



УДК 616.155.392-053.2

Е.Д. Теплякова, А.А. Сависько

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ В ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра поликлинической педиатрии*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: elenatepl@rambler.ru

Цель: выявление особенностей формирования центральной гемодинамики у детей, находящихся в длительной ремиссии острого лимфобластного лейкоза.

Материалы и методы: группу наблюдения составили 22 ребенка, находящиеся в длительной ремиссии острого лимфобластного лейкоза более 5 лет, ранее всем детям было проведено лечение по стандартной и промежуточной группам риска протокола ALL-MB-2002. В контрольную группу вошел 81 ребенок, относящийся к первой и второй группам здоровья. Всем детям было проведено комплексное обследование, включавшее электрокардиографию, кардиоинтервалографию, доплер-эхокардиографию.

Результаты: у детей, находящихся в длительной ремиссии острого лимфобластного лейкоза, достоверно чаще регистрируется кардиальный синдром. При этом получены достоверные отличия в частоте встречаемости нарушения процессов реполяризации у пациентов, находящихся в длительной ремиссии острого лимфобластного лейкоза. Также у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, несмотря на отсутствие измененной систолической функции, были выявлены начальные признаки диастолической дисфункции миокарда и достоверно чаще формировался гиперкинетический тип кровообращения. При оценке вегетативной функции установлено преобладание исходной симпатикотонии и асимпатикотонической вегетативной реактивности.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, длительная ремиссия, типы кровообращения.

E.D. Teplyakova, A.A. Savisko

THE PECULIARITIES OF THE CENTRAL HEMODYNAMICSFORMATION AMONG THE CHILDREN IN LONG-TERM REMISSION OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

*Rostov State Medical University,
Department of Polyclinic Pediatrics,*

29, Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: elenatepl@rambler.ru

Purpose: To identify the peculiarities of the central hemodynamics formation among the children in long-term remission of acute lymphoblastic leukemia.

Materials and Methods: The monitored group consisted of 22 children having been in long-term remission of acute lymphoblastic leukemia for more than 5 years. All the children had previously been treated according to the standard and intermediate risk groups of the ALL-MB-2002 protocol. The control group included 81 children belonging to the first and second health groups. All the children had gone through a complex medical examination including electrocardiography, cardiointervalography, Doppler echocardiography.

Results: Cardiac syndrome is significantly more frequently registered among the children in long-term remission of acute lymphoblastic leukemia. At the same time authentic differences in the incidence of repolarization violations were detected among the patients in long-term remission of acute lymphoblastic leukemia. Early signs of diastolic myocardial dysfunction were also revealed among the patients with acute lymphoblastic leukemia despite the absence of systolic function changes and hyperkinetic type of blood circulation was significantly more often formed. In assessing the vegetative function the prevalence of the original sympathicotony and asympathicotonic vegetative reactivity was established.

Keywords: children, acute lymphoblastic leukemia, a long-term remission, the types of blood circulation.



Введение

Высокая выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) диктует необходимость дальнейшего наблюдения за данными пациентами после окончания проведенных курсов полихимиотерапии (ПХТ). По результатам, представленным Желудковой О.Г., в течение ближайших лет более 1% взрослого работоспособного населения во всем мире будут составлять люди, излеченные в детстве от различных злокачественных заболеваний [1]. По данным Цейтлин Г.Я. ПХТ может приводить к инвалидизации детей и подростков, и лишь 10% из выживших пациентов, получивших специализированное лечение, признаются практически здоровыми [2]. У остальных выявляются различные по тяжести и выраженности заболевания. Длительное наблюдение за пациентом, который перенес онкологическое заболевание в детском возрасте, может позволить выявить поздние нежелательные явления, обусловленные химиотерапией. В исследовании, проведенном Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), представлены результаты, свидетельствующие о том, что у пациентов, получивших терапию по поводу лейкоза с применением лучевой терапии в детском возрасте, по прошествии нескольких лет после лечения сохраняется высокий риск развития инсульта [3]. При этом в сообщении CCSS говорится о том, что большинство пациентов, перенесших в детском возрасте онкологическое заболевание, длительное время не получают специализированную медицинскую помощь, хотя известно, что все они входят в группу риска развития отсроченных нежелательных явлений. При этом одними из наиболее часто встречаемых осложнений у пациентов, получивших лечение по поводу злокачественных новообразований в детском возрасте, являются сердечно-сосудистые заболевания. Однако только 28% пациентам была выполнена эхокардиография [3,4]. Следовательно, необходимо включать врачей первичного звена в систему оказания специализированной помощи детям, в том числе в период длительной ремиссии по окончании противоопухолевой терапии [5]. Педиатры и специалисты первичного звена должны знать о возможности развития у детей и подростков тех или иных осложнений, в том числе и возможное развитие органной токсичности. Так по данным Сабировой А.В. [6], заболевания системы кровообращения регистрируются у 35,2% детей и подростков, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ. Среди них наиболее часто встречаются признаки ЭКГ-изменений, являющиеся проявлениями миокардиодистрофии различной степени [7]. В исследовании, проведенных Сабировой А.В. [6], было установлено, что вариабельность сердечного ритма, регистрируемая у детей с ОЛЛ, находящихся в длительной ремиссии, свидетельствует о низких резервных и адаптационных возможностях организма. Другими проявлениями нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей в длительной ремиссии ОЛЛ являются астено-вегетативные проявления [2,6].

