© Коллектив авторов, 2011
УДК: 616.155.392-06-08:616.1]-053.2

РОЛЬ НЕОПТЕРИНА В ФОРМИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Е. Д. Теплякова, А. А. Сависько, А. В. Шестопалов, С. П. Пармон, Н. Ю. Неласов, Н. Е. Тарасова, К. С. Асланян
Ростовский государственный медицинский университет

Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах, в том числе в России. От болезней системы кровообращения в России ежегодно умирает более 1 миллиона человек [7]. Структура заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у детей и взрослых различна. Однако формирование приобретенной патологии взрослых чаще всего происходит в более ранний период. Истоки таких грозных заболеваний как ишемическая болезнь, гипертония, атеросклероз лежат в детском возрасте. Причем поздняя диагностика и неправильная оценка прогноза заболевания у детей могут быть причиной высокой заболеваемости, инвалидности и смертности в более старших возрастных группах, в то время как успешная профилактика чаще всего зависит от ранней реализации превентивных программ.

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 [2,12,13,20]. Следовательно, вопросы диагностики, лечения и профилактики осложнений поликомпонентной терапии основного заболевания, а также инфекционных осложнений являются современной актуальной проблемой.

Одним из серьезных неблагоприятных действий полихимиотерапии и токсико-инфекционных процессов у детей с острыми лейкозами является развитие сердечно-сосудистых осложнений, которые возникают на разных этапах лечения и в тяжелых случаях могут приводить к развитию прогрессирующей дисфункции миокарда и сердечной недостаточности [1,18]. Однако до настоящего времени отсутствует единое мнение о частоте и характере повреждений сердца на разных этапах полихимиотерапии, а также во время постцитостатического периода у детей с гемобластозами, о возможностях предупреждения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и их коррекции в условиях современной онкологической практики [12]. Цитостатики могут как вызывать прямое повреждающее действие на сердечно-сосудистую систему в виде кардиомиопатии и нарушений сердечного ритма, так и оказывать отсроченный эффект с развитием застойной сердечной недостаточности. Вклад в развитие кардиальных осложнений, по-видимому, вносит ряд причин, а также их сочетание: опухолевая интоксикация, анемия, инфекционные осложнения, действие комбинации химиотерапевтических препаратов, побочное действие препаратов сопроводительной терапии. В связи с этим поиск методов ранней дифференциальной диагностики, критериев прогноза и механизмов развития кардиальных осложнений у пациентов с острыми лейкозами является актуальным.

Как известно, нарушение функции миокарда может быть связано с нарушением в фазу сокращения – систолической дисфункцией, либо с нарушением расслабления – диастолической дисфункцией (ДД) [3,5,6]. Нарушение систолической функции миокарда у детей возникает только при тяжёлом поражении сердца, начальные же нарушения, в том числе вызываемые различными химиотерапевтическими препаратами у детей, могут быть обусловлены ДД [1,15].

Развитие и прогрессирование поражения миокарда связаны со многими патофизиологическими механизмами, среди которых в последние годы особое внимание уделяется изучению роли «провоспалительных» цитокинов и медиаторов. Все чаще встречаются указания на влияние неоптерина на развитие различных патологических процессов [4,8,16]. Неоптерин является низкомолекулярным соединением, относится к классу птеридинов, которые представляют собой гетерогенную группу веществ, производных гуанозинтрифосфата. Неоптерин является неспецифическим высокочувствительным маркером активации моноцитарного звена клеточного иммунитета [9]. Изменение его концентраций в крови может быть интегральным показателем совместного влияния различных цитокинов на популяцию макрофагов/моноцитов, стимулированных γ-интерфероном. Неоптерин усиливает образование ФНО-α, являющегося основным медиатором

Теплякова Елена Дмитриевна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача Ростовского государственного медицинского университета; тел.: (863)2504054, 89185552019; e-mail: elenatepl@rambler.ru.

Сависько Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии Ростовского государственного медицинского университета; тел. (863)2504200; e-mail: kpprostgmu@rambler.ru.

Шестопалов Александр Вячеславович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей и клинической биохимии № 1 Ростовского государственного медицинского университета; тел.: (863)2632081; e-mail: al-shest@yandex.ru.

Пармон Светлана Павловна, врач отделения ультразвуковой диагностики Ростовского государственного медицинского университета; тел.: 89188595135; e-mail: svetlanaparmon@rambler.ru.

