

РОЛЬ МАРКЕРОВ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ И НАТРИЙУРИТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ В ДИАГНОСТИКЕ КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Теплякова Е.Д., Сависько А.А., Шестопапов А.В., Неласов Н.Ю.,
 Тарасова Н.Е., Пармон С.П.

УДК: 616-053.2

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону

Резюме

Описана роль маркеров диастолической дисфункции и натрийуритических пептидов в диагностике кардиальных осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом на разных этапах полихимиотерапии.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, кардиотоксичность, диастолическая дисфункция, предсердный и мозговой натрийуретические пептиды.

THE ROLE OF MARKERS OF DIASTOLIC DYSFUNCTION AND NATRIURETIC PEPTIDES IN THE DIAGNOSIS OF CARDIAC COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AT DIFFERENT STAGES OF POLYCHEMOTHERAPY

Tepliyakova E.D., Savisko A.A., Shestopalov A.V., Nelasov N.Yu.,
 Tarasova N.E., Parmon S.P.

The role of markers of diastolic dysfunction and natriuretic peptides in the diagnosis of cardiac complications in children with acute lymphoblastic leukemia at different stages of polychemotherapy has been described.

Keywords: children with acute lymphoblastic leukemia, cardiotoxicity, diastolic dysfunction, atrial and brain natriuretic peptides.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – самое распространенное злокачественное заболевание у детей. Доля ОЛЛ в структуре педиатрической онкологической патологии составляет до 25% всех опухолей и до 75% всех гемобластозов [12, 14]. В то же время успехи современной медицины, в частности детской онкогематологии, в первую очередь связанные со своевременной точной диагностикой, разработкой и совершенствованием протоколов терапии, позволяют говорить о повышении выживаемости и выздоровлении пациентов [5, 18, 19]. В связи с этим все более актуальными становятся вопросы профилактики развития осложнений при проведении полихимиотерапии (ПТХ) у детей со злокачественными заболеваниями крови [4, 7, 13, 15, 29, 31, 36, 37]. Одной из приоритетных является проблема снижения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [36, 37]. Данные побочные эффекты могут проявиться как на ранних этапах ПТХ, так и в более отдаленный период, когда терапия уже закончена [8, 20].

Отсутствие критических доз антрациклинов в современных протоколах для лечения детей с ОЛЛ привело к снижению развития токсической необратимой кардиопатии. В то же время, высокая выживаемость детей с ОЛЛ диктует необходимость дальнейшего наблюдения данных пациентов после окончания интенсивных курсов терапии и проведения профилактики и лечения отдаленных изменений 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 ранняя диагностика минимальной дисфункции миокарда дает возможность

своевременно начать профилактическую терапию и предупредить появление угрожающих жизни осложнений [3, 11, 22]. Вклад в поражение сердечной мышцы, вероятно, вносит как опухолевый процесс, проводимые основная и сопроводительная терапии, так и возникающие инфекционные осложнения. Однако до настоящего времени отсутствует единое мнение о частоте и характере повреждений сердца на разных этапах ПТХ, во время постцитостатического периода у детей с ОЛЛ, а также о возможностях предупреждения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и их коррекции в условиях современной онкологической практики [20, 25]. В связи с этим поиск методов ранней дифференциальной диагностики, критериев прогноза и механизмов развития кардиальных осложнений у пациентов с острыми лейкозами является актуальным.

Для характеристики особенностей развития миокардиальной дисфункции у детей с лейкемией, получающих ПТХ, целесообразно исследовать показатели повреждения и ремоделирования миокарда.

