

с более высоким уровнем кровопотери послеоперационная по дренажам была менее интенсивной. В исследованных группах пациентов не было осложнений, связанных с инсультом, инфарктом и тромбоэмболией лёгочных сосудов. В ближайшем послеоперационном периоде умерла 1 пациентка от отёка мозга, связанного с интраоперационным кровоизлиянием.

ВЫВОДЫ

1. Использование ТКК при рассмотренных операциях безопасно и необходимо. Применение ТКК в профилактических дозах до хирургического разреза способствует уменьшению послеоперационных кровопотерь, которые могут существенно влиять на исход.

2. При кровопотере более 10% ОЦК необходимо применение терапевтических доз

ТКК во время операций, так как развитие гемодилюции способствует повышенной кровоточивости тканей, даже при отсутствии системной коагулопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков В.Ю., Кондратьев А.Н., Назаров Р.В., Дрягина Н.В. Коррекция системы гемостаза при удалении опухолей головного мозга // Нейрорадиол. и высок. биомед. технол. — 2010. — №4. — С. 79–83.
2. Старченко А.А. Клиническая нейрореаниматология: руководство для врачей / Под общ. ред. В.А. Хилько. 2-е изд., доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 944 с.
3. CRASH-2 trial collaborators. Effect of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and blood transfusion in trauma patients with significant hemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial // Lancet. — 2010. — Vol. 376. — P. 23–32.
4. Gibbs J.R., Corkill A.G.L. Use of an antifibrinolytic agent (tranexamic acid) in the management of ruptured intracranial aneurysms // Postgrad. Med. J. — 1971. — Vol. 47. — P. 199–200.

УДК 616.155.392.2:036.11+036.66: 616.12+008.46: 616.153.1

Т06

РАЗВИТИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ДЕТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ В ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

Елена Дмитриевна Теплякова^{1*}, Алексей Алексеевич Сависько¹,
Александр Вячеславович Шестопалов¹, Каранет Суренович Асланян²

¹Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону,

²Областная детская больница, г. Ростов-на-Дону

Реферат

Цель. Определение частоты и характера поражения миокарда у детей на фоне длительной ремиссии острого лимфобластного лейкоза, оценка значимости концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке крови.

Методы. Группу наблюдения составляли 22 ребёнка в возрасте от 7 до 17 лет, находящихся в длительной ремиссии острого лимфобластного лейкоза. Средняя продолжительность ремиссии составила 6,1±1,0 лет. Всем детям было проведено лечение по стандартной и промежуточной группам риска протокола ALL-MB-2002. В контрольную группу вошли 65 детей. Проведено клинико-инструментальное обследование, включающее электрокардиографию в 12 отведениях, а также комплексную трансторакальную доплерографическую эхокардиографию. Анализ диастолической функции миокарда проводили при оценке соотношения пиковых скоростей трансмитрального потока (E/A), индекса жёсткости миокарда и временного показателя $V_{(E-Ea)}$. Также определяли содержание N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке крови иммуноферментным методом.

Результаты. У 70% детей с острым лимфобластным лейкозом, находящихся в стадии ремиссии более 5 лет, отмечено развитие начальных признаков диастолической дисфункции миокарда, у 50% пациентов данной группы зарегистрировано достоверное увеличение концентрации маркера сердечной недостаточности — мозгового натрийуретического пептида. При этом у трети обследуемых было выявлено повышение концентрации белка, связывающего жирные кислоты, что может свидетельствовать о повреждении миокарда на клеточном уровне. Выявлены положительные корреляционные связи между показателями, характеризующими начальные проявления развивающейся диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у детей, находящихся в длительной ремиссии острого лимфобластного лейкоза, и содержанием N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Вывод. Повышение содержания указанных показателей позволяет формировать в когорте детей, находящихся в длительной ремиссии острого лимфобластного лейкоза, группы повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний с целью разработки превентивных и реабилитационных программ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, диастолическая дисфункция, мозговой натрийуретический пептид, связывающий жирные кислоты.

