

ol.London. 2000. Vol. 78. №5. p. 502-509.

20. Reid, B.C. Prevalence and predictors of untreated caries and oral pain among Special Olympic athletes / B.C. Reid, R. Chenette, M.D. Macek //Spec. Care. Dentist. Chicago.– 2003.– Vol. 23.– №4.– P. 139–42.

21. Straub, A.M. Severe periodontitis in Marfan's syndrome: a case report /A.M. Straub, R. Grahame, C. Scully//J. Periodontol. Denver. 2002. Vol. 73. №7. p.823-826.

SPORTSMEN'S STOMATOLOGICAL MORBIDITY, MODERN REPRESENTATIONS

D.I. KARPOVICH, A.V. SMOLENSKY, A.V. MIKHAILOVA

Russian State University of Physical Culture, Sports, Youth and Tourism, Research Institute of Sports Medicine, Moscow

The article presents an attempt to analyze and systematize the literary sources on the problems of sportsmen's stomatological morbidity, formulate modern notions of this question and plan some vectors in which the problems mentioned could be developed.

Keywords: sportsmen's stomatological morbidity, caries at sportsmen, features of periodontitis at sportsmen.

УДК 616-006.446:616.155.194]-053.2

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Е.Д. ТЕПЛЯКОВА, А.А. САВИСЬКО, Н.Е. ТАРАСОВА, К.С. АСЛАНЯН, А.В. ШЕСТОПАЛОВ*

Анемия является неблагоприятным фактором развития осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом. На всем протяжении лечения у детей с острым лимфобластным лейкозом, несмотря на высокий уровень эритропоэтина, наблюдается анемический синдром, степень которого уменьшается к окончанию лечения. У пациентов в период разгара клинических проявлений преобладают процессы активации цитокинной системы на фоне развившейся анемии и гипоксии. После окончания полихимиотерапии преобладает перегрузка железом, которая является неблагоприятным фактором развития осложнений терапии.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, анемия.

Анемия у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) – это многофакторная проблема, связанная как с разрушением эритроцитов, с угнетением их продукции, развитием воспалительных изменений, так и с обменными нарушениями [6]. При этом развитие анемии практически всегда ухудшает течение, как основного процесса, так и возникающих осложнений, в том числе и сердечно-сосудистых, вплоть до развития недостаточности кровообращения. Одной из причин развития анемии – резкое падением стабильности мембран эритроцитов в период гипоксии в среде с большим количеством активных форм кислорода, способствующих накоплению свободных гидрофильных группировок в гидрофобном слое мембран эритроцитов, что влечет за собой перфорацию мембраны и нарушение всех видов трансмембранного транспорта [1,10]. Для поддержания нормального количества эритроцитов необходим отлаженный, работающий с очень высокой скоростью механизм эритропоэза. Одним из основных факторов, регулирующих взаимосвязь эритропоэза и метаболизма железа, является эритропоэтин. Уникальность данного фактора состоит в том, что его синтез в нормальных условиях контролируется на уровне его гена гипоксией тканей, а не числом эритроцитов [4]. В то же время система про- и противовоспалительных цитокинов оказывает влияние на эритропоэз. Так интерлейкин-1 и ФНО-альфа уменьшают продукцию эритропоэтина и ингибируют развитие ранних предшественников эритроцитов в костном мозге. А интерлейкин-6, интерлейкин-9 являются синергистами эритропоэтина. При этом ФНО-альфа может приводить к снижению количества зрелых эритроцитов и повышает уровень апоптоз незрелых эритроцитов. Также установлено, что повышение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов коррелирует с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [5]. Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1), является одним из основных регуляторов механизма синтеза эритропоэтина. Этот белок должен быть связан с метаболизмом железа [2]. Активация HIF-1 происходит в условиях развивающейся

гипоксии, причем HIF-1 является ключевым фактором, вовлеченным в адаптивную реакцию опухоли на гипоксию. Железо является необходимым элементом для формирования и функционирования более ста белков и ферментов [11,12]. В незрелых клетках неиспользуемая часть железа сохраняется в виде ферритина, осуществляющего роль основного внутриклеточного депо железа. Хотя уровень ферритина наиболее точно отражает содержание железа в ретикуло-эндотелиальной системе, чувствительность этого показателя снижается при диагностике анемии хронических заболеваний [3]. При этом на фоне развивающейся тяжелой анемии и, соответственно, гипоксии у детей с ОЛЛ может возникать перегрузка железом, связанная с массивной гемотрансфузией.

