



УДК 616.12-008.318:616.155.392}-008.9-053.2

А.А. Сависько<sup>1</sup>, Н.Е. Лагутеева<sup>1</sup>, Е.Д. Теплякова<sup>1</sup>, А.В. Шестопапов<sup>2</sup>

## РОЛЬ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

<sup>1</sup>Ростовский Государственный медицинский университет

пер. Нахичеванский 29, Ростов-на-Дону, 344022, Россия. E-mail: nataly-alex@mail.ru

<sup>2</sup>Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии

и иммунологии им. Д.Рогачёва

ул. Саморы Машела, д.1, Москва, 117997, Россия.

Цель: анализ взаимосвязи особенностей обмена железа и развития нарушений ритма и проводимости у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

Материалы и методы: обследование детей проводилось в следующей динамике: при поступлении в клинику до начала химиотерапии (1а группа), после проведения индукции ремиссии (1б группа) и после окончания интенсивной полихимиотерапии (1в группа).

Результаты: при изучении метаболизма железа у детей с ОЛЛ выявлено, что на всех стадиях полихимиотерапии (ПХТ) содержание железа сыворотки крови было достоверно увеличено, сопровождалось повышением коэффициента насыщения трансферина железом, ферритина и гепсидина сыворотки крови и снижением общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС).

Выводы: на всех этапах проведения ПХТ у детей с ОЛЛ выявлено достоверное сопряжение между номотопными нарушениями автоматизма (синусовые тахи-, бради-, аритмии) и уровнем железа сыворотки, между появлением экстрасистолии в процессе лечения и после его окончания и уровнем железа сыворотки, а также нарушениями процессов реполяризации в миокарде на всех этапах ПХТ, нарушением проводимости в процессе лечения и после его окончания и содержанием ферритина сыворотки крови.

*Ключевые слова:* острый лимфобластный лейкоз, дети, метаболизм железа, нарушения ритма и проводимости.

А.А. Savisko<sup>1</sup>, N.E Laguteeva<sup>1</sup>, E.D. Tepliakova<sup>1</sup>, A.V. Shestopalov<sup>2</sup>

## ROLE OF IMPAIRED IRON METABOLISM IN THE DEVELOPMENT OF DISORDERS OF RHYTHM AND CONDUCTION IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

<sup>1</sup>Rostov State Medical University

29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: nataly-alex@mail.ru

<sup>2</sup>FSCCPHOI n.a. D. Rogachev

1Samora Mashela st., Moscow, 117997, Russia.

Purpose: to analyze the relationship between iron metabolism and rhythm and conduction disorders in the children with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Materials and Methods: the children were studied over time: at admission to the clinic before the start of chemotherapy (Group 1a), after remission induction (Group 1b), and after discontinuation of intensive polychemotherapy (Group 1c).

Results: examination of iron metabolism in the children with ALL revealed significantly elevated serum iron level with increased iron transferring saturation index, ferritin and hepcidin levels and lower total iron binding capacity (TIBC) at all stages of polychemotherapy (PCT). Summary: the children with ALL demonstrated significant association between serum iron level and nomotopic automatism disorders (sinus tachy-, brady, arrhythmias) at all PCT stages; between serum iron level and extrasystoles appearance during and after discontinuation of the treatment; and also between serum ferritin level and myocardial depolarization disorders at all PCT stages and conduction disorders during and after discontinuation of the treatment.

*Key words:* acute lymphoblastic leukemia, children, iron metabolism, disorders of rhythm and conduction.



Введение

Современные программы интенсивной полихимиотерапии (ПХТ) и активная сопроводительная терапия позволили значительно улучшить результаты лечения острых лейкозов (ОЛЛ) у детей, получать полную ремиссию заболевания в 75-80% случаев [1,2]. На фоне ОЛЛ возникающих сопутствующих инфекций проводимой основной и сопроводительной терапией у детей весьма часто развивается поражение сердечно-сосудистой системы [3,4,5,6,7]. В связи с увеличением количества пациентов, получавших в детстве ПХТ по поводу ОЛЛ, проблема кардиальных осложнений становится ещё более актуальной во всех возрастных периодах [8,9,10]. Кроме этого, в настоящее время одной из наиболее важных проблем детской онкогематологии в связи с интенсивностью современных программ ПХТ, требующих проведения массивных гемотрансфузий, является изменение обмена железа в организме. В ряде исследований установлено, что токсичность железа связана с его способностью катализировать генерацию активных форм кислорода [11,12]. Нарушение обмена железа у детей с ОЛЛ представляет собой фактор, существенно ухудшающий прогноз онкологических больных, повышающий риск развития кардиальных осложнений [13,14].