DEVELOPMENT OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION IN CHILDREN WHO ARE IN LONG-TERM REMISSION OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA E.D. Teplyakova¹, A.A. Savits'ko¹, A.V. Shestopalov¹, K.S. Aslanyan². ¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ²Regional Children's Hospital, Rostov-on-Don, Russia.

Aim. To determine the frequency and nature of myocardial damage in children on the background of long-term remission of acute lymphoblastic leukemia, to assess the significance of the concentration of the N-terminal precursor of the brain natriuretic peptide and of the protein that binds fatty acids in blood serum. **Methods.** The observation group included 22 children aged 7 to 17 years, who are in long-term remission of acute lymphoblastic leukemia. The average duration of the remission was 6.1 ± 1.0 years. All children were treated according to the standard and intermediate risk group protocol ALL-MB-2002. The control group included 65 children. A clinical and instrumental examination, including 12-lead electrocardiography, as well as complex transthoracic Doppler echocardiography was conducted. Analysis of the diastolic function of the myocardium was performed during assessment of the ratio of peak transmitral flow velocities (E/A), of the index of myocardial stiffness and of the time indicator B(E-Ea). The content of the N-terminal precursor of the brain natriuretic peptide and of the protein that binds fatty acids in blood serum was determined by enzyme immunoassay. **Results.** In 70% of the children with acute lymphoblastic leukemia who are in the remission stage for over 5 years, noted was the development of early signs of diastolic myocardial dysfunction, in 50% of the patients of this group reported was a significant increase in the concentration of the marker of heart failure – brain natriuretic peptide. At the same time, in a third of the examined individuals an increase in concentration of the protein that binds fatty acids was revealed, which may be indicative of myocardial damage at the cellular level. Positive correlation links between the indicators of initial manifestations of the evolving left ventricular diastolic dysfunction in children, who are in long-term remission of acute lymphoblastic leukemia, and the content of the N-terminal precursor of the brain natriuretic peptide have been revealed. **Conclusion.** The increase in the levels of the mentioned indicators makes it possible to identify high-risk groups for cardiovascular disease development among the cohort of children who are in long-term remission of acute lymphoblastic leukemia in order to develop preventive and rehabilitative programs. **Keywords:** acute lymphoblastic leukemia, children, diastolic dysfunction, brain natriuretic peptide, protein that binds fatty acids.

Заболевания сердечно-сосудистой системы представляют собой одну из актуальных проблем современной медицины, так как остаются основной причиной летальных исходов в мире. Стратегия индивидуальной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний подразумевает выявление и лечение пациентов с повышенным риском их развития.

Успехи современной онкологии, в частности при лечении детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), позволили достичь высокой 5-летней безрецидивной выживаемости (75–80%) [3]. Помимо наблюдения за данными пациентами после окончания проведённых курсов полихимиотерапии, необходимы профилактические мероприятия и лечение отдалённых патологических изменений, в том числе и со стороны сердечно-сосудистой системы. В настоящее время актуален поиск диагностических критериев и маркёров повреждения миокарда, имеющих прогностическую значимость у данного контингента больных. Сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК), служит высокоспецифичным маркёром повреждения миокарда. Определение данного показателя позволяет судить о субклиническом воспалении [2], дистрофических процессах и некрозе в миокарде. К настоящему моменту отсутствует единое мнение о частоте и характере повреждений сердца на разных этапах полихимиотерапии, а также во время постцитостатического периода у детей с гемобластозами, о методах предупреждения и коррекции ос-

ложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Цитостатики могут приводить к кардиомиопатии и нарушениям сердечного ритма, а также оказывать отсроченный эффект с развитием застойной сердечной недостаточности [5]. Повышение концентрации N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), синтезируемого в миокарде желудочков и выделяемого в кровоток в ответ на дилатацию желудочков сердца и повышенную нагрузку давлением [11, 12], – один из наиболее постоянных и ранних признаков формирования сердечной недостаточности [1, 9].