Цель исследования – изучение вклада в развитие анемического синдрома обмена железа и активности про- и противовоспалительной системы у детей с острым лимфобластным лейкозом в процессе интенсивной полихимиотерапии.

Материалы и методы исследования. Обследовано 140 пациентов стандартной (SRG) и промежуточной (MRG) групп риска по протоколу 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 Минздрава России и в отделении онкологии и гематологии с химиотерапией ГУЗ «Областная детская больница» г. Ростова-на-Дону.

Исследование показателей проводилось трехкратно, в связи с чем, обследуемые были разделены на три группы. Первую группу составили 47 пациентов с ОЛЛ до начала полихимиотерапии, при этом 37 детей входили в группу стандартного риска (SRG), а 10 больных в группу среднего риска (MRG), что соответствовало 78,7 и 21,3%. Во вторую группу вошли 46 больных после проведения индукции ремиссии, 34 из них получали терапию по стандартному риску протокола, а 12 по промежуточному, соответственно 73,9% и 26,1%. Третья группа была сформирована из 47 детей, интенсивный курс полихимиотерапии 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 (SRG) и среднего (MRG) 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 день протокольного химиотерапевтического лечения и после окончания интенсивного курса полихимиотерапии (ПХТ). Пациентам на различных этапах полихимиотерапии проводилась трансфузионная терапия, в том числе переливание эритроцитарной массы. При этом основная трансфузионная нагрузка приходилась на следующие этапы терапии: до проведения ПХТ и в период проведения индукции ремиссии.

Всем пациентам проведено клинико-инструментальное обследование. Содержание эритроцитов, гемоглобина (Hb), железа, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) крови исследовано рутинными методами. Концентрацию ферритина, эритропоэтина, интерлейкина-6 и ФНО-альфа в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем «Ферритин-ИФА-БЕСТ» (Россия), «Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ» (Россия) «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» (Россия), «IL-6», Биохимик (Германия) соответственно методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка результатов проведена с применением ПО Microsoft Office Excel и Statistica, 6.0. Результаты представлены в виде средней выборочной (M) ± ошибка средней величины (m) с указанием медианы, межквартильного диапазона и размаха величин. При нормальном распределении выборки для сравнения средних величин использовали критерий Стьюдента, а при отличии от нормального – критерий Манна-Уитни и Вилкоксона. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Различия принимали как статистически значимые при p<0,05.

В зависимости от характера распределения в группах применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Различия рассматривали как статистически значимые при p<0,05.

Результаты и их обсуждение. У большинства пациентов с ОЛЛ на всех этапах ПХТ развивалась анемия разной степени выра-

* ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

женности. Характеристика развивающегося анемического синдрома у обследованных пациентов представлена в табл. №1, рис. 1, 2.

Таблица 1

Характеристика анемического синдрома у детей контрольной группы и пациентов с острым лимфобластным лейкозом

Показатели	Контрольная группа	До химиотерапии	После проведения индукции ремиссии	После проведения химиотерапии
M±m	N=65	N=47	N=46	N=47
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,56±0,05	3,03±0,09*	3,49±0,08*	3,42±0,06*
Minimum	3,5	1,8	2,5	2,1
Maximum	5,0	4,2	5,3	4,0
Hb, г/л	134,3±1,21	88,5±2,8*	109,5±2,27*	108,3±2,07*
Minimum	175	56	76	59
Maximum	122	131	150	132

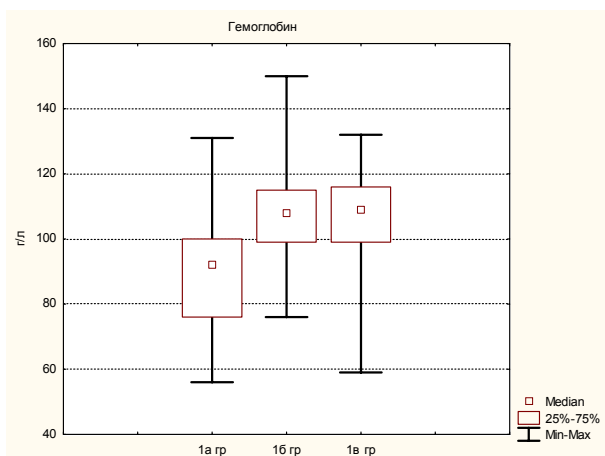


Рис. 1. Медиана, межквартильный диапазон (25-75%) и размах величин гемоглобина у детей с ОЛЛ

