

## ЗНАЧЕНИЕ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

<sup>1</sup>Кафедра поликлинической педиатрии

и <sup>2</sup>кафедра общей и клинической биохимии № 2 ГБОУ ВПО

«Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ»,  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: elenatepl@rambler.ru, тел. 8-918-555-2019

Одним из серьезных неблагоприятных действий полихимиотерапии у детей с острыми лейкозами является формирование сердечно-сосудистых осложнений. Они возникают на разных этапах терапии. Биологические маркеры широко используются для диагностики повреждения структуры и функции миокарда, а также для оценки прогноза заболевания и развития осложнений. Особое внимание уделяется изучению роли интерлейкин-6 и неоптерина в формировании дисфункции миокарда. В результате исследования выявлено, что у пациентов с острым лимфобластным лейкозом имеется взаимосвязь между развитием эпизодов инфекционных осложнений и уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Установлена возможность с помощью определения уровня мозгового натрийуретического пептида у детей с острым лимфобластным лейкозом выявить минимальные нарушения миокарда левого желудочка.

**Ключевые слова:** дети, острый лимфобластный лейкоз, мозговой натрийуретический пептид, неоптерин, интерлейкин-6.

**E. D. TEPLJAKOVA<sup>1</sup>, A. V. SHESTOPALOV<sup>2</sup>, N. E. TARASOVA<sup>1</sup>, A. A. SAVISKO<sup>1</sup>**

### THE VALUE OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AND INFLAMMATORY MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

<sup>1</sup>Department of polyclinic pediatrics and

<sup>2</sup>department of general and clinical biochemistry № 2,

Rostov state medical university,

Russia, 344022, Rostov-on-Don, the lane Nakhichevanskii, 29. E-mail: elenatepl@rambler.ru, tel. 8-918-555-2019

The development of cardiovascular complications is one of the serious negative consequences of polychemotherapy of children with acute leukemia. They occur at different stages of therapy. 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. Particular attention is paid to the study of the role of interleukin-6 and neopterin in the development of myocardial dysfunction. In the result of the research it was found out that patients with acute lymphoblastic leukemia have the correlation between the development of infectious complications and the level of proinflammatory cytokines in serum. The task in view to analyses, whether definition of level the brain natriuretic peptid was possible with the help at children with acute lymphoblastic leucosis to tap the minimum disturbances of a myocardium of a left ventricle.

**Key words:** children, acute lymphoblastic leukemia, brain natriuretic peptid, neopterin, interleukin-6.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является наиболее распространенным злокачественным заболеванием у детей и составляет практически 1/3 всех пациентов с онкологической патологией в данном возрастном периоде. Ежегодная заболеваемость ОЛЛ регистрируется на уровне 9–10 случаев на 100 000 детского населения [16]. При этом одним из достижений медицины XX столетия являются разработка и внедрение схем химиотерапевтического лечения ОЛЛ у детей, позволяющих достичь 5-летней бессобытийной выживаемости до 80% [6, 7]. В связи с этим все более актуальными становятся вопросы уменьшения осложнений при проведении терапии у детей со злокачественными заболеваниями крови [2, 4, 14]. Одной из приоритетных является проблема снижения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [17, 18]. Причем чаще всего данные побочные явления возникают, когда ПХТ уже закончена и пациент наблюдается педиатром, а не гематологом. Вклад в развитие кардиальных ослож-

нений, по-видимому, вносят сочетания целого ряда причин: эндогенной опухолевой интоксикации, анемии, инфекционных осложнений, действия комбинации химиотерапевтических препаратов, побочного действия 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.

В настоящее время биологические маркеры широко используются в кардиологии для диагностики повреждения структуры и функции миокарда, а также для оценки прогноза заболевания и возможного развития осложнений. Формирование и прогрессирование поражения миокарда связаны со многими патофизиологическими механизмами, среди которых в последние годы особое внимание уделяется изучению роли «провоспалительных» цитокинов и медиаторов [8, 9, 10], в том числе интерлейкина-6 (ИЛ-6) и неоптерина. Поэтому

определение их в качестве маркеров сердечно-сосудистых осложнений требует детального изучения. Одним из наиболее ранних и чувствительных маркеров сердечной недостаточности является мозговой натрий-уретический пептид BNP. Повышение концентрации его предшественника NT-proBNP в плазме периферической крови – один из наиболее постоянных и ранних признаков формирования сердечной недостаточности [1]. Однако исследование его диагностической значимости у детей фрагментарно [3, 13], а у пациентов с ОЛЛ отсутствует. В то же время более чем у половины детей с онкологическими заболеваниями развиваются инфекционные осложнения в процессе терапии и, соответственно, становятся основной составляющей интеркуррентной заболеваемости пациентов [13, 14]. Данные осложнения также могут привести к гиперэкспрессии ИЛ-6 и неоптерина.