Неласов Николай Юлианович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики Ростовского государственного медицинского университета; тел. (863)2632391.

Тарасова Наталия Евгеньевна, аспирант кафедры поликлинической педиатрии Ростовского государственного медицинского университета; тел.: (863)2190207, 89185535711; e-mail: nataly-alex@mail.ru.

Асланян Карапет Суренович, кандидат медицинских наук, заведующий центром детской онкологии и гематологии с химиотерапией ГУЗ «Областная детская больница», Ростов-на-Дону; тел.: (863)2242486.

иммунорегуляции, воспаления, микрососудистой гиперкоагуляции, гемодинамических нарушений и метаболического истощения при различных заболеваниях человека. Неоптерин индуцирует апоптоз, который рассматривается как один из ведущих механизмов нарушения сократительной способности миокарда [4], стимулирует синтез оксида азота в гладкомышечных клетках сосудов. Повышение данного биомаркера можно отнести к неблагоприятным факторам повреждения миокарда [16]. Имеются данные о повышении уровня неоптерина при целом ряде онкологических процессов [10,11,17,19].

Таким образом, определение такого биомаркера, как неоптерин, у пациентов с возможным развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы является важным моментом оценки прогноза их возникновения. Мы не нашли указаний на связь изменения уровня неоптерина у детей с острыми лейкозами.

Целью настоящего исследования явилось изучение изменения диастолической функции миокарда и уровня неоптерина в сыворотке крови на разных этапах полихимиотерапии у детей с острыми лимфобластными лейкозами.

Материал и методы. Обследовано 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 и гематологии с химиотерапией Областной детской больницы г. Ростова-на-Дону.

Пациенты получали полихимиотерапию 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 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. 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 больным была выполнена комплексная трансторакальная ДэхоКГ с использованием сканера Aspen (Siemens-Acuson) с помощью кардиальных датчиков [33]. При проведении ДэхоКГ определялись все стандартные показатели, а также ряд новых индексов ВОСД, предложенных в последнее время для углубленного изучения диастолической функции левого желудочка. Для оценки диастолической функции миокарда левого желудочка использовали: максимальную скорость раннего пика Е, максимальную скорость предсердной систолы А, соотношение пиковых скоростей трансмитрального потока Е/А, индекс жёсткости миокарда (1/индекс податливости), временной показатель $B_{(E-Ea)}$ [5,6,14].

Уровень неоптерина в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «IBL- Биохиммак» (Германия) и фотометра для микропланшетов (FL600, программа KC4) при длине волны 450 нм. Превышающим норму показателем считали общепринятые значения – более 10 нмоль/л.

Результаты исследования. Для оценки систолической функции миокарда ЛЖ нами были выбраны фракция выброса и фракция сокращения (укорочения), так как данные показатели не зависят от возраста и пола детей. В норме величина фракции укорочения (ФУ) ЛЖ у детей должна составлять более 30 %. Ее значение ниже 28 % достоверно указывает на снижение сократительной функции миокарда. При анализе данного показателя в исследуемых группах установлено, что у всех детей ФУ соответствовала нормальным значениям. Средние показатели представлены на рисунке 1. Значение фракции выброса (ФВ) ниже 50 % также указывает на снижение сократительной способности миокарда. У пациентов с острым лимфобластным лейкозом установлен её уровень, превышающий 50 % (рис. 2). Различий по этим величинам во всех группах пациентов с лейкозами и здоровых детей не было ($p>0,05$). Это объясняет и отсутствие достоверных различий в показателях минутного (МО) и ударного объемов (УО). Так, среднее значение МО у здоровых обследуемых составляло 5,0±1,4 л/мин., а у пациентов с острым лимфобластным лейкозом – 4,8±1,7 л/мин; ($p=0,63$), показатели УО соответственно составили 62,7±18,2 мл и 58,21±17,7 мл ($p=0,17$) (табл.). При анализе значений сердечного индекса (СИ), установлено, что данный показатель соответствовал нормальным показателям и был в пределах 25–75 центиля, соответствующих возрасту и полу у всех пациентов и здоровых детей. Таким образом, систолическая функция у больных детей на разных этапах полихимиотерапии не изменялась.