Как известно, нарушение функции миокарда может быть связано с нарушением в фазу сокращения – систолическая дисфункция, либо с нарушением расслабления – диастолическая дисфункция (ДД) [16]. Нарушение систолической функции миокарда у детей возникает только при тяжёлом поражении сердца, начальные же нарушения могут быть обусловлены ДД. Поэтому в последние годы внимание многих исследователей сердечной гемодинамики приковано именно к вопросу оценки диастолической функции [9, 24, 30], изменения которой являются более ранними в патофизиологии нарушений сердечной гемодинамики. По мнению ряда исследователей [2, 23,

38] такой подход является наиболее эффективным для выявления побочных эффектов применения различных химиотерапевтических препаратов в детском возрасте.

Доказано [32], что кардиальные натрийуретические пептидные гормоны (НУП) принимают участие во многих патологических процессах, в том числе связанных с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы. ANP (предсердный натрийуретический пептид) – гормон белковой природы, синтезируемый миоцитами предсердия и секретируется в ответ на растяжение предсердий [6], а BNP (мозговой натрийуретический пептид) – это нейрогормон, синтезируемый в миокарде желудочков, и выделяемый в кровоток в ответ на дилатацию желудочков сердца и повышенную нагрузку давлением [33, 39]. Повышение концентрации их предшественников NT-proANP и NT-proBNP в плазме периферической крови является одним из наиболее постоянных и ранних признаков формирования сердечной недостаточности [1, 26, 27, 28]. Активизация системы НУП при сердечной недостаточности связана как с ухудшением внутрисердечной гемодинамики, а именно с повышением давления в предсердиях и желудочках, и их растяжением на фоне увеличения венозного возврата к сердцу, так и с повышением активности нейрогормонов. При эпидемиологических исследованиях была выявлена связь между тяжестью сердечной недостаточности различной этиологии и содержанием предшественника мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP в плазме, что позволило рассматривать его концентрацию в качестве «лабораторного теста» дисфункции миокарда [32]. Также определение NT-proBNP возможно может ответить на вопрос о патофизиологическом характере и прогрессировании левожелудочковой дисфункции миокарда [17, 39]. А изучение изменения систолической и диастолической функции миокарда и уровня НУП в сыворотке крови на разных этапах ПХТ у детей с ОЛЛ может быть актуальным в решении вопроса о возникновении сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Цель исследования – выявление маркеров кардиальных осложнений у детей с ОЛЛ на разных этапах ПХТ.

Оценка систолической и диастолической функции миокарда была проведена у 140 пациентов стандартной (SRG) и промежуточной (MRG) групп риска по протоколам ALL-MB-2002, 2008, среди которых было 75 мальчиков и 65 девочек в возрасте от 2 до 15 лет, медиана возраста – 5,0, медиана наблюдения – 66. Пациенты находились на лечении в детском отделении клиники Ростовского государственного медицинского университета и в отделении онкологии, гематологии и химиотерапии ГУЗ «Областная детская больница» г. Ростова-на-Дону.

Пациенты получали ПХТ по протоколам ALL-MB-2002, ALL-MB-2008. Исследование показателей проводилось трехкратно, в связи с чем обследуемые были разделены на три группы. Первую группу составили 47 пациентов с ОЛЛ до начала ПХТ, 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 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 (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 ПХТ.

В контрольную группу вошли 65 детей 1 и 2 групп здоровья сопоставимых с больными ОЛЛ по возрасту, полу. Медиана возраста – 6,0.

Всем пациентам проводилось комплексное клинко-лабораторное обследование, включающее исследование функции сердечно-сосудистой системы: ЭКГ в 12 отведениях и комплексную трансторакальную доплерографическую эхокардиографию (ДэхоКГ).

При анализе изменений при проведении ЭКГ учитывали признаки, характерные для токсического поражения миокарда: снижение вольтажа комплекса QRS, изменение зубца Т (инверсия, депрессия, элевация), удлинение интервала QT, экстрасистолы, синдром тахи-брадиаритмий, CLC и WPW синдромы, блокады ножек пучка Гиса, AV блокады.