Целью настоящего исследования было определение частоты и характера поражения миокарда у детей, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ.

Группу наблюдения составляли 22 ребёнка в возрасте от 7 до 17 лет, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ (средняя продолжительность ремиссии $6,1 \pm 1,0$ лет), 10 мальчиков и 12 девочек. Средний возраст пациентов $12,45 \pm 0,67$ лет, медиана возраста 12,0 лет. Всем детям с ОЛЛ было проведено лечение по стандартной и промежуточной группам риска протокола ALL-MB-2002 в отделении онкологии и гематологии с химиотерапией. В контрольную группу вошли 65 детей первой и второй групп здоровья, сопоставимых с группой наблюдения по возрасту и полу.

Проведённое клинико-инструментальное обследование включало электрокардиографию в 12 отведениях, а также комплекс-

ную трансторакальную доплеровскую эхокардиографию с использованием сканера «Aspen» («Siemens-Acuson») с частотой 2–4 МГц. Для оценки систолической функции миокарда исследовали фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), фракции укорочения, минутный объём, ударный объём. Анализ диастолической функции проводили с помощью оценки соотношения пиковых скоростей трансмитрального потока Е/А, индекса жёсткости миокарда и временного показателя $V_{(E-Ea)}$ [6–8].

Определение содержания NT-proBNP и сБСЖК в сыворотке крови выполняли иммуноферментным методом с помощью тест-систем «BIOMEDICA» (США) и «БСЖК-ИФА-БЕСТ» (Россия). При этом средняя референтная концентрация NT-proBNP и сБСЖК составляла соответственно 4,8 пг/мл и 0,14 нг/мл.

Статистическая обработка результатов проведена с применением программного обеспечения Microsoft Office Excel и «Statistica 6.0». Результаты представлены в виде «средняя выборочная (М) ± ошибка средней величины (m)». При нормальном распределении выборки для сравнения средних величин использовали критерий Стьюдента, а при отклонении от нормального – критерий Манна-Уитни и Уилкоксона. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Различия принимали как статистически значимые при $p < 0,05$. Для изучения тесноты связи между показателями использовали корреляционно-регрессионный анализ. В зависимости от распределения выборок рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (нормальное распределение) или коэффициент Спирмена (при отлучии от нормального распределения) с последующей проверкой на достоверность связи. Функциональную связь при коэффициенте корреляции менее 0,5 расценивали как слабую, 0,5–0,7 – как умеренную, более 0,7 – как сильную.

При анализе анамнеза, жалоб, данных объективного осмотра обследуемых детей, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ, были выявлены отдельные клинические синдромы, такие как астеновегетативный, кардиальный, метеочувствительности, а также их сочетание. Эти клинические проявления регистрировали одинаково часто в группе контроля и у пациентов, перенёсших ОЛЛ: у 61 (81,8%) и 18 (93,8%) человек соответственно. Частота выявленных клинических

Таблица 1
Частота клинических синдромов у детей контрольной группы и пациентов, находящихся в длительной ремиссии острого лимфобластного лейкоза

Клинические синдромы	Группа наблюдения, n=22 Абс./ %	Контрольная группа, n=65 Абс./ %
Астеновегетативный	7/31,8	29/44,6
Кардиальный	9/40,9	12/18,5
Метеочувствительность	2/9,1	20/30,8
Сочетание синдромов	15/68,2	33/50,8

синдромов у обследуемых детей и подростков представлена в табл. 1. Кардиальный синдром, характеризующийся периодически возникающими кардиалгиями, ощущением «перебоев» в деятельности сердца, в 2 раза чаще регистрировали у пациентов, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ, в то время как повышенную метеочувствительность чаще выявляли у детей контрольной группы.

У 8 (36,3%) пациентов группы наблюдения и 23 (35,3%) обследуемых контрольной группы регистрировали неспецифические изменения на электрокардиограмме в виде синусовой аритмии, синусовой тахикардии, неполной блокады правой ножки пучка Гиса.

