кардиологии для диагностики повреждения структуры и функции миокарда, а также для оценки прогноза заболевания и развития осложнений. сТнI не является маркером повреждения миокарда у детей с развивающимися сердечно-сосудистыми осложнениями в процессе химиотерапии. Белок, связывающий жирные кислоты, может являться более специфическим маркером развивающегося снижения сократительной способности миокарда у пациентов с острым лимфобластным лейкозом.

**Ключевые слова:** дети, острый лимфобластный лейкоз, диастолическая дисфункция, белок, связывающий жирные кислоты, сердечный тропонин I.

The development of cardiovascular complications is one of the serious negative consequences of polychemotherapy and toxic-infectious processes of children with acute leukemia. They occur at different stages of therapy and in difficult cases can lead to the development of the progressive myocardial dysfunction and heart failure. Nowadays biological markers are widely used in cardiology for the diagnostics of myocardial injury and its function, and also for the evaluation of the prognosis of the disease and its complications. Cardiac troponin I is not a marker of myocardial damage in children with developing cardiovascular complications during chemotherapy. Fatty acid binding protein must be a more specific marker of the developing decrease myocardial contractility in patients with acute lymphoblastic leukemia.

**Key words:** children, acute lymphoblastic leukemia, diastolic dysfunction, fatty acid binding protein, cardiac troponin I.

Впервые острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) был описан в 1845 году R. Virchow и J. Bennett. С тех пор представления об этиологии, патогенезе, клиническом течении данного процесса претерпели значительные изменения. В настоящее время заболеваемость ОЛЛ занимает первое место среди острых лейкозов у детей [1, 2, 3]. Протокольная полихимиотерапия (ПХТ), применяемая для лечения пациентов с ОЛЛ, позволяет добиться 5-летней безрецидивной выживаемости у значительного числа пациентов (75–80%) [4, 5]. При этом высокая выживаемость детей с ОЛЛ диктует необходимость дальнейшего наблюдения данных пациентов после окончания интенсивных курсов терапии и проведения профилактики и лечения отдаленных изменений, в том числе сердечно-сосудистой системы. Кардиальные осложнения возникают на разных этапах терапии и в тяжелых случаях могут приводить к развитию прогрессирующей дисфункции миокарда и сердечной недостаточности. При этом необходимо дальнейшее изучение возможной роли маркеров повреждения миокарда у детей с ОЛЛ.

На разных стадиях ПХТ на миокард воздействуют различные факторы и их сочетание, в том числе опухолевая интоксикация, анемия, инфекционные осложнения, действие комбинации химиотерапевтических препаратов, побочное действие лекарственных средств сопроводительной терапии. Нарушения функций сердечно-сосудистой системы могут быть связаны как с непосредственным токсическим действием на ее звенья, так и с изменением деятельности других органов и систем. При этом в условиях возникающей гипоксии и неспособности регулирующих систем к поддержанию гомеостаза, цитокины и аутореактивные антитела

могут приводить к нарушению целостности клеточных структур, деструкции и повреждению ткани сердца. Сердечные формы тропонина I (сТнI) и белка, связывающего жирные кислоты, (сБСЖК), являются наиболее специфичными маркерами повреждения миокарда. Определение данных показателей может дать возможность судить о протекании в миокарде субклинического воспаления [6], повреждающих и деструктивных процессов.