ДэхоКГ проводили с использованием сканера Aspen (Siemens-Acuson) с помощью кардиальных датчиков, имеющего программу для проведения тканевой доплерографии. Частота инсонации во время сканирования была от 2 до 4 МГц и зависела от глубины залегания и качества визуализации структур сердца. 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 (1/индекс податливости) и временной показатель $V_{(E-Ea)}$. Временной доплерографический показатель $V_{(E-Ea)}$ – это временной интервал от начала периода раннего диастолического наполнения ЛЖ по показателям трансмитрального кровотока (пик E) до начала периода раннего наполнения ЛЖ по высокоамплитудным отраженным сигналам движения (Ea). Методика регистрации ВОСД весьма проста, опирается на обычную импульсно-волновую доплерографию и не требует специальных программ анализа [21].

Определение содержания NT-proANP и NT-proBNP в сыворотке крови проводилось иммуноферментным

методом с помощью тест-систем «BIOMEDICA» (США) и «Вектор-Бест» (Россия). Исследования проводили на базе КДЛ «Наука» и НИИ биологии ЮФУ на автоматическом иммуноферментном анализаторе Alisei (Италия).

Математическая обработка данных проведена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA) и Biostat 3.03 (McGraw-Hill, Inc., USA). Все величины представлены как средние величины $\pm$ ошибки средней арифметической ($M \pm m$). Достоверность различия сравниваемых показателей определяли методами непараметрической статистики. Достоверными полученные данные считали в случае $p < 0,05$.

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, сопровождающейся недостаточности кровообращения I–II Б степени.

Частота встречаемости изменений при проведении ЭКГ представлены в табл. 1.

При анализе данных, представленных в таблице 1, установлено, что 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 брадикардии, изменения зубца Т, у четверти пациентов появлялись различные варианты блокад ножек пучка Гиса. Причем, изменения у детей второй и третьей группы регистрировались чаще, чем у пациентов до начала ПХТ.

Для оценки систолической функции миокарда ЛЖ нами были выбраны фракция выброса (ФВ) и фракция сокращения (ФУ), так как данные показатели не зависят от возраста и пола детей. При анализе показателя ФУ в исследуемых группах установлено, что во всех группах детей с ОЛЛ данный показатель уменьшался. Однако данный параметр был в пределах нормальных значений и достоверных отличий от контрольной группы детей не было. Средние показатели представлены на рисунке 1 и 2.

Значение фракции выброса (ФВ) ниже 50% указывает на снижение сократительной способности миокарда. При исследовании данного показателя у пациентов с ОЛЛ установлено, что у всех обследуемых детей он был выше

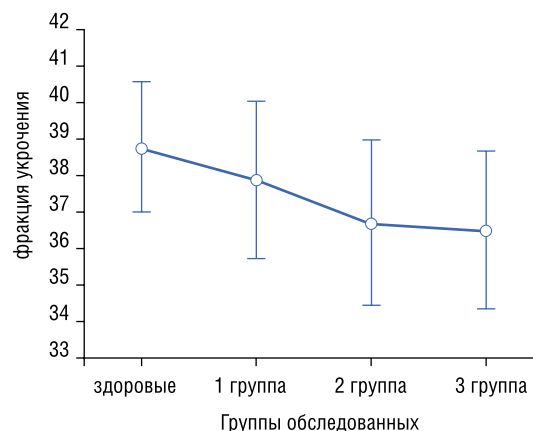


Рис. 1. Распределение значений фракции укорочения у здоровых детей и пациентов с острым лимфобластным лейкозом на разных этапах полихимиотерапии

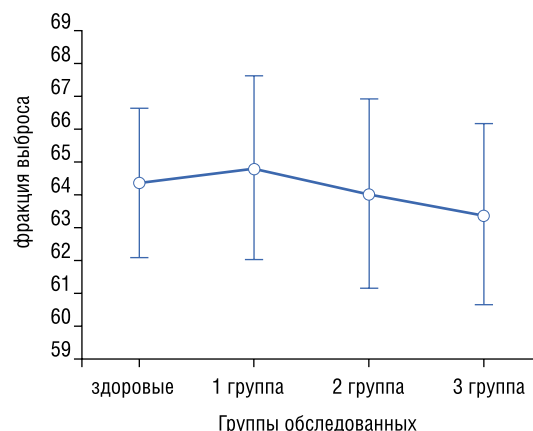


Рис. 2. Распределение значений фракции выброса у здоровых и больных детей на разных этапах полихимиотерапии