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, но не достигал величин менее 1 (табл.), в связи с чем при проведении ДэхоКГ были использованы дополнительные эхопараметры, характеризующие диастолическую функцию миокарда левого желудочка, такие как индекс жесткости миокарда и предложенный нами [14] показатель В(Е-Еа). В группе здоровых детей среднее значение индекса жесткости миокарда составило 0,52±0,07, в то время как у детей третей группы с ОЛЛ данный показатель был больше и составил 0,72±0,07 ($p<0,05$) (табл.). Однако у пациентов первой и второй групп данный эхокардиографический параметр не отличался от такового у детей контрольной группы.

При анализе изменений показателя $B_{(E-Ea)}$ в группах обследуемых детей на разных этапах полихимиотерапии выявлено, что среднее значение $B_{(E-Ea)}$ у детей в контрольной группе составило 18,6±2,4 мс, у детей первой группы – 18,7±2,1 мс, второй группы – 27,8±3,3 мс, а у больных третьей группы – 34,8±4,2 мс. Статистически значимые различия между группой здоровых детей и первой группой отсутствовали ($p>0,05$). Наблюдается различие показателей в этих группах с группой детей после индукции ремиссии и у пациентов после проведения полихимиотерапии ($p<0,001$). У большинства пациентов второй группы данный показатель был ниже оптимального положительного критерия, равного 28 мс [14].

Таким образом, установлено, что допплерографический показатель диастолической дисфункции $B_{(E-Ea)}$ намного более чувствителен в выявлении минимальных ее проявлений по сравнению с традиционным по-

казателем E/A трансмитрального кровотока и индексом жёсткости, повышался у детей после проведения основного курса ПХТ и свидетельствовал о возможном развитии ДД у данной категории пациентов.

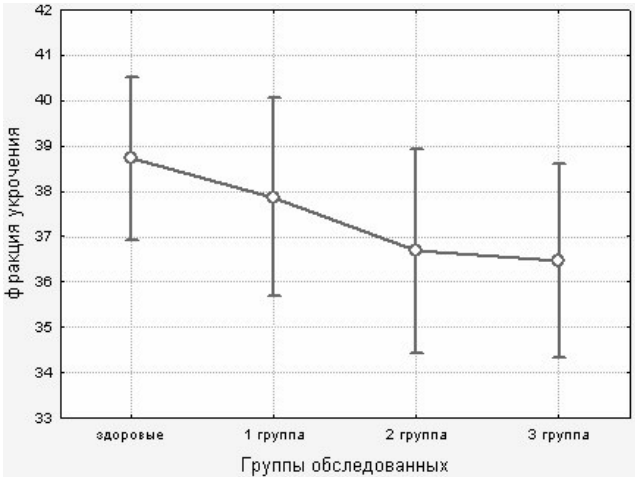

Рис. 1. Распределение значений фракции укорочения ЛЖ у здоровых детей и у пациентов с острым лимфобластным лейкозом на разных этапах полихимиотерапии

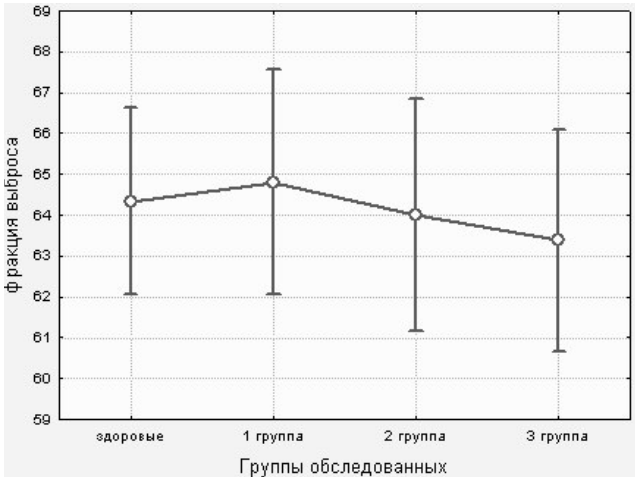

Рис. 2. Распределение значений фракции выброса ЛЖ у здоровых детей и больных острым лимфобластным лейкозом на разных этапах полихимиотерапии

Таблица

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

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

Примечание: *- $p<0,05$ по сравнению со здоровыми и больными до химиотерапии.