Кардиальные тропонины обладают почти абсолютной специфичностью для ткани миокарда, в отличие от других кардиомаркеров, а также высокой чувствительностью. Специфичность методов определения тропонинов в крови при инфаркте миокарда составляет 90%. Так, повышение концентрации сТнI у пациентов с нестабильной стенокардией говорит о неблагоприятном прогнозе и риске развития инфаркта миокарда в ближайшие 4–6 недель [7, 8]. А повышение уровня сБСЖК отмечалось не только у пациентов с острым коронарным синдромом и симптомами хронической сердечной недостаточности, но и у пациентов с приступами фибрилляции предсердий и суправентрикулярных тахикардий [6]. Повышенные уровни сБСЖК позволяли выявить лиц с большим риском нежелательных событий даже среди больных с нормальным уровнем тропонина I. Однако к увеличению уровня кардиомаркеров при повреждении миокарда могут приводить разные патологические состояния, в том числе развитие миокардита, ДВС-синдром, действие цитостатиков. Следовательно, исследование содержания в сыворотке крови сТнI и сБСЖК у детей с ОЛЛ на разных этапах проводимой ПХТ является актуальным, что и явилось **целью настоящего исследования.**

**Материалы и методы**

Обследовано 140 пациентов стандартной (SRG) и промежуточной (MRG) групп риска по протоколам ALL-MB-2008, среди которых было 75 мальчиков и 65 девочек в возрасте от 2 до 15 лет (медиана возраста – 5,0). Пациенты находились на лечении в детском отделении клиники ГБОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития России и в отделении онкологии и гематологии с химиотерапией ГУЗ «Областная детская больница» г. Ростова-на-Дону.

Пациенты получали ПХТ по протоколам ALL-MB-2008. Исследование показателей проводилось трехкратно с учетом проведения терапии. Первую группу составили 47 пациентов с ОЛЛ до начала основного химиотерапевтического лечения, при этом 37 детей входили в группу SRG, а 10 больных в группу MRG, что соответственно составило 78,7 и 21,3%. Во вторую группу вошли 46 больных после проведения терапии по протоколу индукции ремиссии, 34 из них получали терапию по стандартному риску протокола, а 12 по промежуточному, что составляло соответственно 73,9 и 26,1%. Третья группа была сформирована из 47 детей, интенсивный курс ПХТ которым был завершен, при этом 31 больной входил в SRG, а 16 детей в MRG, соответственно 66,0 и 31%. Таким образом, группы обследуемых были равнозначны. Пациентов группы высокого риска (HRG) в данное исследование не включали в связи с их существенными отличиями от больных стандартного и среднего риска, не только по наличию отличий в схеме терапии, но и по характеру течения основного заболевания. При этом у всех пациентов был констатирован статус ремиссии по основному заболеванию на 15-й день протокольного химиотерапевтического лечения и после окончания интенсивного курса ПХТ.

В контрольную группу вошли 65 детей 1-й и 2-й групп здоровья, сопоставимые с больными ОЛЛ по возрасту и полу.

Всем пациентам проведено клинико-инструментальное обследование, включающее электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях и комплексную трансторакальную доплерографическую эхокардиографию (ДэхоКГ) с использованием сканера Aspen (Siemens-Acuson) с частотой инсонации от 2 до 4 МГц. Для оценки систолической функции миокарда исследовались фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), фракции укорочения, минутный объем (МО), ударный объем (УО) и сердечный индекс (СИ). Анализ диастолической функции проводился с помощью оценки соотношения пиковых скоростей трансмитрального потока E/A, индекс жесткости миокарда и временной показатель V(E-Ea) [9, 10, 11, 12, 13, 14].

Концентрацию сТнI и сБСЖК в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем «БСЖК-ИФА-БЕСТ» (Россия) и «Биохиммак» (Германия) соответственно, методом твердофазного иммуноферментного анализа. При этом средняя референтная концентрация сБСЖК составляла 0,2 нг/мл.

Статистическая обработка результатов проведена с применением программного обеспечения Microsoft Office Excel и Statistica 6.0. В зависимости от характера распределения в группах применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Различия рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Все величины представлены как средние величины  $\pm$  ошибки средней арифметической ( $M \pm m$ ).