Следовательно, в связи с вышеизложенным, а также отсутствием в настоящее время единого мнения о частоте и характере повреждений сердца во время постцитостатического периода у детей с ОЛЛ, весьма актуальным является поиск новых ранних диагностических критериев изменения миокарда у данной когорты пациентов. Индивидуальная стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний подразумевает выявление и лечение

лиц с повышенным риском их развития. Таким образом, целью настоящего исследования явилось выявление особенностей формирования центральной гемодинамики у детей, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ.

Материалы и методы

Группу наблюдения составили 22 ребенка, находящиеся в длительной ремиссии ОЛЛ более 5 лет, из них 10 мальчиков и 12 девочек. Средний возраст пациентов составил $12,45 \pm 0,67$ лет, медиана возраста – 12,0. Всем детям с ОЛЛ было проведено лечение по стандартной (SRG) и промежуточной (MRG) группам риска протокола ALL-MB-2002.

В контрольную группу вошел 81 ребенок, относящийся к первой и второй группам здоровья, из них 44 мальчика (54,32%) и 37 девочек (45,68%). Средний возраст – $7,31 \pm 0,42$ лет, медиана возраста – 6,0 лет.

Всем детям было проведено комплексное обследование, включавшее электрокардиографию (ЭКГ), кардиоинтервалографию (КИГ), доплер-эхокардиографию (Дэ-хоКГ).

Результаты и обсуждение

При анализе анамнеза, жалоб, объективного осмотра детей, находившихся в длительной ремиссии ОЛЛ, были выявлены отдельные клинические синдромы, такие как астеновегетативный, кардиальный, а также их сочетания. Причем данные клинические проявления регистрировались одинаково часто как у детей и подростков из группы контроля, так и у пациентов, перенесших ОЛЛ: у 61 (75,3%) и 18 человек (93,8%) соответственно. Частота встречаемости выявленных клинических синдромов у обследованных детей и подростков представлена в табл.1 и рис.1. При анализе полученных данных было выявлено, что кардиальный синдром, характеризующийся периодически возникающими кардиалгиями, ощущением перебоев в деятельности сердца регистрировался у пациентов, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ достоверно чаще ($p < 0,05$).

Таблица 1

Частота встречаемости клинических синдромов у детей контрольной группы и пациентов, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ

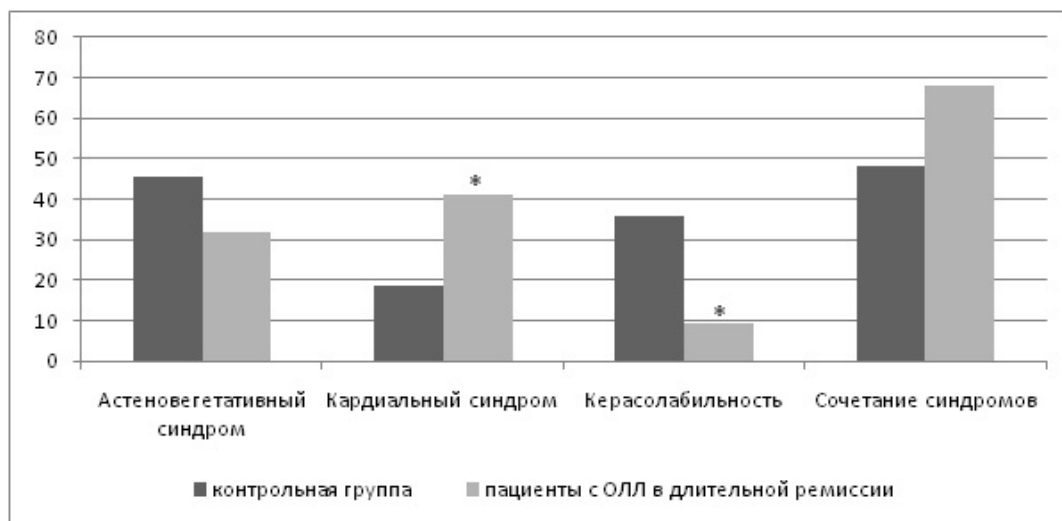
Клинические синдромы	Контрольная группа (n=81)		Группа наблюдения (n=22)	
	Абс.	%	Абс.	%
Астеновегетативный синдром	37	45,6	7	31,8
Кардиальный синдром	15	18,5	9*	40,9
Сочетание синдромов	39	48,1	15	68,2

* - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

В то же время частота встречаемости астеновегетативного синдрома была одинакова у пациентов обеих групп.



В то же время частота встречаемости астеновегетативного синдрома была одинакова у пациентов обеих групп.



* - данные являются достоверными ($p < 0,05$)

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

Таким образом, у детей, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ, имела место повышенная частота встречаемости кардиального синдрома.

При проведении ЭКГ у пациентов с ОЛЛ, находившихся в длительной ремиссии, были выявлены неспецифические изменения, характерные в том числе и для

миокардиодистрофии. При анализе изменений на ЭКГ установлено, что у 8 человек группы наблюдения (68,2%) и у 23 (28,3%) обследуемых контрольной группы соответственно регистрировались неспецифические изменения на ЭКГ в виде синусовой аритмии, синусовой тахикардии, неполной блокады правой ножки пучка Гиса.

Таблица 2.

Частота ЭКГ изменений у детей контрольной группы и пациентов с ОЛЛ, находящихся в длительной ремиссии, на этапах ПХТ

ЭКГ-изменения	Контрольная группа (n=81)		Группа наблюдения (n=22)	
	Абс.	%	Абс.	%
Изменение вольтажа QRS	-		-	
Удлинение QT	-		-	
Нарушение процессов реполяризации	14	17,28	12*	54,54
Экстрасистолия	1		-	
Синдром удлинения интервала PQ	2	2,46	-	
Номотопные нарушения автоматизма (синдром тахи-, брадиаритмии)	-		2	9,09
Блокады ножек пучка Гиса	12	14,81	2	9,09
AV блокады	-		-	

* - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

При этом получены достоверные отличия в частоте встречаемости нарушения процессов реполяризации у пациентов, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ, которые характеризовались снижением уровня сегмента ST и изменением амплитуды зубца T. При этом регистрация данных изменений в трех и более отведениях расценивалась как проявления миокардиодистрофии.

Анализ глобальной систолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) проводился по общепринятым показателям: конечный систолический и диастолический размеры ЛЖ, ударный объем, минутный объем кровообращения, сердечный индекс, фракции выброса и укорочения ЛЖ. Учитывая, что показатели ДФ – IVRT и Dt зависят от возраста, для оценки достоверности их отличий



в группу контроля были включены пациенты в возрасте от 8 до 15 лет, сопоставимые по возрасту и полу с детьми, находящимися в длительной ремиссии ОЛЛ. Из них 18 мальчиков и 15 девочек. Средний возраст пациентов составил $11,27 \pm 0,4$. Абсолютные значения изученных показателей не выходили за пределы 5 и 95 центилей региональных стандартов ДэхокГ систолических показателей и достоверно не отличались у детей обеих групп ($p > 0,05$). Данные анализа систолической функции миокарда ЛЖ представлены в табл.3. При исследовании диастолической функции миокарда ЛЖ было установлено, что показатель трансмитрального кровотока (Е/А) у пациентов, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ, был достоверно ниже, чем у детей контрольной группы ($p < 0,05$). Однако у всех детей и подростков обеих групп данный параметр регистрировался в значениях >1 , то есть оставался нормальным. В дальнейшем, при проведении ДэхокГ, нами были использованы дополнительные эхопараметры, ха-

рактеризующие диастолическую функцию (ДФ) миокарда ЛЖ. При этом показатель времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения (Dt) у пациентов, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ, был достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$). Снижение показателя Е/А и удлинение Dt могут свидетельствовать о начальных проявлениях диастолической дисфункции (ДД) миокарда ЛЖ. В то же время у всех детей контрольной группы индекс жесткости и показатель В(Е-Еа) регистрировались в пределах нормальных значений, а у детей группы наблюдения индекс жесткости и показатель В(Е-Еа) были выше нормы у 17 человек (77,2%) и 16 человек (72,7%) соответственно.