Цель исследования - установить наличие взаимосвязи между изменениями метаболизма железа и развитием нарушений ритма и проводимости сердца у детей с ОЛЛ на этапах проведения ПХТ.

Материалы и методы

Под динамическим наблюдением находились 67 детей с впервые установленным диагнозом ОЛЛ в возрасте от 2 до 16 лет, находившихся на лечении в центре детской онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУРО «Областная детская больница», стандартной (SRG) и промежуточной (MRG) групп риска. Средний возраст больных составил 7,05±0,38 лет, медиана возраста – 6,59 лет. Пациенты получали ПХТ по протоколу ALL-MB-2008. Обследование детей проводили в следующей динамике: при поступлении в клинику до начала ПХТ (1а группа), после проведения индукции ремиссии (1б группа) и после окончания интенсивной ПХТ (1в группа). Группу сравнения составили 32 ребенка

1-й и 2-й групп здоровья, сопоставимых по возрасту и полу основной клинической группе.

Всем детям проведено полное клинико-лабораторное обследование включая стандартную электрокардиографию, анализ содержания железа, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) крови, коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ), уровня ферритина, гепсидина сыворотки крови. Содержание железа в сыворотке крови определяли колориметрическим методом без депротеинизации с помощью набора реагентов «Железо-Витал», Витал Диагностика, Россия. Определение общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС) проводили с помощью тест-системы «ОЖСС-НОВО-БЕСТ» (Россия). Ненасыщенную железосвязывающую способность сыворотки крови (НЖСС) рассчитывали по формуле: НЖСС = ОЖСС - С, где С – концентрация железа в сыворотке крови, мкмоль/л. Коэффициент насыщения трансферрина железом (К) в % определяли по формуле  $K = C / OЖСС \times 100\%$ .

Концентрацию ферритина в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем «Ферритин-ИФА-БЕСТ» (Россия), гепсидина в сыворотке крови - с помощью тест-систем «Hepcidin-25» (Peninsula Laboratories, США) методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител.

Функциональное состояние миокарда и проводящей системы у детей с ОЛЛ во всех группах оценивали с помощью ЭКГ в 12 стандартных отведениях в покое.

Статистическая обработка результатов проведена с применением ПО Microsoft Office Excel и Statistica, 6.0. Результаты представлены в следующем виде: средняя выборочная (M) ± ошибка средней величины (m). При нормальном распределении выборки для сравнения средних величин использовали критерий Стьюдента, а при отличии от нормального - критерий Манна-Уитни и Вилкоксона. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Различия принимали как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Сравнение частот встречаемости между явлениями проводили с помощью составления таблиц сопряженности и расчета критерия Пирсона  $\chi^2$  и оценки его достоверности (p). При p менее 0,05 сопряжение между явлениями считалось достоверным.