При оценке систолической функции миокарда ЛЖ (табл. 2) было установлено, что все исследуемые показатели находились в пределах нормальных значений (25–75-й центиль) и достоверно не различались у детей обеих групп ($p > 0,05$). При исследовании диастолической функции миокарда ЛЖ установлено, что показатель трансмитрального кровотока (Е/А) у пациентов, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ, был достоверно ниже, чем у детей контрольной группы. Однако у всех детей и подростков обеих групп данный коэффициент превышал единицу, то есть оставался нормальным. В дальнейшем при проведении доплеровской эхокардиографии были использованы дополнительные эхо-параметры, характеризующие диастолическую функцию миокарда ЛЖ, такие как индекс жёсткости миокарда и предложенный нами [3, 4, 6] новый доплерографический временной показатель $V_{(E-Ea)}$. При этом у всех детей контрольной группы индекс жёсткости и показатель $V_{(E-Ea)}$ были в преде-

Таблица 2

Показатели гемодинамики у детей контрольной группы и пациентов, находящихся в длительной ремиссии острого лимфобластного лейкоза

Показатели	Группа наблюдения, n=22	Контрольная группа, n=65
Фракция выброса, %	65,86±2,27	64,07±0,87
Фракция укорочения, %	36,57±1,67	37,03±0,63
Ударный объём, мл	56,54±3,59	47,25±5,57
Минутный объём, л/мин	4,6±0,34	3,37±0,9
Е/А	1,23±0,03*	1,85±0,01
Индекс жёсткости	0,64±0,02*	0,5±0,01
Временной показатель $V_{(E-Ea)}$, мс	43,0±2,7*	18,62±1,04

Примечание: *р <0,05 по сравнению с контрольной группой.

лах нормы, в то время как у детей группы наблюдения индекс жёсткости и показатель $V_{(E-Ea)}$ были выше нормы у 17 (77,2%) человек и 16 (72,7%) человек соответственно. Таким образом, у большинства детей, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ, в отличие от группы сравнения, несмотря на отсутствие изменённой систолической функции, были выявлены начальные признаки диастолической дисфункции миокарда.

Концентрация в сыворотке крови маркёров повреждения миокарда представлена в табл. 3. У пациентов, находящихся в

был выше нормы у 8 человек, что составило 36,3%. Однако достоверных различий между концентрацией сБСЖК в сыворотке крови детей контрольной группы и пациентов из группы наблюдения не было.

Результаты проведённого корреляционного анализа между показателями, характеризующими гемодинамику, и содержанием в сыворотке крови NT-proBNP и сБСЖК показали, что значимой корреляции между концентрацией сБСЖК и показателями систолической и диастолической функций миокарда нет. Установлены умеренные отрицательные связи между показателями, характеризующими насосную функцию миокарда, и концентрацией мозгового натрийуретического пептида, а также положительные корреляционные связи между показателями, характеризующими начальные проявления развивающейся диастолической дисфункции миокарда ЛЖ у детей, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ, и содержанием NT-proBNP.

Все дети с ОЛЛ получают в процессе лечения интенсивную программную полихимиотерапию. При этом токсическое воздействие на миокард может быть обусловлено не только комбинацией химиопрепаратов, применяемых для лечения основного заболевания, но и токсическим воздействием на сердечную мышцу препаратов сопроводительной терапии, действием гипоксии в период прогрессирования патологического процесса и вследствие анемии, перегруз-

Таблица 3

Показатели концентрации N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида и сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке крови у пациентов, находящихся в длительной ремиссии острого лимфобластного лейкоза

Показатели	Группа наблюдения, n=22	Контрольная группа, n=65
Концентрация предшественника мозгового натрийуретического пептида, пг/мл	23,83±8,82*	2,28±1,48
Концентрация сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты, нг/мл	0,151±0,025	0,099±0,014

Примечание: *р <0,05 по сравнению с контрольной группой.

