



УДК: 616.155.392.2-036.11-06-08-053.2

Сависько А.А.¹, Шестопапов А.В.¹, Теплякова Е.Д.¹, Асланян К.С.²,
Тарасова Н.Е.¹, Пармон С.П.³

РАЗВИТИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ЭТАПАХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

¹Ростовский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической педиатрии
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: elenatepl@rambler.ru

²ГУЗ Областная детская больница г. Ростова-на-Дону
Россия, 344015 г. Ростов-на-Дону, ул. 339 Стрелковой дивизии, 14

³МЛПУЗ "Консультативно-диагностический центр"
г. Ростов-на-Дону, пр. Ворошиловский, 61

Одним из побочных действий полихимиотерапии является развитие прогрессирующей дисфункции миокарда. Изменения показателей диастолического наполнения левого желудочка считают наиболее ранними маркерами, предшествующими развернутой клинической картине сердечной недостаточности.

Целью исследования явилась оценка диастолической функции миокарда левого желудочка и изучение состояния системы свободно-радикального окисления у детей с острыми лейкозами на этапах проведения полихимиотерапии.

Материалы и методы: обследовано 54 больных с острым лимфобластным лейкозом в возрасте от 3 до 17 лет.

Результаты: при выполнении комплексной трансторакальной доплерографической эхокардиографии обнаружено появление диастолической дисфункции уже в момент выявления заболевания, и её прогрессирование после проведённой полихимиотерапии. Развитию кардиальных осложнений сопутствовали увеличение генерации активных форм кислорода, накопление окисленных липопротеидов, что позволяет предполагать свободно-радикальную природу поражения миокарда.

Выводы: раннее выявление нарушений диастолической функции миокарда левого желудочка позволит своевременно назначать кардиотрофную терапию и снизить процент осложнений после проведения полихимиотерапии.

Ключевые слова: дети, острый лейкоз, кардиотоксичность, диастолическая дисфункция.

Savisko A.A.¹, Shestopalov A.V.¹, Tepljakova E.D.¹, Aslanyan K.S.²,
Tarasova N.E.¹, Parmon S.P.³

DEVELOPMENT DIASTOLIC DYSFUNCTION MYOCARDIUM IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AT THE STAGES OF THE POLYCHEMOTHERAPY

¹Rostov State Medical University, Department of polyclinic's pediatrics.
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: elenatepl@rambler.ru

²State Health Care Institution «Regional Children's Hospital»
14 339 Infantry Division st., Rostov-on-Don, 344015, Russia

³Medical Diagnostic Center
61 Voroshilovskiy pr., Rostov-on-Don

The development of progressive myocardial dysfunction is one of the side effects of polychemotherapy. Changes in diastolic filling of the left ventricular is the earliest marker that precedes the full-scaled clinical picture of heart failure.

Purpose: Assessment of left ventricle's diastolic function and the study of the state of lipid peroxidation processes in children with acute leukemia at the stages of polychemotherapy.

Materials and Methods: We have examined 54 patients with acute lymphoblastic leukemia at the age ranging from 3 to 17 years old.

Results: Complex transthoracic Doppler echocardiography shows the occurrence of diastolic dysfunction at the time when the disease is diagnosed and its progression after the end of polychemotherapy. The development of cardiac complications is accompanied by an increase in the generation of reactive oxygen species, accumulation of oxydated lipoproteins, which suggests the free-radical genesis of myocardial damage.

Summary: Early detection of disorder of diastolic function of the left ventricle may allow to appoint cardiotropic therapy on the initial stage and decrease the rate of complications of polychemotherapy.

Keywords: children, acute leukemia, cardiotoxicity, diastolic dysfunction.



Введение

Прогноз онкогематологических заболеваний детского возраста перестал быть абсолютно фатальным. Это стало возможным благодаря совместным усилиям европейских и американских ученых по внедрению интенсивных программ полихимиотерапии и сопроводительной терапии. Главной задачей является излечение пациента и повышение качества жизни при минимуме побочных эффектов, связанных с лечением. В настоящее время одной из актуальных проблем является разработка новых схем лечения и использование селективных препаратов, направленных на уменьшение токсического влияния химиотерапии, снижение количества осложнений.

Одним из побочных действий полихимиотерапии является развитие кардиопатии, приводящей к прогрессирующей дисфункции миокарда. Выделяют острую, подострую, хроническую и позднюю хроническую кардиотоксичность [1]. Острые кардиотоксические эффекты развиваются во время или непосредственно после внутривенного введения цитостатика и проявляются вазодилатацией, гипотензией и разнообразными нарушениями сердечного ритма [2]. Подострая кардиотоксичность характеризуется развитием мио- и перикардитов, возникающих на начальных этапах терапии [1]. Хронические повреждения сердца являются наиболее частыми, возникают на более поздних этапах лечения и выражаются нарушениями систолической и диастолической функций левого желудочка, дилатацией полостей сердца, различными электрографическими изменениями. Вклад в поражение сердечной мышцы, вероятно, вносит как опухолевый процесс, так и проводимая терапия.