50% (рисунок 2). Как видно из рисунков 1 и 2 различий по двум изучаемым величинам во всех группах пациентов с лейкозами и здоровых детей нет ($p > 0,05$ во всех случаях). Это объясняет и отсутствие достоверных различий в показателях минутного (МО) и ударного объемов (УО). Так, среднее значение МО у здоровых обследуемых составляло $5,0 \pm 1,4$ л/мин.; а у пациентов с ОЛЛ – $4,8 \pm 1,7$ л/мин

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

ЭКГ признак	Контрол. 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	–

($p=0,63$), а показатели УО соответственно составили $62,7 \pm 18,2$ мл и $58,21 \pm 17,7$ мл ($p=0,17$) в изучаемых группах (табл. 2). При анализе значений сердечного индекса (СИ), установлено, что данный критерий, характеризующий системное кровообращение и систолическую функцию, соответствовал нормальным показателям и был в пределах 25–75 центилей соответствующих возрасту и полу у всех пациентов и здоровых детей. Таким образом, в нашем исследовании систолическая функция у больных детей на разных этапах ПХТ не менялась (табл. 2).

При исследовании диастолической функции миокарда у пациентов и детей из контрольной группы установлено, что показатель трансмитрального кровотока всегда был более 1. Тем не менее, этот критерий снижался во всех группах пациентов с ОЛЛ по сравнению с контрольной группой, но не достигал величин менее 1 (табл. 2). Однако в 100% случаев у обследуемых детей с ОЛЛ после окончания ПХТ и у более чем половины пациентов в первой и второй группах отмечались изменения при проведении ЭКГ в виде нарушения процессов реполяризации миокарда ЛЖ, инверсии зубца Т, появления экстрасистол, нарушения проводимости в виде появления преходящих синоатриальных и атриовентрикулярных блокад первой степени, миграции водителя ритма. В связи с чем при проведении ДЭхоКГ были использованы дополнительные эхопараметры, характеризующие диастолическую функцию миокарда ЛЖ, такие как индекс жесткости миокарда и предложенный нами [21] показатель $V(E-Ea)$. В группе здоровых детей среднее значение индекса жесткости миокарда составило $0,52 \pm 0,07$, в то время как у детей третьей группы с ОЛЛ данный показатель был больше и составил $0,72 \pm 0,07$ ($p < 0,05$) (табл. 2). Однако у пациентов первой и второй группы индекс жесткости не отличался от такового у детей контрольной группы.

При анализе изменений показателя $V(E-Ea)$ в группах обследуемых детей на разных этапах ПХТ выявлено, что среднее значение $V(E-Ea)$ у детей в контрольной группе составило $18,6 \pm 2,4$ мс, у детей первой группы – $18,7 \pm 2,1$ мс, второй группы – $27,8 \pm 3,3$ мс, а у больных третьей группы – $34,8 \pm 4,2$ мс. Статистически значимые различия между группой здоровых детей и первой группой отсутствуют ($p > 0,05$). Но наблюдается явное различие показателей в этих группах с группой детей после проведения индукции ремиссии и у пациентов после проведения ПХТ ($p < 0,001$). Однако у большинства пациентов второй группы данный показатель был ниже оптимального положительного критерия, равного 28 мс [21].

Таким образом, установлено, что доплерографический показатель диастолической дисфункции $V(E-Ea)$ намного более чувствителен в выявлении минимальных ее проявлений, по сравнению с традиционным показателем E/A трансмитрального кровотока и индексом жесткости. При этом у большинства пациентов проявлению ЭхоКГ критериев ДД соответствуют изменения на ЭКГ.