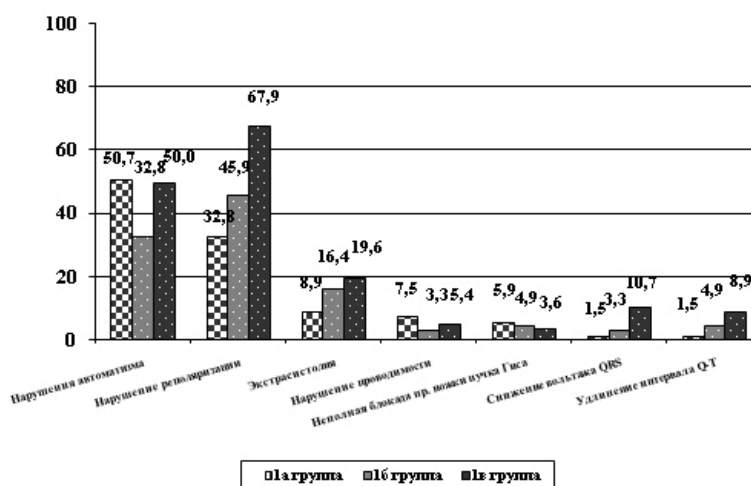


Рис. 1. Частота ЭКГ-изменений у детей с ОЛЛ на этапах ПХТ.

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с 1а группой (p<0,05).



При анализе изменений ЭКГ выявлено, что в 1а группе наиболее часто регистрировались номотопные нарушения функции автоматизма – у 50,7% детей, признаки нарушения процессов реполяризации в миокарде у 32,8% детей, экстрасистолия у 8,9% детей и нарушение проводимости у 7,5% детей.

Вместе с тем, в группе 1б отмечено достоверное снижение количества пациентов с ЭКГ-признаками номотопных нарушений автоматизма до 32,8% случаев по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ( $p < 0,05$ ), однако в 1в группе вновь выявлено повышение частоты встречаемости этого признака – регистрировался у 50% детей. Одновременно с этим в 1б и 1в группах было зарегистрировано увеличение количества больных со сни-

женным вольтажом комплекса QRS на ЭКГ – 3,3% и 10,7% детей соответственно, удлинением интервала Q–T – 4,9% и 8,9% детей соответственно. Вместе с этим, установлен рост частоты встречаемости нарушений процессов реполяризации в миокарде в динамике ПХТ – 45,9% и 67,9% детей соответственно в 1б и 1в группах, что может свидетельствовать о нарастании метаболических нарушений в сердечной мышце (рис 1).

Всем наблюдаемым пациентам с ОЛЛ на различных этапах ПХТ проводилась трансфузионная терапия, в том числе переливание эритроцитарной массы. Основная трансфузионная нагрузка приходилась на следующие этапы терапии: до проведения ПХТ и в период проведения индукции ремиссии. Данные представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1.

### Количество детей с ОЛЛ, получивших переливание эритроцитарной массы на этапах ПХТ

	1а группа n=67		1б группа n=61		1в группа n=56	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Дети с ОЛЛ	56	83,6%	61	100,0	20	35,7

Таблица 2.

### Объем проводимой трансфузионной терапии эритроцитарной массой у детей с ОЛЛ на этапах ПХТ (M+m)

Этап терапии	1а группа n=67	1б группа n=61	1в группа n=56
Показатели			
Среднее количество гемотрансфузий на 1 человека в группе, M+m	1,0+0,1	4,3+0,4	0,5+0,1
Средний объем перелитой эритроцитарной массы на 1 человека в группе, мл, M+m	294,5+22,1	1224,9+106,5	150,9+32,9

До начала ПХТ 83,58% детей нуждались в переливании эритроцитарной массы. Среднее количество гемотрансфузий на 1 человека составило 1,0+0,1, средний объем перелитой эритроцитарной массы на 1 человека в группе составил 294,5+22,1 мл. Во время проведения индукционной терапии всем детям (100%) требовалось проведение гемотрансфузии. Среднее количество гемотрансфузий на 1 человека составило 4,3+0,4, средний объем перелитой эритроцитарной массы на 1 человека в группе составил 1224,9+106,5мл. Во время проведения консолидирующей терапии лишь 35,71% детей нуждались в заместительной терапии эритроцитарной массой. Среднее количество гемотрансфузий на 1 человека составило 0,5+0,1, средний объем перелитой эритроцитарной массы на 1 человека в группе составил 150,9+32,9мл.