длительной ремиссии ОЛЛ, концентрация NT-proBNP была достоверно выше, чем у детей контрольной группы (р <0,05). При этом данный показатель превышал референтные значения более чем у половины обследованных — 12 (54,5%) детей. Средняя концентрация сБСЖК в сыворотке крови у пациентов, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ, также превышала референтные значения, при этом данный показатель

кой железом при массивных трансфузиях эритроцитарной массы, а также инфекционными осложнениями. Медленно развивающиеся дегенеративные изменения сопровождаются повреждением миоцитов и интерстициальной ткани [4], что в первую очередь приводит к развитию диастолических нарушений миокарда, а в дальнейшем может способствовать и формированию диастолической сердечной недостаточности

ти [10]. При этом повышение содержания NT-pro-BNP, несмотря на отсутствие изменений систолической функции, может быть связано с развитием диастолической дисфункции миокарда. В связи с этим ранняя нейрогормональная коррекция, может, по-видимому, предупреждать появление признаков хронической сердечной недостаточности. Выявленное у трети пациентов повышение концентрации сБСЖК может служить признаком повышенного риска кардиальных осложнений у этой когорты пациентов. Проявления диастолической дисфункции миокарда сопровождаются повышением концентрации в сыворотке крови NT-pro-BNP, что может быть предиктором развития недостаточности кровообращения у этих пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Детям, находящимся в длительной ремиссии ОЛЛ после проведения протокольного лечения, необходимо не только контролировать функции миокарда при помощи электрокардиографии и доплеровской эхокардиографии, но также мониторировать содержание в сыворотке крови маркеров повреждения миокарда и сердечной недостаточности — сБСЖК и NT-pro-BNP.

2. Пациенты с неблагоприятным прогнозом развития сердечно-сосудистых осложнений должны быть выделены в группу повышенного риска для проведения превентивных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Д.А. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности: оценка прогноза и эффективности лечения // Лабор. мед. — 2003. — №6. — С. 42–47.
2. Дедкова А.А., Суслова Т.Е., Кологривова И.В. и др. Факторы воспаления и маркёры повреждения миокарда при фибрилляции предсердий // Вестн. аритмолог. — 2010. — №60. — С. 49–53.
3. Карачунский А.И., Румянцев Ю.В., Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: критическое использование мирового опыта в России // Вопросы гематол., онкол. и иммунопатол. в педиатр. — 2011. — Т. 10, №2. — С. 15–31.
4. Мазур Н.А. Диастолическая дисфункция миокарда. — М.: Dr. Reddy's, 2001. — 72 с.
5. Румянцев А.Г. Основные достижения клинической онкологии в 2007 г. // Вopr. гематол. онкол. и иммунопатол. в педиатр. — 2008. — Т. 7, №44. — С. 7–10.
6. Сависько А.А., Неласов Н.Ю., Теплякова Е.Д. и др. Применение нового доплерографического временного показателя для выявления начальных проявлений диастолической дисфункции левого желудочка у детей с острым лимфобластным лейкозом // Онкогематология. — 2011. — №2. — С. 50.
7. 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 // Кубан. науч. мед. вестн. — 2011. — №2. — С. 140–145.
8. Теплякова Е.Д., Тарасова Н.Е., Пармон С.П. и др. Оценка диастолической функции миокарда и кислородтранспортной функции крови у детей с острыми лимфобластными лейкозами на этапах проведения полихимиотерапии // Вестн. Волгоград. гос. мед. универ. — 2011. — №3. — С. 66–69.
9. Щербатюк О.В., Тырсенко В.В., Белевитин А.Б. и др. Мозговой натрийуретический пептид — генетический код сердечной недостаточности // Вестн. рос. военно-мед. академ. — 2007. — №1. — С. 95–99.
10. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects // Cardiovasc. Ultrasound. — 2005. — Vol. 3. — P. 9.
11. Moe G.W. B-type natriuretic peptide in heart failure // Curr. Opin. Cardiol. — 2006. — Vol. 21, N 3. — P. 208–214.
12. Weber M., Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine // Heart. — 2006. — Vol. 92. — P. 843–849.