Данные о концентрации НУП в сыворотке крови обследуемых пациентов представлены в табл. 3.

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

Показатели	здоровые	До химиотерапии	После проведения индукции ремиссии	После проведения химиотерапии
	N=65	N=47	N=46	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 ²	$4,8 \pm 1,67$	$4,4 \pm 1,38$	$4,15 \pm 1,32$	$4,15 \pm 1,64$
E/A	$1,8 \pm 0,52$	$1,4 \pm 0,25$	$1,41 \pm 0,22$	$1,44 \pm 0,32$
Индекс жёсткости	$0,52 \pm 0,07$	$0,55 \pm 0,11$	$0,54 \pm 0,08$	$0,72 \pm 0,07^*$
$V(E/Ea)$, мс	$18,6 \pm 2,4$	$18,7 \pm 2,1$	$27,8 \pm 3,3^*$	$34,8 \pm 4,2^*$

Примечание: * – $p < 0,05$.

Табл. 3. Содержание НУП в сыворотке крови у здоровых детей и пациентов с острым лимфобластным лейкозом на разных этапах полихимиотерапии

Показатели	здоровые	До химиотерапии	После проведения индукции ремиссии	После проведения химиотерапии
	N=65	N=47	N=46	N=47
NT-proANP, фмоль/л	$0,56 \pm 0,07$	$0,99 \pm 0,18^*$	$0,78 \pm 0,18$	$0,71 \pm 0,09$
NT-proBNP, пг/мл	$9,18 \pm 3,26$	$25,39 \pm 2,2^*$	$19,21 \pm 2,24^*$	$46,28 \pm 3,56^*, **, ***$

Примечание: * – $p < 0,05$.

При анализе концентрации НУП в сыворотке крови обследуемых установлено, что содержание NT-proANP в крови у здоровых детей составляло $0,56 \pm 0,07$ фмоль/л, при этом у всех обследуемых пациентов отмечалось повышение концентрации этого пептида в сыворотке крови. Однако только у пациентов первой группы эти различия были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Как видно из табл. 3 у всех пациентов с ОЛЛ в процессе ПХТ концентрации NT-proBNP увеличивались. При этом различия были достоверны ($p < 0,05$) во всех группах обследуемых. Также установлено, что концентрация данного пептида достоверно увеличивалась у детей после окончания проведения основного курса ПХТ по сравнению с пациентами первой и второй группы.

Обсуждение результатов

Установлено, что у пациентов с ОЛЛ до начала ПХТ регистрировались изменения на ЭКГ, характерные для токсического поражения миокарда, при этом систолическая и диастолическая функции миокарда не изменялись. Однако повышались концентрации НУП в сыворотке крови. По-видимому, повышение содержания NT-proANP и NT-proBNP в сыворотке крови у пациентов данной группы свидетельствует о возможном возникновении поражения сердечной мышцы, вызванным опухолевым процессом, возникающие на фоне анемического син-

дрома и характеризуется возникновением застойной сердечной недостаточности.

У пациентов второй группы регистрировались неспецифические изменения при проведении ЭКГ, отсутствие изменений систолической функции миокарда, а также диастолической функции при определении ее общепринятыми методами. При этом показатель $V_{(E-Ea)}$, характеризующий начальные проявления диастолической дисфункции, у большинства пациентов регистрировался не выше ОПК, но был достоверно больше, чем у здоровых детей контрольной группы. При этом концентрации NT-proANP не увеличивалась, а концентрация NT-proBNP в сыворотке крови обследуемых пациентов была достоверно выше чем у детей контрольной группы. Следовательно, у пациентов после проведения ПХТ индукции ремиссии развивались Эхо-КГ ранние признаки ДД.