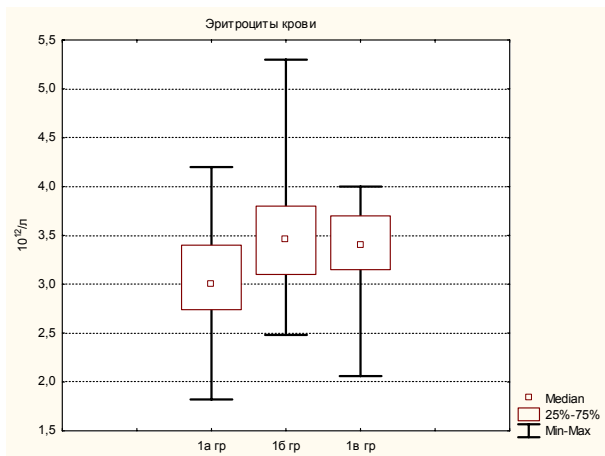


Рис. 2. Медиана, межквартильный диапазон (25%-75%) и размах величин количества эритроцитов у больных ОЛЛ

При анализе показателей представленных в табл. 1, рис. 1 и 2, выявлено, что наиболее выраженные проявления анемического синдрома регистрировались у детей в период разгара клинических проявлений ОЛЛ. В дальнейшем степень анемии уменьшалась. При этом показатели концентрации железа и ОЖСС регистрировались в пределах нормальных значений у всех пациентов. Следовательно, анемия, развивающаяся у детей в период разгара клинических проявлений, нормохромная 2-3 степени, не являлась железодефицитной, и свидетельствовала о наличии неэффективного эритропоэза. Очевидно, она могла обуславливать развитие гемической гипоксии, и соответственно усугублять как прогрессию опухоли, так и течение развивающихся осложнений. При этом всем пациентам на этапах ПХТ проводились интенсивные гемотрансфузии, также у пациентов после проведения индукционной полихимиотерапии происходило восстановление нормального кроветворения. Вместе с тем, выявлено, что концентрация

ферритина в сыворотке крови увеличивалась у пациентов с ОЛЛ на всех стадиях терапии по сравнению с контрольной группой более чем в 10 раз ($p<0,05$), что свидетельствовало о росте запасов железа, возникающей перегрузке железом, а также могло быть обусловлено воспалительным процессом, поскольку ферритин является белком острой фазы воспаления [7] (табл. 2).

Таблица 2

Показатели обмена железа, ФНО-а и ИЛ-6 у детей контрольной группы и пациентов с острым лимфобластным лейкозом

Показатели	Контрольная группа	До химиотерапии	После проведения индукции ремиссии	После проведения химиотерапии
M±m	N=65	N=47	N=46	N=47
Железо, мкг (мкмоль)	14,1±1,58	17,63±3,41	19,27±4,43	21,35±1,42
ОЖСС, мкмоль/л	56,8±1,04	52,05±0,56	54,83±4,6	55,81±1,41
Ферритин, нг/мл	38,04±5,3	450,11±7,65*	760,09±9,98*	802,23±10,7*
Эритропоэтин, мМЕ/мл	2,78±0,4	184,1±4,57*	78,18±2,78*	44,10±1,87*
ИЛ-6, пг/мл M±m	11,54±1,36	16,2±1,08*, ***, ****	8,8±0,39**	1,41±0,42*, **
ФНО-альфа	2,55±0,9	18,41±0,59* ****	16,22±1,2*, ****	2,79±0,9*, ****

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$); ** – статистически значимые различия по сравнению с первой группой ($p<0,05$); *** – статистически значимые различия по сравнению со второй группой ($p<0,05$), **** – статистически значимые различия по сравнению со третьей группой ($p<0,05$).

При анализе данных, представленных в табл. № 2, следует, что наибольшие концентрации ИЛ-6 и ФНО-альфа определялись в период разгара клинических проявлений и после окончания индукционного курса ПХТ у детей с ОЛЛ. В дальнейшем во время проведения ПХТ концентрация ИЛ-6 значительно уменьшалась. При этом количество зарегистрированных эпизодов инфекционных осложнений у обследуемых детей также уменьшалось.