### Результаты и их обсуждение

У детей 1а группы отмечено достоверным повышением содержания железа в сыворотке крови (26,06+2,19 мкг/л) и значительным ( $p < 0,05$ ) снижением ОЖСС до 42,22+1,16 мкг/л соответственно по сравнению с кон-

трольной группой ( $p < 0,05$ ). Наряду с этим, было определено достоверное двух кратное увеличение КНТ железом ( $p < 0,05$ ) по отношению к контрольной группе (таблица 3). Картина, наблюдаемая в начале заболевания свидетельствует о развитии нормохромной анемии 2-3 степени, которая не является железодефицитной, и наличии неэффективного эритропоэза. Напротив, уровень железа на данном этапе заболевания был повышенным. Это свидетельствует о снижении утилизации железа, что ведет к его накоплению в сыворотке крови, в результате чего повышается КНТ железом. В дебюте острых лейкозов основная роль в развитии анемии принадлежит костномозговой недостаточности, обусловленной подавлением нормального кроветворения злокачественным клоном клеток, а также нарушением регуляции межклеточных взаимодействий. Очевидно, что эта анемия обуславливает развитие гемической гипоксии, которая является основным патологическим фактором, вызывающим развитие сердечно-сосудистых осложнений в период разгара клинических проявлений. Кроме этого выявлено, что концентрация ферритина в сыворотке крови достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличена у детей данной группы и в среднем со-



ставляет 450,11±37,65 нг/мл. Вместе с этим установлено, что содержание гепсидина в сыворотке крови в данной группе превышает контрольные показатели в 22,64 раза ( $p < 0,05$ ).

Учитывая, что гепсидин является отрицательным регулятором метаболизма железа, блокирующим всасывание и рециркуляцию железа, включая воздействие на энтероциты и макрофаги [8], увеличение количества железа в организме может привести к стимуляции синтеза гепсидина, что, в свою очередь, способствует снижению абсорбции железа в кишечнике и уменьшает его транспорт в циркуляцию.

Однако ген гепсидина ответствен за воспаление, в связи с этим его можно рассматривать в качестве посредника примитивного иммунного пути, ограничи-

вающего использование железа инвазивными организмами. Повышение экспрессии гепсидина является характерным ответом на инфекцию. Возможно, это связано с тем, что анемию у этих больных можно рассматривать как анемию воспалительных процессов, вследствие наличия опухолевой массы и различных инфекционных заболеваний в дебюте ОЛЛ. Анемия воспалительного процесса связана с ненормальной утилизацией железа, сниженной выживаемостью эритроцитов. Вероятно, повышение ферритина и гепсидина на этом этапе развития патологического процесса обусловлено комплексом факторов, таких как выраженный воспалительный процесс, инфекционные заболевания, а также проведенные гемотрансфузии до начала полихимиотерапии.

Таблица 3.

Показатели обмена железа у детей с ОЛЛ на этапах полихимиотерапии

Показатели $M \pm m$	1а группа n=43	1б группа n=43	1в группа n=43	Контрол. группа n=32
Железо, мкмоль/л	26,06±2,19*	17,68±1,26*	19,39±0,95*	14,82±0,82
ОЖСС, мкмоль/л	42,22±1,16*	44,15±0,90*	44,81±0,92*	51,52±0,85
КНТ железом, %	63,50±5,22*	40,13±2,96*	44,82±2,72*	31,36±1,61
Ферритин, нг/мл	450,11±37,65*	760,09±95,98*	802,23±107,7*	38,04±5,30
Гепсидин, пг/мл	232,30±42,12*	140,70±38,36*	105,29±19,39*	10,26±1,93

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

У пациентов после проведения индукционной терапии выявлено, что содержание железа сыворотки крови оставалось достоверно повышенным (17,68±1,26 мкм/л), по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), однако в меньшей степени по сравнению с предыдущим сроком исследования. Одновременно с этим было установлено значимое снижение ОЖСС до 44,15±0,90 мкм/л по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). У детей данной группы также был повышен КНТ железом в 1,27 раз по сравнению с контрольной группой (табл. 3). На фоне постепенного восстановления показателей красной крови у детей 1б группы регистрировалось умеренное снижение содержания железа сыворотки относительно 1а группы. Умеренное снижение железа сыворотки крови у детей 1б группы оставалось тем не менее более высоким, чем в контрольной группе. Вышеизложенное может свидетельствовать о более эффективном активном использовании железа в процессе эритропоэза.