Таким образом, выявление взаимосвязи и диагностической значимости между маркерами воспаления и кардиальными осложнениями у детей с ОЛЛ на разных этапах полихимиотерапии (ПХТ) является актуальным, что и послужило целью данного исследования.

### Материалы 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). 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.

Пациенты получали ПХТ по протоколам ALL-MB-2002, 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 рисков 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, сопоставимых с больными ОЛЛ по возрасту, полу. Медиана возраста составила 6,0 года.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях.

Определение содержания интерлейкина-6, неоптерина и NT-proBNP в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом с помощью тест-систем «Интерлейкин-6-ИФА-Бест» (Россия), «IBL», «Биохиммак» (Германия) и «BIOMEDICA» (США) соответственно.

Математическая обработка данных проведена с использованием пакетов прикладных программ «Statistica 8.0» («StatSoft», США). Все величины представлены как средние величины  $\pm$  ошибки средней арифметической ( $M \pm m$ ). Достоверными полученные данные считали в случае  $p < 0,05$ .

### Результаты исследований

Инфекционные осложнения были зарегистрированы у 43 (91,4%) детей с ОЛЛ до начала полихимиотерапии и проявлялись вирусными, бактериальными и грибковыми заболеваниями. При этом более чем у половины детей имелась комбинированная инфекционная патология. У пациентов после проведения индукции ремиссии зарегистрировано 14 эпизодов инфекционных интеркуррентных заболеваний, а в группе детей после проведения основной ПХТ инфекционные осложнения регистрировались значительно реже – у 7 человек, что составило соответственно 30,4% и 14,9%. В таблице 1 представлен анализ сопутствующих заболеваний, развившихся на фоне ОЛЛ у детей на разных этапах полихимиотерапии.

При анализе данных, представленных в таблице 1, следует, что чаще всего у пациентов с ОЛЛ на разных этапах ПХТ регистрировались заболевания верхних и нижних дыхательных путей. При этом у детей после окончания основного курса ПХТ инфекционные эпизоды значительно уменьшались.

При анализе клинических проявлений сердечно-сосудистых осложнений установлено, что они регистрировались у 100% обследуемых детей с ОЛЛ на разных этапах интенсивной ПХТ. Частота встречаемости изменений при проведении ЭКГ представлена в таблице 2. Причем анализ данных, представленных в таблице 2,

Таблица 1

### Заболевания, возникшие на разных этапах лечения ОЛЛ у детей

| Заболевания  | До химиотерапии | После проведения индукции ремиссии | После проведения химиотерапии |
|--------------|-----------------|------------------------------------|-------------------------------|
|              | N=47            | N=46                               | N=47                          |
| Пневмонии    | 5 (10,6%)       | -                                  | -                             |
| Риносинуситы | 30 (63,8%)      | 12 (26,1%)                         | 4 (8,5%)                      |
| Бронхит      | 22 (46,8%)      | 5 (10,9%)                          | 3 (6,4%)                      |
| Стоматит     | 16 (34%)        | 13 (28,3%)                         | 11 (23,4%)                    |
| Бурсит       | 1 (2,1%)        | 1 (2,2%)                           | -                             |
| Панариции    | 4 (8,5%)        | 5 (10,9%)                          | 4 (8,5%)                      |

**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                   | -                   |

установил, что у пациентов с ОЛЛ на всех этапах терапии изменения при регистрации ЭКГ выявлялись значительно чаще, чем у детей контрольной группы. Более чем у половины детей с ОЛЛ регистрировались бради-, тахикардии, изменения зубца Т, у четверти пациентов появлялись различные варианты блокад ножек пучка Гиса. Изменения у детей второй и третьей групп регистрировались чаще, чем у пациентов до начала ПХТ.

Содержание маркеров повреждения в сыворотке крови пациентов с ОЛЛ и здоровых обследуемых представлено в таблице 3.