С целью выявления взаимосвязи между показателями феррокинетики и факторами, отражающими напряжение про- и противовоспалительных систем организма был применен корреляционный анализ в исследуемых группах, представленный в таблицах №3-5.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции (r) и достоверности (p) показателей анемического синдрома и ИЛ-6, ФНО-альфа у детей с ОЛЛ до проведения полихимиотерапии

Параметры	ИЛ-6	ФНО-альфа
Эритроциты	-0,35 $p=0,64$	-0,14 $p=0,63$
Гемоглобин	-0,44 $p=0,4$	-0,14 $p=0,65$
Эритропоэтин	0,67 $p=0,002$	0,72 $p=0,005$
Ферритин	0,36 $p=0,52$	0,32 $p=0,48$

Таблица 4

Коэффициенты корреляции (r) и достоверности (p) показателей анемического синдрома и ИЛ-6, ФНО-альфа у детей с ОЛЛ после проведения индукции ремиссии

Параметры	ИЛ-6	ФНО-альфа
Эритроциты	-0,34 $p=0,06$	-0,44 $p=0,05$
Гемоглобин	-0,26 $p=0,05$	-0,19 $p=0,60$
Эритропоэтин	0,11 $p=0,76$	0,39 $p=0,54$
Ферритин	0,16 $p=0,67$	0,63 $p=0,008$

При анализе данных, представленных в табл. 3-5, установлено, что имеются сильные корреляционные положительные связи между концентрациями эритропоэтина и ИЛ-6, ФНО-альфа у детей до проведения полихимиотерапии, отрицательные связи между содержанием ферритина и концентрацией ИЛ-6 и ФНО-альфа у пациентов после окончания проведения ПХТ. Следовательно, активность воспалительных процессов может стимулировать эритропоэз, а возникающая перегрузка железом блокирует процессы активации цитокиновой системы.

Таблица 5

Коэффициенты корреляции (r) и достоверности (p) показателей анемического синдрома и ИЛ-6, ФНО-альфа у детей с ОЛЛ после проведения индукции ремиссии

Параметры	ИЛ-6	ФНО-альфа
Эритроциты	0,22 p=0,06	-0,32 p=0,71
Гемоглобин	0,15 p=0,33	-0,19 p=0,74
Эритропоэтин	0,36 p=0,26	0,48 p=0,006
Ферритин	-0,62 p=0,009	-0,57 p=0,004

Таким образом, у детей первой группы на фоне развивающегося анемического синдрома и возможного присоединения интеркуррентных инфекционных заболеваний активируются процессы эритрогенеза. По-видимому, данный механизм является одним из компенсаторных в борьбе с гипоксией у пациентов с ОЛЛ. В дальнейшем у детей с ОЛЛ во время проведения ПХТ преобладают процессы, связанные с перегрузкой железом, о чем свидетельствует повышение концентрации железа и ферритина в сыворотке крови. При этом маркеры активации воспаления могут отражать степень повреждения клеточных структур при прогрессировании опухолевого процесса и развивающихся инфекционных осложнениях у иммунокомпрометированных пациентов с ОЛЛ, преобладающие у пациентов в период разгара клинических проявлений, а также после проведения курса индукционной ПХТ.

Следовательно, у детей с ОЛЛ изменения, связанные с развитием гипоксии, активацией цитокиновых систем, а также процессами перегрузки железом на фоне гемотрансфузий, могут приводить к развитию ряда осложнений, в том числе и со стороны сердечно-сосудистой системы [8,9]. При этом у пациентов в период разгара клинических проявлений преобладают процессы активации цитокиновой системы на фоне развившейся гипоксии, а в дальнейшем при нормализации показателей красной крови преобладают процессы перегрузки железом. При этом накопление железа в сердечной мышце сопряжено с такими последствиями как развитие аритмий и прогрессированием недостаточности кровообращения. Таким образом, пациенты, достигшие ремиссии ОЛЛ, в дальнейшем должны наблюдаться с целью проведения превентивных мероприятий для предотвращения данных состояний.

Литература

1. Валиев, Т.Т. Изменение активности нейтрофильных гранулоцитов в условиях окислительного стресса при гемобластозах / Т.Т.Валиев, Т.Я. Тарарак // Вестник новых медицинских технологий.– 2004.– Т. XI.– № 4.– С. 95–97.
2. Левина, А.А. Регуляция гомеостаза кислорода. Фактор, индуцированный гипоксией и его значение в гомеостазе кислорода / А.А. Левина, А.Б.Макешова, Ю.И. Мамукова // Педиатрия.– 2009.– Т. 87.– №4.– С.92–97.
3. Напалков, Д.А. Особенности обмена железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Д.А. Напалков, А.С. Панферов, Е.Н. Головенко // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.– 2009.– №6.– С. 65–68.
4. Павлов, А.Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо / А.Д. Павлов, Е.Ф. Морщакова, А.Г. Румянцев.– М: Гэотар-Медиа, 2011.– 304 с.
5. Активация цитокиновой системы и изменение показателей самочувствие–активность–настроение, как факторы, влияющие на развитие сердечно–сосудистых осложнений у работников железнодорожного транспорта / В.Н. Плохов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий.– 2010.– № Том XVII.– № 2.– С. 135–137.
6. Румянцев, А.Г. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, Е.В. Самочатова.– М., 2006.– 105 с.
7. Румянцев, А.Г. Болезни перегрузки железом (гемохроматозы)./Под ред. Румянцева А.Г., Токарева Ю.Н.– М.: Медпрактика– М, 2004.– 328 с.
8. Разработка новой доплерографической методики выявления минимальных проявлений диастолической дисфункции левого желудочка у детей с острым лимфобластным лейкозом на этапах полихимиотерапии / А.А. Сависко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник.– 2011.– №2(125).– С. 140–145.