При анализе уровня неоптерина в сыворотке крови обследуемых детей установлено, что в контрольной группе пациентов значения данного показателя составили 3,41±0,57 нмоль/л. При этом ни у одного пациента данный показатель не превышал нормальных значений. В то же время у детей с острым лимфобластным лейкозом до проведения полихимиотерапии средние показатели в группе составили 9,88±0,92 нмоль/л, причем более чем у половины обследуемых концентрация неоптерина превышала пороговые значения, в то время как у пациентов второй группы содержание неоптерина составило 3,23±0,74 нмоль/л, и ни у одного пациента данный показатель не превысил нормальных границ. После окончания полихимиотерапии концентрация неоптерина в сыворотке крови детей составляла 2,03±0,41 нмоль/л и у всех пациентов не превышала нормальных значений.

В период разгара клинических проявлений у больных детей отмечалось повышение концентрации неоптерина во время проведения и после окончания ПХТ.

Обсуждение результатов. При анализе изучаемых показателей у пациентов с ОЛЛ в период разгара клинических проявлений установлено отсутствие изменений как систолической так и диастолической функций миокарда, однако достоверно увеличивалась концентрация неоптерина в сыворотке крови, что прежде всего может свидетельствовать о проявлении мезенхимально-воспалительных процессов в миокарде. Увеличение концентрации неоптерина, вероятнее всего, связано с повреждающим действием основного процесса и активацией апоптоза, индуцируемых цитокинами. Высокий уровень неоптерина является индикатором активности иммунопатологического процесса как одной из причин развития изменений в миокарде.

После индукционной терапии у детей с ОЛЛ отмечалась нормализация концентрации неоптерина, однако в части случаев появлялись начальные признаки ДД в виде повышения показателя $B_{(E-Ea)}$. У детей третьей группы отмечалось более частое развитие ДД, характеризующееся даже повышением индекса жесткости, причем концентрация неоптерина у данных пациентов оставалась в нормальном диапазоне значений.

По-видимому, появление ранних признаков ДД и увеличение неоптерина являются прогностически неблагоприятными признаками развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в стадии ремиссии лейкоза, что требует постоянного мониторирования показателей, характеризующих состояние миокарда.

Следовательно, у детей с острым лимфобластным лейкозом при проведении полихимиотерапии необходимо контролировать и постоянно мониторировать показатели сердечно-сосудистой системы с целью проведения превентивных мероприятий. Выявление изменений диастолической функции миокарда позволяет отнести пациентов в группу риска по дальнейшему развитию сердечно-сосудистой патологии в ремиссии острого лимфобластного лейкоза.

Выводы

1. Концентрация неоптерина в сыворотке крови как одного из медиаторов повреждения миокарда повышается в период разгара клинических проявлений ОЛЛ у детей.

2. Индекс жесткости и временной показатель $B_{(E-Ea)}$ могут характеризовать начальные признаки диастолической дисфункции миокарда, являясь ранними критериями ее развития.

3. Появление ранних критериев диастолической дисфункции является прогностически неблагоприятным признаком в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в стадии ремиссии лейкоза.