После 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 $V_{(E-Ea)}$. При этом концентрация НУП, вырабатываемого в предсердиях, соответствовала нормальным значениям и не превышала таковую у здоровых детей, в то время как концентрация NT-proBNP достоверно увеличивалась как по сравнению со здоровыми обследуемыми, так и детьми первой и второй групп. Таким образом, у большинства пациентов после проведения основного интенсивного курса ПХТ развивалось токсическое поражение миокарда, характеризующееся развитием сочетания ранних признаков Эхо-КГ ДД.

При этом в ходе исследований установлено, что NT-proANP является маркером повреждения миокарда у детей с ОЛЛ в период разгара клинических проявлений, когда основным патологическим фактором, вызывающим развитие сердечно-сосудистые осложнения, является гемическая гипоксия вследствие развития анемического синдрома. И, по-видимому, повышение pro-ANP в данном случае развития патологического процесса, является компенсаторным механизмом для преодоления развития сердечных осложнений. В исследованиях [28,29] было показано, что одним из основных механизмов регуляции экспрессии NT-proANP являются транскрипционный фактор HIF-1 (гипоксия индуцирующий фактор). Известно [29], что он является ключевым фактором, вовлеченным в адаптивную реакцию опухоли на клеточную гипоксию. Данный белок регулирует семейство генов, включающее гены VEGF, рецептора урокиназы, тирозин-гидролазы, эндотелина, синтазы оксида азота, эритропоэтина и ряда гликолитических ферментов. Установлено, что при гипоксических условиях HIF-1a накапливается в клетке и в комплексе с HIF-1p воздействует на гипоксия-реакционные элементы, содержащиеся в генах, продукты которых опосредуют ангиогенез, метаболизм глюкозы, клеточную пролиферацию, выживаемость, миграцию и

инвазию клеток. Следовательно, повышение NT-proANP является компенсаторным механизмом для преодоления последствий воздействия гипоксии на миокард. Тем не менее, происходит его быстрое истощение и в дальнейшем в процессе проведения терапии его повышение не наблюдается. По-видимому, в процесс повреждения сердечной мышцы вовлекаются другие механизмы – такие как токсическое действие ПХТ, сопроводительной терапии и другие.

В то же время во всех группах обследуемых детей отмечалось повышение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови, являющегося маркером застойной сердечной недостаточности, свидетельствующим о повышении преднагрузки на сердце, и, соответственно, возможным развитием ремоделирования миокарда, о чем свидетельствует развитие ранних Эхо-КГ признаков ДД.

Выводы

У пациентов с ОЛЛ повышается концентрация НУП в сыворотке крови. При этом pro-ANP является маркером повреждения миокарда у детей с ОЛЛ в период разгара клинических проявлений, а NT-proBNP свидетельствует о развитии застойной сердечной недостаточности.

К окончанию интенсивной ПХТ у большинства пациентов развиваются ранние Эхо-КГ признаки ДД, характеризующаяся снижением эластичности и повышением ригидности миокарда, проявляющиеся удлинением показателя $V_{(E-Ea)}$. Данные пациенты должны быть выделены в группу для превентивного наблюдения педиатрами и детскими кардиологами с ежеквартальным исследованием систолической и диастолической функции миокарда.