В данной группе у всех детей концентрация ферритина была достоверно ( $p < 0,001$ ) повышена до 760,09±95,98 нг/мл по сравнению с контрольной и 1а группами (таб. 3), отмечались инфекционные осложнения. Все дети во время проведения индукционной терапии нуждались в гемотрансфузиях. Вероятен вклад в поддержание и нарастание уровня ферритина на данном этапе и гемотрансфузий, и инфекционных осложнений.

Одновременно с этим у данной группы больных регистрировалось достоверно ( $p < 0,05$ ) повышенное содержание гепсидина сыворотки крови до 140,70±38,36 пг/мл по отношению к контрольной группе. Содержание гепсидина не нормализуется, а превышает значения контроль-

ной группы в 13,71 раз. Это может свидетельствовать о достаточно высоком содержании железа в организме, поскольку гепсидин является отрицательным регулятором обмена железа. Следовательно, высокий «лабильный» пул железа вызывает повышенную экспрессию гена гепсидина в печени, что приводит к повышению его концентрации в плазме.

В 1в группе после окончания интенсивного курса полихимиотерапии содержание железа сыворотки крови, также как и КНТ железом оставались значительно ( $p < 0,05$ ) повышенными, по сравнению с контрольной группой. При этом уровни ОЖСС были достоверно снижены, как и в 1б группе (таблица 3).

Одновременно концентрация ферритина у детей данной группы остается повышенной. Уровень ферритина достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличен по сравнению с группой контроля и с 1а группой, в среднем, составляя 802,23±107,70 нг/мл. В ремиссии у детей с ОЛЛ наблюдалась тенденция к восстановлению показателей красной крови, снижалось количество инфекционно-воспалительных заболеваний. Вместе с тем содержание ферритина оставалось значительно увеличенным на фоне повышенного содержания железа сыворотки крови. Одновременно было выявлено дальнейшее снижение содержания гепсидина сыворотки крови. В динамике терапии уровень гепсидина уменьшился в 2,2 раза в сравнении с 1а группой (таблица 3). Однако по сравнению с группой контроля уровень гепсидина оставался повышенным в 10 раз. Учитывая снижение количества инфекционных осложнений на данном этапе лечения, сохранение повышенного содержания ферритина и гепсидина в сыворотке крови свидетельствует о



развитии перегрузки организма железом, возникающем в результате проведенных гемотрансфузий.

При проведении сопряженного анализа в группе 1а значение критерия согласия  $\chi^2=3,9$  отражало достоверную взаимосвязь между номотопными нарушениями автоматизма (синусовые тахи-, бради-, аритмии) и повышением в сыворотке крови детей с ОЛЛ уровня железа ( $p<0,05$ ). Снижение вольтажа комплекса QRS и удлинение интервала Q–T было достоверно сопряжено с увеличением ферритина ( $p<0,05$ ).

Развитие экстрасистолии в 1б группе сопряжено с повышением содержания железа и гепсидина, поскольку  $\chi^2=13,2$  и  $\chi^2=5,37$  соответственно при  $p<0,05$ , кроме того нарушением проводимости достоверно сопряжено с повышением ферритина ( $\chi^2=4,8$  при  $p<0,05$ ). В этой группе сохранялась достоверная сопряженность удлиненного интервала Q–T и снижения вольтажа комплекса QRS с ферритином сыворотки ( $p<0,05$ ).

В группе 1в максимальное значение критерия согласия  $\chi^2=15,9$  отражало достоверную взаимосвязь между номотопными нарушениями автоматизма (синусовые тахи-, бради-, аритмии), и повышением в сыворотке крови детей с ОЛЛ уровня железа. Кроме того установлена достоверная сопряженность экстрасистолии с содержанием железа, поскольку  $\chi^2=7,4$  ( $p<0,05$ ). Высокие достоверные значения критерия  $\chi^2=10,0$  и  $\chi^2=7,5$  показывало наличие сопряженности между нарушениями процессов реполяризации в миокарде (снижение амплитуды зубца T, изменение позиции сегмента S-T) и нарушением проводимости на ЭКГ соответственно с содержанием ферритина ( $p<0,05$ ).