**Результаты исследования**

При анализе клинических проявлений сердечно-сосудистых осложнений установлено, что у 100% обследуемых детей с ОЛЛ на разных этапах интенсивной ПХТ имелись проявления кардиотоксичности. При анализе изменений ЭКГ учитывали признаки, характерные для токсического поражения миокарда: снижение вольтажа комплекса QRS, изменение зубца Т (инверсия, депрессия, элевация), удлинение интервала QT, экстрасистолии, синдром тахикардии, CLC и WPW синдромы, блокады ножек пучка Гиса, AV блокады.

У пациентов с ОЛЛ на всех этапах терапии изменения при регистрации ЭКГ выявлялись значительно чаще, чем у детей контрольной группы. При этом более чем у половины детей с ОЛЛ регистрировались бради- тахикардии, изменения зубца Т, у четверти пациентов появлялись различные варианты блокад ножек пучка Гиса. Причем изменения у детей второй и третьей групп регистрировались чаще, чем у пациентов до начала ПХТ (таблица 1).

**ТАБЛИЦА 1.**  
*Частота встречаемости изменений при проведении ЭКГ у здоровых детей и пациентов с острым лимфобластным лейкозом на разных этапах полихимиотерапии*

ЭКГ признак	Контрольная группа, N=65	Первая группа, N=47	Вторая группа, N=46	Третья группа, N=47
Изменение вольтажа QRS	-	-	2	5 (11%)
Удлинение QT	-	1	2	6
Изменение зубца Т	12 (18%)	19 (40%)	24 (52%)	30 (64%)
Экстрасистолия	1	-	-	3 (6%)
Синдром удлинения интервала PQ	1	-	1	-
Синдром тахи- брадикардии	-	26 (55%)	31 (67%)	32 (68%)
Блокады ножек пучка Гиса	7 (10%)	11 (23%)	12 (26%)	12 (25%)
AV блокады	-	-	2	-

**ТАБЛИЦА 2.**  
*Показатели гемодинамики у здоровых детей и пациентов с острым лимфобластным лейкозом на разных этапах полихимиотерапии*

Показатели	Здоровые, N=65	До химиотерапии, N=47	После проведения индукции ремиссии, N=46	После проведения химиотерапии, N=47
УО, мл	44,7 $\pm$ 14,7	36,6 $\pm$ 16,8	35,3 $\pm$ 13,1	37,6 $\pm$ 16,4
МО, л/мин.	3,55 $\pm$ 1,17	3,36 $\pm$ 1,48	3,34 $\pm$ 1,17	3,5 $\pm$ 1,64
СИ, мл/м <sup>2</sup>	4,8 $\pm$ 1,67	4,4 $\pm$ 1,38	4,15 $\pm$ 1,32	4,15 $\pm$ 1,64
E/A	1,8 $\pm$ 0,52	1,4 $\pm$ 0,25	1,41 $\pm$ 0,22	1,44 $\pm$ 0,32
Индекс жесткости	0,52 $\pm$ 0,07	0,55 $\pm$ 0,11	0,54 $\pm$ 0,08	0,72 $\pm$ 0,07*
V(E/Ea), мс	18,6 $\pm$ 2,4	18,7 $\pm$ 2,1	27,8 $\pm$ 3,3*	34,8 $\pm$ 4,2*

**Примечание:** \* - данные являются достоверными по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

**ТАБЛИЦА 3.**  
*Показатели содержания белка, связывающего жирные кислоты у здоровых детей и пациентов с острым лимфобластным лейкозом на разных этапах полихимиотерапии*

Показатели	Здоровые, N=29	До химиотерапии, N=26	После проведения индукции ремиссии, N=35	После проведения химиотерапии, N=44
БСЖК M $\pm$ m	0,09 $\pm$ 0,01	0,17 $\pm$ 0,05	0,15 $\pm$ 0,02	0,14 $\pm$ 0,02

При оценке систолической функции миокарда ЛЖ у обследуемых пациентов с ОЛЛ во время проведения ПХТ изменений выявлено не было (таблица 2).