Таким образом, у подавляющего большинства детей, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ, в отличие от группы сравнения, несмотря на отсутствие измененной систолической функции, были выявлены начальные признаки ДД миокарда.

Таблица 3.

Показатели гемодинамики у детей контрольной группы и пациентов, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ ($M \pm m$)

Показатели	Группа наблюдения (n=22)	Контрольная группа (n=33)
Фракция выброса, %	$65,86 \pm 2,27$	$64,93 \pm 1,32$
Фракция укорочения, %	$36,57 \pm 1,67$	$37,45 \pm 0,87$
Ударный объем, мл	$56,54 \pm 3,59$	$55,42 \pm 3,57$
Минутный объем, л/мин	$4,6 \pm 0,34$	$3,42 \pm 0,9$
Е/А	$1,23 \pm 0,03^*$	$1,74 \pm 0,08$
Dt, мс	$126,67 \pm 4,99^*$	$107,88 \pm 1,83$
IVRT, мс	$77,62 \pm 3,15$	$72,42 \pm 2,26$
Индекс жесткости	$0,64 \pm 0,02^*$	$0,5 \pm 0,01$
Показатель В (Е-Еа)	$43,0 \pm 2,7^*$	$15,91 \pm 1,47$

* - данные являются достоверными по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Данные о сформировавшихся типах кровообращения у пациентов с ОЛЛ, находившихся в длительной ремиссии, и детей контрольной группы представлены в табл. 4.

Таблица 4

Частота встречаемости разных вариантов кровообращений у детей контрольной группы и детей, находящихся в длительной ремиссии с ОЛЛ

Тип гемодинамики	Детис ОЛЛ, находившиеся в длительной ремиссии (n = 22)		Контрольная группа (n = 81)	
	Абс.	%	Абс.	%
Гиперкинетический	15**	68,2	20	24,7
Эукинетический	4*	18,2	34	42,0
Гипокинетический	3	13,6	27	33,3

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой



В отличие от детей контрольной группы, у которых все типы гемодинамики регистрировались практически с одинаковой частотой с незначительным преобладанием эукинетического варианта кровообращения, у 15 детей с ОЛЛ (68,2%), находившихся в длительной ремиссии, определялся гиперкинетический тип гемодинамики ($p < 0,001$), а эукинетический и гипокINETический типы регистрировались значительно реже – у 4 (18,2%) и 3 (13,6%) детей соответственно. По мнению ряда исследователей [8,9],

изучавших типы кровообращения у практически здоровых людей, при гиперкинетическом типе гемодинамики сердце работает в самом не экономичном режиме, диапазон компенсаторных возможностей ограничен, у данной категории лиц также выявляется высокая активность симпатико-адреналовой системы. С другой стороны лица с гиперкинетическим типом кровообращения обладают наименьшей устойчивостью к воздействию комплекса неблагоприятных факторов окружающей среды [8].

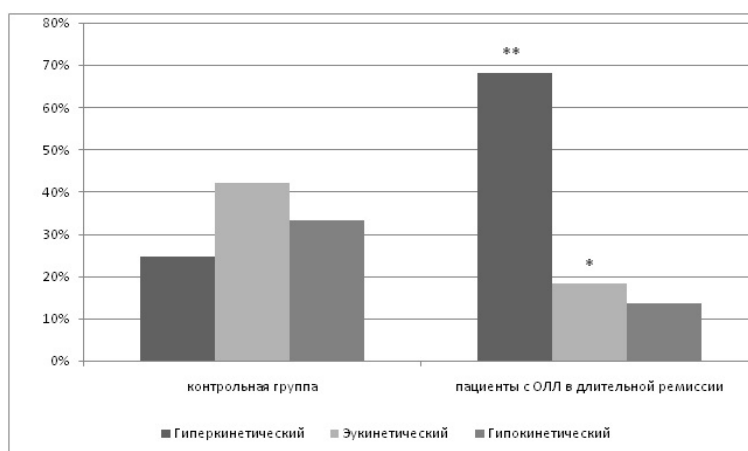


Рисунок 2. Частота встречаемости различных типов гемодинамики у пациентов в длительной ремиссии ОЛЛ и детей контрольной группы.

(* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой)

Результаты анализа вегетативного статуса детей, находившихся в длительной ремиссии ОЛЛ, представлены в табл. 5. В проведенном исследовании нами было установлено, что исходная симпатикотония регистрировалась у 14 детей с ОЛЛ, находившихся в длительной ремиссии (63,7%), в то время как у детей контрольной группы чаще отмечались исходные ваготония и эйтония – у 34 (42,0%) и 32 (39,5%) детей соответственно ($p < 0,001$). Следовательно, у детей и подростков, прошедших курс ПХТ по поводу ОЛЛ, и находившихся в длительной ремиссии преобладал повышенный уровень функционирования вегетативной нервной системы. Исследование вегетативной реактивно-

сти (ВР) позволило установить, что у детей, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ, преобладала асимпатикотоническая вегетативная активность, которая регистрировалась у 15 пациентов (68,2%), в то время как у детей контрольной группы одинаково часто регистрировались как асимпатикотоническая, так и нормальная ВР – у 39 (48,1%) и 31 (38,3%) человек соответственно. При этом у 100% детей из группы наблюдения исходная симпатикотония регистрировалась на фоне асимпатикотонической ВР, что свидетельствовало о разнонаправленности вегетативного обеспечения у этих пациентов.

Таблица 5.

Показатели ИВТ и ВР у детей контрольной группы и детей, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ

Показатель	Контрольная группа (n=81)		Дети, выздоровевшие от ОЛЛ (n = 22)	
	абс.	%	абс.	%
Исходный вегетативный тонус				
Симпатикотония	15	18,5	14**	63,7
Эйтония	32	39,5	5	22,7
Ваготония	34	42,0	3*	13,6
Вегетативная реактивность				
Гиперсимпатикотония	11	13,6	5	22,7
Нормальная	31	38,3	2*	9,1
Асимпатикотония	39	48,1	15	68,2

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой



Следовательно, у детей, находившихся в длительной ремиссии ОЛЛ, преобладало формирование исходной симпатикотонии и асимпатикотонической ВР, что свидетельствовало об активном влиянии симпатического отдела вегетативной нервной системы и преобладающем действии катехоламинов на регуляцию сосудистого тонуса. При этом разнонаправленность вегетативного гомеостаза очевидно является одним из проявлений адаптации и может рассматриваться как признак проявляющейся активности парасимпатической нервной системы с целью поддержания оптимального артериального давления, которое у всех обследуемых регистрировалось в нормальном диапазоне.

Заключение

Таким образом, у пациентов с ОЛЛ, находившихся в длительной клинко-гематологической ремиссии, достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у пациентов контрольной группы, регистрировался кардиальный синдром, а также выявлялись неспецифические изменения на ЭКГ в виде нарушений процессов реполяризации миокарда. При этом на фоне преобладания исходной симпатикотонии и асимпатикотонической ВР формировался гиперкинетический тип кровообращения и развивались начальные признаки диастолической дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Желудкова О.Г. Лечебное и диагностическое обеспечение детей с острым лимфобластным лейкозом в дневном стационаре : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Г. Желудкова. - Москва. - 1992. - 21 с.
2. Цейтлин Г.Я. Проблемы реабилитации в онкопедиатрии / Г.Я. Цейтлин, Г.В. Кожарская, Ж.В. Смирнова // Consilium Medicum. - 2001. - Т.3.-№1. - С.16-19.
3. Oeffinger K. Chronic health conditions indult survivors of childhood cancers / K. Oeffinger, A.C. Mertens, C.A. Sklar // The New England Journal of Medcine. - 2006.- V.355, №15.- P.1572-1582.
4. Румянцев А.Г. Основные достижения клинической онкологии в 2007 году // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2008. - Т.7, №4. - С.7-10.
5. Варфаламеева С.Р. Проблема антрациклиновой кардиотоксичности в детской онкологии / С.Р. Варфаламеева, К.В. Добренков // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2004. - Т.3, №2. - С.81-85.
6. Сабирова А.В. Оценка качества жизни детей с острым лимфобластным лейкозом в стадии длительной клинко-гематологической ремиссии: автореф. дис. ... кад.мед.наук / А.В. Сабирова. - Челябинск. - 2004. - 22с.
7. Аникин В.В. Вегетативный статус и особенности диастолической функции левого желудочка сердца у детей и подростков с нейроциркуляторной дистонией / В.В. Аникин, А.А. Курочкин // Российский кардиологический журнал. - 2000. - №4. - С.24.-27.
8. Апанасенко Г.Л. Медицинская валеология / Г.Л.Апанасенко, Л.А. Попова // Серия «Гиппократ». - Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. - 248 с.
9. Шхвацабая И.К. Новые подходы к пониманию гемодинамической нормы / И.К.Шхвацабая, Е.Н. Константинов, И.А. Гундарев // Кардиология. - 1981. - №3. - С. 10-14.

ПОСТУПИЛА: 17.01.2013