Литература

1. 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.
2. Динова, Е. А. Дифференциальная диагностика лимфоаденопатий в практике врача / Е. А. Динова, А. Ю. Щербина, А. Г. Румянцев // Трудный пациент. – 2007. – № 2. – С. 15–16.
3. 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.
4. Королева, О. С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О. С. Королева, Д. А. Затейщиков // Фарматека. – 2007. – № 8–9. – С. 30–36.
5. Миронов, С. А. Сравнительная оценка методов функциональной диагностики в выявлении различных типов диастолической дисфункции / С. А. Миронов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5. – № 2. – С. 207–211.
6. 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.
7. Оганов, Р. Г. Болезни сердца / Р. Г. Оганов, И. Г. Фомина. – М. : Литтера, 2006. – 1344 с.
8. Орлова, О. В. Неоптерин у больных сердечной недостаточностью и реципиентов сердца / О. В. Орлова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2010. – № 1. – С. 48–53.
9. Орлова, О. В. Диагностическое значение неоптерина при инфицировании вирусами пациентов с пересаженным сердцем / О. В. Орлова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 2. – С. 10–12.
10. Павлов, А. Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо / А. Д. Павлов, Е. Ф. Морщакова, А. Г. Румянцев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 304 с.
11. Ринчинов, З. Ц. Закономерности изменений уровня неоптерина и некоторых показателей иммунитета у пациентов со злокачественными опухолями: автореф. дисс. … канд. мед. наук / З. Ц. Ринчинов. – Чита, 2007. – 22 с.
12. Румянцев, А. Г. Основные достижения клинической онкологии в 2007 г. / А. Г. Румянцев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008. – Т. 7. – № 4. – С. 7–10.
13. Румянцев, А. Г. Достижения и перспективы развития детской гематологии / А. Г. Румянцев, А. А. Масчан, Е. В. Самочатова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2008. – Т. 83. – № 5. – С. 49–53.
14. Сависько, А. А. Разработка новой допплерографической 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.
15. Тарасевич, Р. А. Проблема антрациклиновой кардиотоксичности противоопухолевой терапии в детском возрасте / Р. А. Тарасевич, И. В. Бегун // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2005. – Т. 4. – № 1. – С. 58–64.
16. Харламова, Л. В. Диагностическое и прогностическое значение неоптерина у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. … канд. мед. наук / Л. В. Харламова. – М., 2008. – 21 с.
17. Хышиктуев, Б. С. Некоторые закономерности изменения уровня неоптерина у пациентов со злокачественными опухолями / Б. С. Хышиктуев, З. Ц. Ринчинов, П. Б. Цыдендамбаев [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2008. – № 2. – С. 11–14.
18. Marston, E. Stratification of pediatric ALL by in vitro cellular responses to DNA double-strand breaks provides insight into the molecular mechanisms underlying clinical response / E. Marston, V. Weston, J. Jesson [et al.] // Blood. – 2009. – Vol.113, № 1. – P. 117–126.
19. Melichar, B. Urinary neopterin in patients with advanced colorectal carcinoma / B. Melichar // Int. J. Biol. Markers. – 2006. – Vol.21, № 3. – P. 190–198.
20. Stanulla, M. Bridging the gap between the north and south of the world: the case of treatment response in childhood acute lymphoblastic leukemia / M. Stanulla, A. Schrauder // Haematologica. – 2009. – Vol. 94, № 6. – P. 748–752.

РОЛЬ НЕОПТЕРИНА В ФОРМИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Е. Д. ТЕПЛЯКОВА, А. А. САВИСЬКО, А. В. ШЕСТОПАЛОВ, С. П. ПАРМОН, Н. Ю. НЕЛАСОВ, Н. Е. ТАРАСОВА, К. С. АСЛАНЯН

Целью настоящего исследования явилось изучение изменения диастолической функции миокарда и уровня неоптерина в сыворотке крови на разных этапах полихимиотерапии у детей с острыми лимфобластными лейкозами. Обследовано 140 больных с острым лимфобластным лейкозом в возрасте от 2 до 15 лет. В период разгара клинических проявлений установлено отсутствие изменений как систолической, так и диастолической функций миокарда. Вместе с тем достоверно увеличивалась концентрация неоптерина в сыворотке крови. При анализе изменений изучаемых показателей в группах пациентов после индукции ремиссии и завершения химиотерапии обнаружено появление диастолической дисфункции миокарда, однако концентрация неоптерина оставалась в нормальном диапазоне значений. Раннее выявление и активное лечение нарушений диастолической функции миокарда левого желудочка позволит снизить процент осложнений после проведения полихимиотерапии.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, кардиотоксичность, диастолическая дисфункция, неоптерин

ROLE OF NEOPTERIN IN THE FORMATION OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS AMONG CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

TEPLYAKOVA E. D., SAVISKO A. A., SHESTOPALOV A. V., PARMON S. P., NELASSOV N. YU., TARASSOVA N. E., ASLANYAN K. S.

The purpose of this study was to examine changes in myocardial diastolic function and levels of neopterin in serum at different stages of polychemotherapy among children with acute lymphoblastic leukemia. We have examined 140 patients aged from 2 to 15 with acute lymphoblastic leukemia. When performing a complex transthoracic Doppler echocardiography during the height of clinical manifestations it was established that changes in both systolic and diastolic functions of the myocardium were not observed among patients. At the same time the concentration of neopterin in blood serum grew significantly. While analyzing the changes of the studied indices the appearance of a diastolic dysfunction of the myocardium was found in the 2nd and 3rd groups of patients. However, the concentration of neopterin in the given children remained within the normal range. Early detection of the disturbances in the diastolic function of the left ventricle myocardium allows to prescribe the cardiotropic therapy in due time and to lower the percentage of the complications after polychemotherapy.

Key words: children, acute leukemia, cardiotoxicity, diastolic dysfunction, neopterin