При исследовании диастолической функции миокарда у пациентов с ОЛЛ и детей контрольной группы установлено, что эхокардиографические проявления развития диастолической дисфункции, индекс жесткости и  $V_{(E-Ea)}$ , повышались у обследуемых после проведения интенсивной ПХТ. При этом более чувствительный параметр в выявлении минимальных ее проявлений  $V_{(E-Ea)}$  достоверно увеличивался и уже у пациентов после проведения индукции ремиссии.

При исследовании содержания концентрации сТnI, установлено, что практически ни у одного из обследуемых данный показатель не повышался. Лишь у одного ребенка из группы после проведения ПХТ концентрация тропонина I составляла 7 нг/мл, при этом у данного пациента на ЭКГ регистрировались снижение вольтажа комплекса QRS, изменение зубца T, развивалась диастолическая дисфункция миокарда, характеризующаяся повышением индекса жесткости и показателя  $V_{(E-Ea)}$ .

Анализируя показатели концентрации сБСЖК, представленные в таблице 3, выявлено, что средние значения данного параметра не превышали референтных нормальных значений. Однако у 4 детей первой группы, 5 человек второй группы, а также 7 обследуемых третьей группы значения данного показателя в сыворотке крови превышали референтные.

#### Обсуждение

Ни у одного пациента первой и второй групп детей не повышалась концентрация сТnI в сыворотке крови, и только у единственного ребенка третьей группы было зарегистрировано его повышение. Что же касается сБСЖК, то средние значения данного маркера повреждения также не увеличивались, но у части пациентов (более чем у 10% детей каждой группы), отмечалось повышение его концентрации. Данный факт свидетельствует о том, что процессы повреждения миокарда в динамике ПХТ развиваются и могут сохраняться после окончания основного курса ПХТ.

У более чем половины пациентов с ОЛЛ до проведения основного курса ПХТ регистрировались характерные для токсического поражения миокарда изменения на ЭКГ, при этом систолическая и диастолическая функции миокарда не изменялись. Концентрация сБСЖК у части детей повышалась. Данные процессы можно объяснить возможным повреждением кардиомиоцитов в период гипоксии, вызванным опухолевым ростом, развивающимся анемическим синдромом, инфекционными интеркуррентными заболеваниями.

В дальнейшем при проведении ПХТ у пациентов после окончания индукции ремиссии регистрировались неспецифические изменения при проведении ЭКГ, отсутствие изменений систолической функции миокарда. При этом показатель  $V_{(E-Ea)}$ , характеризующий начальные проявления диастолической дисфункции был достоверно больше, чем у здоровых детей контрольной группы. Также у 10% пациентов повышалась концентрация сБСЖК в сыворотке крови выше 2,0 нг/мл. Данные факты отражают процессы повреждения миокарда, происходящие на фоне сохраняющегося анемического синдрома, инфекционных осложнений, а также токсического действия на миокард комбинации химиопрепаратов, и возможного развития побоч-

ных эффектов лекарственных средств, используемых для сопроводительной терапии, в том числе антибиотиков.

После окончания проведения основного курса ПХТ у большинства пациентов третьей группы регистрировались изменения на ЭКГ, характерные для токсического поражения миокарда, отсутствовали изменения систолической функции сердечной мышцы, однако регистрировались изменения диастолической функции в виде достоверного изменения индекса жесткости и показателя  $V_{(E-Ea)}$ . В то же время у 15% пациентов отмечалась повышение концентрации сБСЖК выше референтных значений, что, по-видимому, является одним из признаков повреждения миокарда на клеточном уровне. В результате чего у пациентов развивались сердечно-сосудистые осложнения, в том числе диастолическая дисфункция миокарда.

#### Заключение

Таким образом, у большинства пациентов в процессе ПХТ развиваются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, проявляющиеся изменениями, регистрируемыми при проведении ЭКГ и ЭхоКГ.