Проведен анализ сопряженности изменений показателей обмена железа до начала терапии и появлением признаков кардиальных осложнений после окончания интенсивного курса ПХТ.

Установлено, что нарушение автоматизма, а также нарушение реполяризации миокарда после окончания интенсивного курса ПХТ достоверно сопряжены с уровнем железа и ферритина сыворотки крови в дебюте заболевания ( $p<0,05$ ).

При сравнении сопряженностей между показателями обмена железа на разных сроках наблюдения видно, что повышение железа и ферритина в 1в группе вносят больший вклад в развитие номотопных изменений и нарушения реполяризации ЛЖ после окончания лечения, чем повышение этих показателей в дебюте заболевания. Кроме того, как видно из табл. 7, установлена сопряженность повышения железа в 1в группе с развитием экстрасистолии

и повышение ферритина в 1в с нарушением проводимости. Следовательно, увеличение уровня железа и ферритина в дебюте заболевания, связанное с неэффективным эритропозом, воспалением, а также с проведенными трансфузиями эритро массой ещё до начала ПХТ вносят вклад в развитие нарушений сердечного ритма и проводимости, но динамический рост этих показателей к окончанию интенсивной ПХТ усугубляет и расширяет спектр ранних проявлений нарушения функции миокарда.

На всех этапах проведения ПХТ у детей с ОЛЛ выявлено достоверное сопряжение между номотопными нарушениями автоматизма (синусовые тахи-, бради-, аритмии) и уровнем железа сыворотки, между появлением экстрасистолии в процессе лечения и после его окончания и уровнем железа сыворотки, а также нарушениями процессов реполяризации в миокарде на всех этапах ПХТ, нарушением проводимости в процессе лечения и после его окончания и содержанием ферритина сыворотки крови.

### Заключение

Неоднократные переливания крови насыщают систему трансферрина, что запускает связывание железа, минуя трансферрин, а это приводит к поражению паренхиматозных органов, в том числе сердца. Реактивное нетрансферриновое связывание железа заключается в поступлении железа в кардиомиоциты через двухвалентные ионные каналы с последующим быстрым связыванием с внутриклеточным ферритином, переносящим железо в лизосомы, в которых оно и накапливается. Лабильное железо плазмы – железо, не связанное с трансферрином, легко захватывается тканями, включая миокард, в которых это вещество катализирует образование активных форм кислорода. Увеличение лабильного железа в миоцитах наносит ущерб лизосомальным, митохондриальным и саркоплазматическим мембранам, увеличивая окислительный стресс миоцитов. При этом многие симптомы перегрузки железом обусловлены его взаимодействием с кальциевыми, натриевыми и калиевыми каналами, что вызывает аритмии и нарушение процесса возбуждения-сокращения. Железо может даже изменить экспрессию гена, стимулируя развитие фиброза [12].

Результаты исследования позволяют считать необходимым проведение мероприятий, предотвращающих развитие перегрузки железом у детей с острым лимфобластным лейкозом.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев А.Г. Карачунский А.И., Румянцева Ю.В. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 19-27.
2. Сависько А.А., Шестопалов А.В., Теплякова Е.Д., Шкильнюк Н.Е. Влияние свободно-радикального окисления и обмена железа у детей с острым лимфобластным лейкозом на развитие кардиотоксичности // Материалы IX съезда кардиологов ЮФО. – Кисловодск, 2010. – С.109-111.
3. Сависько А.А., Теплякова Е.Д., Шестопалов А.В., Неласов Н.Ю., Аслоян К.С., Пармон С.П., Тарасова Н.Е. Роль неоптерина в формировании сердечно-сосудистых осложнений у детей с острыми лимфобластными лейкозами // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – №4 (24). – С. 8-11.
4. Acute lymphoblastic leukaemia / Inaba H., Greaves M., Mullighan C. // Lancet. – 2013. – Vol. 381. – P. 1943-1955.
5. Черешнев В.А. Патология в 2-х томах / В.А. Черешнев, В.В. Давыдов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1248 с.
6. Bagatell R. The perfect storm: Torsades de Pointes in a child with leukemia / R. Bagatell, M. Hainstock, M.C. Lowe et al. // Pediatr. Blood Cancer. – 2007. – Vol. 49, № 7. – P. 996-999.
7. Oztarhan K. The value of echocardiography versus cardiac troponin I levels in the early detection of antracycline cardiotoxicity in childhood acute leukemia prospective evaluation of 7-year-long clinical follow-up / K. Oztarhan, S. Guler, B. Aktas // Pediatr. Hematol. Oncol. – 2011. – Vol. 28, № 5. – P. 380-394.
8. Искендеров Д.Э. Оптимизация деятельности сердечно-сосудистой системы триметазином у больных острыми лейкозами при проведении программной химиотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Искендеров. – Самара, 2005. – 24 с.
9. Mody R. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood



- acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study / R. Mody, S. Li, D.C. Dover // Blood. – 2008. – Vol. 111, № 12. – P. 5515-23.
10. Oeffinger K.C. Are survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) at increased risk of cardiovascular disease? / K.C. Oeffinger // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2008. – Vol. 50, № 2. – P. 462-467.
11. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин и др. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
12. Jomova K. Importance of iron chelation in free radical-induced oxidative stress and human disease / K. Jomova, M. Valko // *Curr. Pharm. Des.* – 2011. – Vol. 17, № 31. – P. 3460-3473.
13. Hoffbrand A.V. How I treat transfusional iron overload / A.V. Hoffbrand, A. Taher, M.D. Cappellini // *Blood*. – 2012. – Vol. 120, № 18. – P. 3657-3669.
14. Wood J.C. Diagnosis and management of transfusion iron overload: the role of imaging / J.C. Wood // *Am J Hematol*. – 2007. – Vol. 82, № 12. – P. 1132-11

ПОСТУПИЛА: 21.01.2015

УДК 616.831:546.21+616-053.31

**А.В. Симонова**

## **ВЛИЯНИЕ КИСЛОРОДНОГО СТАТУСА НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ**

*Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии,*

*Отдел анестезиологии и реанимации*

*Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: anuta84@hotmail.com.*

Цель: анализ эффективности применения церебральной оксиметрии для оптимизации концентрации кислорода ( $FiO_2$ ) во вдыхаемой смеси при применении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и влиянии кислородного статуса на показатели оксидативного стресса у новорожденных.

Материалы и методы: обследовано 75 новорожденных, находящихся на ИВЛ. Пациентам основной группы ( $n=38$ ) режимы ИВЛ и  $FiO_2$  определялись под контролем церебральной оксиметрии. В контрольной группе режимы ИВЛ и  $FiO_2$  устанавливались по данным парциального напряжения кислорода в капиллярной крови. Всем пациентам определялись пероксиды и продукты окисления белков в сыворотке крови.

Результаты: установлено снижение длительности ИВЛ, концентрации  $FiO_2$ , содержания маркеров оксидативного стресса у пациентов в исследуемой группе.

Выводы: церебральная оксиметрия при проведении ИВЛ позволяет оптимизировать кислородный статус, снизить риск развития оксидативного стресса у новорожденных в критических состояниях.

*Ключевые слова:* церебральная оксиметрия, оксидативный статус, новорожденные, искусственная вентиляция легких.

**A. V. Simonova**

## **EFFECT OF OXYGEN STATUS ON INDICATORS OF OXIDATIVE STRESS IN NEWBORNS WITH RESPIRATORY FAILURE, BEING ON MECHANICAL VENTILATION**

*Research Institute of Obstetrics and Pediatrics,*

*Department of Anesthesiology and Intensive Care*

*43 Mechnikova st., Rostov-on-Don, Russia, 344012. E-mail: anuta84@hotmail.com.*

Purpose: to analyze the effectiveness of cerebral oximetry to optimize the oxygen concentration ( $FiO_2$ ) in the inspired mixture in the application of artificial ventilation (AV) and the influence of oxygen status on indicators of oxidative stress in newborns.