Литература

1. Андреев Д.А. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности: оценка прогноза и эффективности лечения // Лабораторная медицина. – 2003. – № 6. – С. 42–47.
2. Бегун И.В. Функциональное состояние сердца у детей со злокачественными заболеваниями на этапах противоопухолевой антрациклинсодержащей химиотерапии / И.В. Бегун, И.И. Папкевич, Р.А. Тарасевич // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 4. – С. 27–34.
3. Ванжула О.Р. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных злокачественными лимфомами у больных в различные сроки после лучевой и химиотерапии: автореф. дис... канд. мед. наук. – СПб-6, 2008. – 22 с.
4. Гершанович М.Л. Кардиотоксичность противоопухолевых антрациклиновых антибиотиков и возможности ее предупреждения кардиооксаном (дексразоксаном) в онкологической практике // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 1. – С. 119–122.
5. Дурнов Л.А. Злокачественные новообразования кроветворной и лимфоидной ткани у детей / Л.А. Дурнов, В.И. Курмашов, Л.А. Маконова. – М.: Медицина, 2001. – 272 с.
6. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды // Терапевтический архив. – 2003. – Т. 75, № 9. – С. 40–45.
7. Зарипова И.В. Эндогенная интоксикация в формировании патологии сердца, вызванной компонентами цитостатической химиотерапии: автореф. канд. мед. наук. – Волгоград, 2008. – 22 с.
8. Ильин Н.В. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина / Н.В. Ильин, Ю.Н. Виноградова // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 96–101.
9. Кастанаян А.А. Что мы знаем и чего мы не знаем о диастолической сердечной недостаточности в XXI веке / А.А. Кастанаян, Н.Ю. Неласов // Сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 10, № 6. – С. 304–314.

Теплякова Е.Д., Сависько А.А., Шестопапов А.В., Неласов Н.Ю., Тарасова Н.Е., Пармон С.П.
 РОЛЬ МАРКЕРОВ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ И НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ В ДИАГНОСТИКЕ КАРДИАЛЬНЫХ
 ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