В тоже время сТnI не является маркером повреждения миокарда у детей с развивающимся сердечно-сосудистыми осложнениями в процессе ПХТ. Однако сБСЖК является более специфическим маркером развивающегося поражения миокарда, приводящего к появлению изменений, которые будут в дальнейшем снижать сократительную способность миокарда у пациентов с ОЛЛ, и, возможно, приводить к развитию хронической сердечной недостаточности.

Дети с ОЛЛ после окончания основного интенсивного курса ПХТ требуют дальнейшего наблюдения и мониторинга основных показателей гемодинамики, а также проведения инструментальных и дополнительных обследований, в том числе для определения диастолической функции миокарда. Пациенты с неблагоприятным прогнозом развития сердечно-сосудистых осложнений должны быть выделены в группу превентивного наблюдения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: критическое использование мирового опыта в России // Вопросы гематологии/ онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2011. - Т10. - №2. - С.15-31.
2. Pui C.-H., Robison L.L., Look A.T. Acute lymphoblastic leukemia // Lancet. – 2008. – 371. - P. 1030-43.
3. Schrappe M., Stanulla M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. In: Pui C.-H., ed. Treatment of acute leukemias. New directions for clinical research. Totowa; New Jersey: Humana Press Inc.; 2003. – P. 87-104.
4. Астрелина Т.А., Владимирская Е.Б. Молекулярные механизмы чувствительности и резистентности лейкоэмических клеток к глюкокортикоидам при остром лимфобластном лейкозе // Вопросы гематологии/ онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2005. - Т4. - №3-4. - С. 10-19.
5. Janka-Schaub G.E., Harms D.O., den Boer M.L., et al. In vitro drug resistance as independent prognostic factor in the study COALL-05-92 Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia two-tiered classification of treatments based on accepted risk criteria and drug sensitivity profiles in study COALL-06-97 // Klin P diatr. – 1999. - 211/ P. 233-238.
6. А.А. Дедкова, Т.Е. Суслова, И.В. Кологривова и др. Факторы воспаления и маркеры повреждения миокарда при фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. – 2010. - № 60. - С.49-53.
7. Collinson P.O. Troponin T or troponin I or CK-MB (or none?). // Eur Heart J. – 1998. -19. – P. 16-24.



8. Wu A., Apple F.S., Gibler B. et al. Use of cardiac markers in coronary artery disease. 1998 NACB SOLP Recommendations. National Meeting American Association for Clinical Chemistry. Chicago (Illinois) 1998.
9. Миронов С.А. Сравнительная оценка методов функциональной диагностики в выявлении различных типов диастолической дисфункции // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 207–211.
10. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Ультразвуковое исследование в оценке диастолического давления в левом желудочке // Сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 10, № 4. – С. 221–236.
11. Сависько А.А., Шестопапов А.В., Теплякова Е.Д. и др Развитие диастолической дисфункции миокарда у детей с острым лимфобластным лейкозом на этапах полихимиотерапии // Медицинский вестник Юга России. – 2010. – №2. – С. 35-37.
12. Сависько А.А., Неласов Н.Ю., Теплякова Е.Д. Применение нового доплерографического временного показателя для выявления начальных проявлений диастолической дисфункции левого желудочка у детей с острым лимфобластным лейкозом // Онкогематология. – 2011. - №2. - С. 50.
13. Сависько А.А., Поморцев А.В., Неласов Н.Ю. и др. Разработка новой доплерографической методики выявления минимальных проявлений диастолической дисфункции левого желудочка у детей с острым лимфобластным лейкозом на этапах полихимиотерапии // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 2(125). – С.140-145.
14. Теплякова Е. Д., Тарасова Н. Е., Пармон С. П. и др. Оценка диастолической функции миокарда и кислородтранспортной функции крови у детей с острыми лимфобластными лейкозами на этапах проведения полихимиотерапии // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. - №3(39). – С.66-69.