При анализе данных, представленных в таблице 3, следует, что наибольшая концентрация ИЛ-6 определялась в период разгара клинических проявлений у детей с ОЛЛ. В дальнейшем во время проведения ПХТ концентрация ИЛ-6 значительно уменьшалась.

При анализе уровня неоптерина в сыворотке крови обследуемых установлено, что у детей с острым лимфобластным лейкозом до проведения полихимиотерапии средние показатели в группе составили  $9,88 \pm 0,92$  нмоль/л. Причем более чем у половины обследуемых концентра-

ция неоптерина превышала пороговые значения. В то время как у пациентов второй группы содержание неоптерина составило  $3,23 \pm 0,74$  нмоль/л, и ни у одного пациента данный показатель не превышал нормальных границ. В дальнейшем, после окончания ПХТ, концентрация неоптерина в сыворотке крови детей составляла  $2,03 \pm 0,41$  нмоль/л, причем также у всех пациентов концентрация неоптерина не только не превышала нормальных значений, но и была достоверно ниже значений детей контрольной группы.

Таким образом, установлено, что у детей с ОЛЛ в период разгара клинических проявлений отмечалось повышение концентраций как ИЛ-6, так и неоптерина, и по сравнению с контрольной группой данное повышение было статистически значимым. В то же время у пациентов с ОЛЛ после проведения индукционной ПХТ и окончания проведения ПХТ концентрация данных факторов не превышала нормальных пороговых значений ни у одного из обследуемых. У всех пациентов с ОЛЛ в процессе ПХТ концентрация NT-proBNP увеличивалась. При этом различия были достоверны во всех группах обследуемых ( $p < 0,05$ ). Также установлено, что

Таблица 3

**Содержание ИЛ-6, неоптерина и NT-pro BNP в сыворотке крови у здоровых детей и пациентов с острым лимфобластным лейкозом на разных этапах полихимиотерапии ( $M \pm m$ )**

| Показатели         | Здоровые         | До химиотерапии              | После проведения индукции ремиссии | После проведения химиотерапии |
|--------------------|------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
|                    | N=65             | N=47                         | N=46                               | N=47                          |
| ИЛ-6, пг/мл        | $11,54 \pm 1,36$ | $16,2 \pm 1,08^*, ***, ****$ | $8,8 \pm 0,39^{**}$                | $1,41 \pm 0,42^*, **$         |
| Неоптерин, нмоль/л | $3,41 \pm 0,57$  | $9,88 \pm 0,92^*, ***, ****$ | $3,23 \pm 0,74^{**}$               | $2,03 \pm 0,41^{**}$          |
| 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:** \* – 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 с третьей группой ( $p < 0,05$ ).

концентрация данного пептида достоверно увеличивалась у детей после окончания основного курса ПХТ по сравнению с пациентами первой и второй групп.

### Обсуждение результатов

У детей с ОЛЛ в дебюте заболевания до начала ПХТ отмечается высокий уровень маркеров воспаления, что сочетается с развитием инфекционных осложнений. Вероятно, маркеры воспаления отражают степень повреждения клеточных структур при прогрессировании опухолевого процесса и развивающихся инфекционных осложнениях, несмотря на иммунную скомпрометированность пациентов. Повышение содержания NT-proBNP в сыворотке крови у пациентов данной группы свидетельствует о возможном возникновении поражения сердечной мышцы и развитии сердечной недостаточности.

В дальнейшем, после проведения индукционной терапии, у детей с ОЛЛ отмечалось уменьшение выраженности воспаления, о чем свидетельствует снижение концентрации как неоптерина, так и ИЛ-6. Однако у пациентов данной группы увеличивается частота изменений на ЭКГ, свидетельствующая о развитии кардиотоксичности, вызванной, по-видимому, как сохраняющимися инфекционными осложнениями, так и проводимой терапией. При этом повышенная концентрация NT-proBNP может являться маркером поражения миокарда у пациентов данной группы. Видимо, повреждение сердечной мышцы в этот период обусловлено как сохраняющейся анемией, так и воздействием химиотерапевтических препаратов.

У пациентов третьей группы отмечалась нормализация содержания цитокинов на фоне снижения частоты развития инфекционных осложнений. При этом у большинства пациентов третьей группы регистрировались изменения на ЭКГ, характерные для токсического поражения миокарда, а концентрация NT-proBNP достоверно увеличивалась по сравнению как со здоровыми обследуемыми, так и детьми первой и второй групп, очевидно, являясь маркером сохраняющегося повреждения миокарда.