9. Развитие диастолической дисфункции миокарда у детей с острым лимфобластным лейкозом на этапах полихимиотерапии / А.А. Сависко [и др.] // Медицинский вестник Юга России.– 2010.– №2.– С. 35–37.

10. Клини. лаб. Диагностика / Т.Н. Субботина [и др.]– 2004.– № 5.– С.20–35.

11. Hentze, M.W. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism / M.W. Hentze, M.U. Muckenthaler, N.C. Andrews // Cell.– 2004.–117.–P. 285–297.

12. Kohgo, Y. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload / Kohgo, Y., Ikuta K, Ohtake T., Yoshihiro Torimoto Y., Kato J. // Int J Hematol.– 2008 Jul.–88(1). P.7–15.

CHARACTERISTICS OF ANEMIA SYNDROME IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

YE.D.TEPLYAKOVA, A.A. SAVISKO, N.YE.TARASOVA, K.S. ASLANYAN, A.V.SHESTOPALOV

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Anaemia is an unfavorable factor for the development of complications in children with acute lymphoblastic leukemia. All along treating children with acute lymphoblastic leukemia anemic syndrome with gradually decreasing degree by the end of treatment is observed. In the peak of anemic syndrome the processes of cytokine system activation against the background of anemia having developed and hypoxia prevail. On chemotherapy completion overcharge with iron being an unfavorable factor of the therapy complications development prevail.

Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, anemia.

УДК 616.379-008.64

СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ II ТИПА

Ю.В. АНДРЕЕВА*

Статья посвящена изучению особенностей гемодинамики при сахарном диабете II типа с артериальной гипертензией и без таковой. Установлено, что медикаментозную терапию больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом II типа необходимо назначать с учетом вегетативной регуляции сердечнососудистой системы, суточной динамики АД и варианта ремоделирования левого желудочка.

Ключевые слова: сахарный диабет II типа, гемодинамика, артериальная гипертензия.

Сведения о характере изменений гемодинамики при сахарном диабете (СД), особенно в начальной стадии заболевания, немногочисленны и разноречивы. По одним данным [4], для больных СД характерен гиперкинетический тип центральной гемодинамики, по другим – гипокINETический [3]. Отмечая связь диабета с артериальной гипертензией (АГ), некоторые авторы указывают на зависимость уровня систолического артериального давления (САД) от продолжительности диабета [6]. Нет единства в оценке систолической и диастолической функции миокарда. Некоторые исследователи считают характерным для СД снижение фракции изгнания, внутреннего размера полости левого желудочка и скорости укорочения волокон миокарда, другие полагают, что систолическая и диастолическая функции левого желудочка могут ухудшаться только при продолжительном течении диабета [5].

Длительное течение СД 2 типа сопровождается атеросклеротическими изменениями не только магистральных артерий, и артерий среднего и малого калибра, равно как и микрососудов.

Прогрессирование гипертрофии и дилатации левого желудочка снижает его сократительную функцию, ведет к напряжению его стенок во время систолы, способствуя увеличению потребности миокарда в кислороде и развитию кардиосклероза [2].

Объяснение развития АГ при СД типа 2 связано с активацией механизмов, регулирующих уровень АД, что прежде всего касается гиперактивации симпатической нервной системы, под влиянием чего нарушается обмен норадреналина, что приводит к выраженной тканевой гиперсимпатикотонии, симпатической стимуляции сердца, сосудов, почек, способствуя повышению АД.

Гиперфункция сердца в условиях вегетативной нестабильности может усугублять коронарную недостаточность, а также приводить к нарушению сократительной способности миокарда и к развитию сердечной недостаточности и вместе с тем, снижению

* Тульский государственный университет, 300012, г. Тула, пр-т Ленина, д. 92.