Доказано, что при постепенном нарушении энергообразования расслабление изолированного сердца изменяется раньше, чем снижаются показатели систолической функции [3]. Именно поэтому изменения показателей диастолического наполнения ЛЖ считают наиболее ранними маркерами заболевания, предшествующими развернутой клинической картине [4]. Своевременная диагностика появляющейся минимальной дисфункции левого желудочка дает возможность своевременно начать активную терапию и предупредить появление угрожающих жизни осложнений.

В основе токсичности большинства химиопрепаратов признана индукция образования активных форм кислорода. В то же время отсутствуют сведения о взаимосвязи активации перекисного окисления липидов и развития диастолической дисфункции миокарда.

Целью настоящего исследования явилась оценка диастолической функции миокарда левого желудочка и изучение состояния системы свободно-радикального окисления у детей с острыми лейкозами на этапах проведения полихимиотерапии.

Материалы и методы

Исследовано 54 больных (33 мальчика и 21 девочка) с острым лимфобластным лейкозом, находящихся на лечении в детском отделении клиники Ростовского государственного медицинского университета и в гемато-

логическом отделении ГУЗ Областная детская больница г. Ростова-на-Дону. Средний возраст больных составил $8,47 \pm 0,66$ лет. Пациенты получали полихимиотерапию по протоколам ALL-MB-2002, ALL-MB-2008. Каждая клиническая группа исследовалась в установленные сроки: до начала полихимиотерапии, после индукции ремиссии и после окончания интенсивной полихимиотерапии. Группу контроля составили 32 практически здоровых ребенка, сопоставимых по возрасту и полу с основной клинической группой.

Проведено клинико-инструментальное обследование пациентов. Всем больным выполнена комплексная трансторакальная доплерографическая эхокардиография (ДэхоКГ) с использованием сканера Aspen (Siemens-Acuson), 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 [5]. При проведении комплексной трансторакальной доплерографической эхокардиографии (ДэхоКГ) определялись все стандартные показатели, а также ряд новых эхопараметров/индексов, предложенных в последнее время для углубленного изучения систолической и 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 податливости (АТЕ/DT 1/2) и индекс жесткости миокарда (1/индекс податливости) [6].

Определение интенсивности спонтанной хемилюминесценции плазмы крови проводили методом, основанным на регистрации сверхслабого свечения тканей. Светосумму спонтанной хемилюминесценции регистрировали в течение 500 с, используя медицинский хемилюминометр ХЛМЦ-01 («Свет», Россия). Расчет светосуммы спонтанной хемилюминесценции осуществляли с учетом фонового свечения и выражали в условных единицах. Определение окисленных липопротеинов (ЛП) сыворотки крови осуществляли по методу Yagi K. Резистентность β -ЛП к окислению оценивали методом Рагино Ю.И. и Душкина М.И. (1998) [7].

Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической статистики после проверки нормального характера распределения.

Результаты

Наши исследования показали, что традиционный подход с определением показателя трансмитрального кровотока (общепринятый оптимальный положительный критерий $E/A < 1,0$) для выявления кардиальных осложнений характеризуется крайне низкой диагностической значимостью у детей с острыми лейкозами, находящихся на разных этапах полихимиотерапии и при его использовании не удалось выявить нарушение диастолической функции левого желудочка ни в одном из случаев. Тем не менее показатель Е/А снижался по сравнению с группой контроля, но не достигал отрицательных величин. Поэтому нами были использованы дополнительные эхопараметры, характеризующие диастолическую функцию



миокарда левого желудочка, такие как индекс податливости миокарда и индекс жесткости миокарда. Эхокардиографическая картина диастолической функции миокарда на разных этапах полихимиотерапии не была одинакова.

При оценке диастолической функции миокарда до начала полихимиотерапии соотношение пиковых скоростей трансмитрального потока Е/А снижено на 18% ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой. Обнаружено снижение индекса податливости миокарда на 6,9% и повышение индекса жесткости миокарда на 8,3%. Хемилюминесцентный анализ показал, что до начала терапии наблюдается увеличение быстрой вспышки на 19,7% ($p<0,05$) и светосуммы на 24% ($p<0,05$), что свидетельствует о накоплении гидроперекисей липидов. Статистически значимых изменений в содержании окисленных липопротеидов по сравнению с контрольной группой не выявлено. Эти изменения можно расценить как начальные признаки диастолической дисфункции и окислительного стресса на фоне опухолевого процесса.