По-видимому, интерлейкин-6 и неоптерин не являются маркерами сердечно-сосудистых осложнений у детей с ОЛЛ после окончания проведения ПХТ, что является специфичным для развития сердечной недостаточности при данной патологии у детей. ИЛ-6 и неоптерин не являются дополнительными признаками развития сердечной недостаточности у детей с ОЛЛ во время и после проведения ПХТ, по-видимому, вследствие подавления иммунной системы организма. Однако инфекционные интеркуррентные заболевания могут приводить к усилению секреции цитокинов. ИЛ-6 и неоптерин могут рассматриваться как факторы, способствующие развитию повреждения миокарда, что в условиях гипоксии может приводить к появлению изменений на ЭКГ, а также влиять на сократительную способность миокарда. При этом NT-proBNP является достоверным маркером развития кардиальных осложнений у детей с ОЛЛ после окончания проведения основного интенсивного курса ПХТ. При этом увеличение плазменного пула данного кардиомаркера не расценивается как диагностический критерий органического поражения миокарда на уровне кардиомиоцита. Повышение уровня натрийуретического пептида NT proBNP, вероятно, связано с миокардиальной дисфункцией.

Следовательно, пациенты с ОЛЛ после проведения интенсивного курса ПХТ требуют дальнейшего наблюдения с целью предотвращения развития кардиальных

осложнений, в том числе застойной сердечной недостаточности.

### 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. Гершанович М. Л. Кардиотоксичность противоопухолевых антрациклиновых антибиотиков и возможности ее предупреждения кардиоксаном (дексразоксаном) в онкологической практике // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47. № 1. – С. 119–122.
3. Кутузова Л. А. Обменные характеристики и состояние миокарда у больных ювенильным ревматоидным артритом // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2 (23). – С. 21–24.
4. Маякова С. А. Острый лимфобластный лейкоз у детей // Вместе против рака. – 2006. – № 1. – С. 60–63.
5. Меньшикова Е. Б., Зенков Н. К. // Терапевтический архив. – 1991. – № 11. – С. 85.
6. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Самочатова Е. В., Чернов В. М. Достижения и перспективы развития детской гематологии // Гематология и трансфузиология. – 2008. – № 83 (5). – С. 49–53.
7. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Самочатова Е. В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. – М., 2006. – С. 105.
8. 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.
9. 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.
10. Сорока Н. Ф., Зыбалова Т. С. Роль активации цитокинов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности // Медицинские новости. – 2003. – № 1. – С. 12–15.
11. Шумаков В. И., Шевченко О. П., Орлова О. В. и др. Мозговой и предсердный натрийуретические пептиды при трансплантации аутологичных клеток костного мозга больным с сердечной недостаточностью // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2006. – № 1. – С. 41–48.
12. Щербатюк О. В., Тырсенко В. В., Белевитин А. Б. и др. Мозговой натрийуретический пептид – генетический код сердечной недостаточности // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2007. – № 1 (17). – С. 95–99.
13. Auerbach S. R., Richmond M. E., Lamour J. M. et al. BNP levels predict outcome in pediatric heart failure patients: post hoc analysis of the pediatric carvedilol trial // Circ. heart. fail. – 2010. – № 3 (5). – P. 606–611.
14. Machackova J., Barta J., Dhalla N. S. Myofibrillar remodeling in cardiac hypertrophy, heart failure and cardiomyopathie // Can. j. cardiol. – 2006. – Vol. 22. № 11. – P. 953–968.
15. Philip A. Pizzo, David G. Poplack. Principles and practice of pediatric oncology. 3th edition, lippincott. – 1997. – P. 1069–1115.
16. Ribera J. M., Oriol A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults // Hematol. oncol. clin. north. am. – 2009. – № 23 (5). – P. 1033–1042.
17. Travis L. B., Gospodarowicz M., Curtis R. E. et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease // J. natl. cancer. inst. – 2002. – Vol. 94. – P. 182–192.
18. Travis L. B., Hill D., Dore G. M. et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma // J. natl. cancer. inst. – 2005. – Vol. 97. – P. 1428–1437.

Поступила 10.10.2011