10. Баллюзек М.Ф. Гормоны сердца в формировании сердечно-сосудистой патологии / М.Ф. Баллюзек, Т.Н. Гриненко, И.М. Кветной // Клини. медицина. — 2005. — № 11. — С. 4–12.
11. Кочкарева Ю.Б. Роль липопероксидных процессов и кардиотоксическое действие цитостатиков у пациентов с лимфомами: автореф. канд. мед. наук / Ю.Б. Кочкарева. — М., 2007. — 22 с.
12. Масчан М.А. Острый лимфобластный лейкоз у детей / М.А. Масчан, Н.В. Мякова // Вместе против рака. — 2006. — № 1–2. — С. 50–63.
13. Марков Д.Е. Пато- и морфогенез дисметаболической кардиомиопатии при эндотоксикозе: автореф. дис... канд. мед. наук. — Волгоград, 2004. — 22 с.
14. Маякова С.А. Острый лимфобластный лейкоз у детей / С.А. Маякова // Вместе против рака. — 2006. — № 1. — С. 60–63.
15. Новоцадов В.В. Эндотоксикоз: моделирование и органопатология / В.В. Новоцадов, В.Б. Писарев. — Волгоград: ВолГМУ, 2005. — 240 с.
16. Овчинников А.Г. Ультразвуковое исследование в оценке диастолического давления в левом желудочке / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. — 2009. — Т. 10, № 4. — С. 221–236.
17. Осипова О.А. Роль мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью / Осипова О.А. Вахрамеева А.Ю. // Фундаментальные исследования. — 2007. — № 8. — С. 60–61.
18. Румянцев А.Г. Основные достижения клинической онкологии в 2007 г. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 4. — С. 7–10.
19. Румянцев А.Г. Достижения и перспективы развития детской гематологии / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, Е.В. Самочатова, В.М. Чернов // Гематология и трансфузиология. — 2008. — Т. 83, № 5. — С. 49–53.
20. Румянцев А.Г. Достижения и перспективы развития высоких технологий в детской гематологии и онкологии // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 7–26.
21. Сависько А.А. Разработка новой доплерографической методики выявления минимальных проявлений диастолической дисфункции левого желудочка у детей с острым лимфобластным лейкозом на этапах полихимиотерапии / А.А. Сависько, А.В. Поморцев, Н.Ю. Неласов и др. // Кубанский научный медицинский вестник. — 2011. — № 2(125). — С. 140–145.
22. Сипров А.В. Оптимизация химиотерапии злокачественных новообразований некоторыми антиоксидантами — производными 3-оксипиридина: автореф. дис... д-ра мед. наук. — Саранск, 2009. — 39 с.
23. Тарасевич Р.А. Риск развития кардиальных дисфункций у детей на этапах антрациклинсодержащей терапии // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 26–30.
24. Тарасевич Р.А. Диастолическая функция левого желудочка сердца у детей с онкогематологическими заболеваниями на этапах антрациклинсодержащей химиотерапии / Р.А. Тарасевич, И.В. Бегун, М.Г. Колядко // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 14–18.
25. Феоктистов Р.И. Кардиотоксичность химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков / Р.И. Феоктистов, О.А. Щурова, Ю.Г. Абугова и др. // Онкогематология. — 2010. — № 1. — С. 31–36.
26. Шарошина И.А. Роль натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности / И.А. Шарошина, Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский // Российский кардиологический журнал. — 2003. — № 3. — С. 81–86.
27. Шумаков В.И. Мозговой и предсердный натрийуретические пептиды при трансплантации аутологичных клеток костного мозга больным с сердечной недостаточностью / В.И. Шумаков, О.П. Шевченко, О.В. Орлова и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2006. — № 1. — С. 41–48.
28. Щербатюк О.В. Мозговой натрийуретический пептид — генетический код сердечной недостаточности / О.В. Щербатюк, В.В. Тырсенко, А.Б. Белевитин и др. // Вестник российской военно-медицинской академии. — 2007. — № 1(17). — С. 95–99.
29. Kim Y. Anthracycline-induced suppression of GATA-4 transcription factor: Implication in the regulation of cardiac myocyte apoptosis / Y. Kim, A.G. Ma, K. Kitta et al. // Mol. Pharmacol. — 2003. — Vol. 63, № 2. — P. 368–377.
30. Kremer L.C.M. Anthracycline cardiotoxicity in children / L.C.M. Kremer, H.N. Caron // N Engl J Med. — 2004. — № 351. — P. 120–121.
31. Machackova J. Myofibrillar remodeling in cardiac hypertrophy, heart failure and cardiomyopathy / J. Machackova, J. Barta, N.S. Dhalla // Can J Cardiol. — 2006. — Vol. 22, № 11. — P. 953–68.
32. Mair J. Role of Cardiac Natriuretic Peptide Testing in Heart Failure / J. Mair // Clinical Chemistry. — 2002. — Vol. 48. — P. 977–978.
33. Moe G.W. B-type natriuretic peptide in heart failure / G.W. Moe // Curr. Opin. Cardiol. — 2006. — Vol. 21, № 3. — P. 208–214.
34. Ronkainen J.J. Calcium-Calmodulin Kinase II Is the Common Factor in Calcium-Dependent Cardiac Expression and Secretion of A- and B-Type Natriuretic Peptides / J.J. Ronkainen, O. Vuolteenaho, P. Tavi // Endocrinology. — 2007. — Vol. 148, № 6. — P. 2815–2820.
35. Ronkainen V.P. Hypoxia inducible factor regulates the cardiac expression and secretion of apelin / V.P. Ronkainen, J.J. Ronkainen, S.L. Hanninen et al. // FASEB J. — 2007. — Vol. 21, № 8. — P. 1821–1830.
36. Travis L.B. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease / L.B. Travis, M. Gospodarowicz, R.E. Curtis et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 2002. — Vol. 94. — P. 182–192.
37. Travis L.B. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma / L.B. Travis, D. Hill, G.M. Dores et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 2005. — Vol. 97. — P. 1428–1437.
38. Voutsadakis I.A. Cardiotoxicity of anthracyclines / I.A. Voutsadakis // Haema. — 1998. — Vol. 1, № 4, P. 166–175.
39. Weber M. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine / M. Weber, C. Hamm // Heart. — 2006. — Vol. 92. — P. 843–849.

Контактная информация

Теплякова Е.Д.
 Тел.: +7 (918) 555-20-19
 e-mail: elenetep@rambler.ru