После проведения индукции ремиссии соотношение пиковых скоростей трансмитрального потока Е/А составила $1,79\pm 0,08$, что практически не отличалось от этого показателя у здоровых детей ($1,78\pm 0,07$). Это может объясняться коррекцией анемии путем гемотрансфузий, проведением мощной дезинтоксикационной терапии. Однако при анализе дополнительных показателей диастолической функции миокарда левого желудочка выявлено дальнейшее снижение индекса податливости миокарда на 15,9% ($p<0,05$) и рост индекса жесткости миокарда на 16,7% ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой. При анализе хемилюминесценции плазмы отмечается повышение тангенса угла альфа на 28% ($p<0,05$) и светосуммы на 10,8% на фоне снижения показателей спонтанной и индуцированной окисленности липопротеидов на 26,9% ($p<0,05$) и 28,6% ($p<0,05$) соответственно по сравнению с контрольной группой. Вероятно, это связано с массивной прооксидантной нагрузкой химиотерапевтическими препаратами, приводящими к значительной активации свободно-радикального окисления, что сопровождается истощением как субстратов окисления, так и неферментативных оксидантов. Несмотря на то, что протоколы МВ для лечения острых лимфобластных лейкозов известны своей низкой кардиотоксичностью по антрациклинам, изменения диастолической функции левого желудочка

у обследованных нами пациентов свидетельствуют о начальных проявлениях кардиотоксичности.

После окончания интенсивной полихимиотерапии вновь регистрируется достоверное снижение соотношения пиковых скоростей трансмитрального потока Е/А на 28,7% ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой. Также отмечается достоверное уменьшение индекса податливости миокарда на 20,8% ($p<0,05$) и увеличение индекса жесткости миокарда на 27,1% ($p<0,05$). Со стороны показателей системы свободно-радикального окисления наблюдается определенный парадокс, выражающийся в увеличении спонтанного свечения на 32,7%, светосуммы на 18,9% на фоне снижения спонтанной и индуцированной окисленности липопротеидов на 28% ($p<0,05$) и на 55,5% ($p<0,05$) соответственно, что, очевидно, обусловлено «вымыванием» гидроперекисей из липидной фазы липопротеиновых частиц в водную среду вследствие длительной активации перекисного окисления липидов. Это свидетельствует в пользу свободно-радикального генеза повышения ригидности миокарда в фазу диастолы, что является одним из характерных проявлений кардиоваскулярных нарушений у детей с острым лимфобластным лейкозом.

Выводы

1. У детей с острыми лимфобластными лейкозами развивается трудновывявляемая диастолическая дисфункция миокарда, для верификации которой требуется использование дополнительных показателей (индекса податливости и индекса жесткости миокарда).
2. Диастолическая дисфункция миокарда сопровождается развитием окислительного стресса, степень выраженности которого непосредственно связана с проявлениями диастолической дисфункции миокарда, что позволяет предположить её свободно-радикальный генез.
3. Раннее выявление субклинических проявлений дисфункции миокарда сердца на фоне активации свободно-радикального окисления позволит своевременно назначить или усилить кардиотрофную терапию, а также даст основание для дальнейшего наблюдения данной группы пациентов специалистами смежных направлений, в том числе детскими кардиологами для превентивной терапии сердечных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hartman G.N. Anthracyclines in oncology. An overview// Drugs. - 2006. - Vol. 84. - P. 1421-1427.
2. Калинкина Н.В. Патогенез антрациклиновых повреждений сердца// Журнал Академії медичних наук України. - 2005. - Т.11. - № 2. - С.238-251.
3. Байтова Г.М. Современные представления о диастолической функции сердца в норме и патологии (дисфункции) и методы ее диагностики// Весник КРСУ- 2002. - № 1. - С. 5-7.
4. Агеев Ф.Т. Эволюция представлений о диастолической функции сердца // Сердечная недостаточность. - 2000. - №1. - С.48.
5. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. - 5-е изд. Пер. с англ. под ред. В. В. Митькова. - М: Видар, 1999. - 511 с.
6. Неласов Н.Ю., Сидоров Р.В., Мохаммад Мусса. Современные подходы к оценке глобальной и регионально систолической функции миокарда левого желудочка с помощью доплерэхокардиографических показателей у больных ишемической болезнью сердца// Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. - 2008.-N 2.-С.39-41
7. Рагино Ю.Н., Душкин М.И. Резистентность к окислению гепариносажженных β -липопротеидов сыворотки крови при ишемической болезни сердца// Клини. лаб. диагностика. - 1998. - № 11. - С. 3-5.

ПОСТУПИЛА: 16.10.2010