

**ОЦЕНКА ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА
И КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ
У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ
НА ЭТАПАХ ПРОВЕДЕНИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ**

***Е. Д. Теплякова, Н. Е. Тарасова, С. П. Пармон, К. С. Асланян, А. В. Шестопалов,
А. А. Сависко, Н. Ю. Неласов***

*Ростовский государственный медицинский университет,
Центр детской онкологии и гематологии с химиотерапией, г. Ростов-на-Дону*

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. Существует взаимосвязь между изменением кислородтранспортной функции крови и развитием диастолической дисфункции миокарда. При проведении противоопухолевой химиотерапии необходимо учитывать возможность развития кардиальных осложнений и своевременно назначать кардиотрофную терапию, что позволит снизить процент осложнений.

Ключевые слова: дети, острый лейкоз, кардиотоксичность, диастолическая дисфункция, кислородтранспортная функция крови.

**THE ASSESSMENT OF DIASTOLIC MYOCARDIAL FUNCTION
AND OXYGEN TRANSPORT FUNCTION OF BLOOD IN CHILDREN
WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA RECEIVING POLYCHEMOTHERAPY**

***E. D. Tepljakova, N. E. Tarasova, S. P. Parmon, K. S. Aslanyan, A. V. Shestopalov,
A. A. Savisko, N. Yu. Nelassov***

One of the side effects of polychemotherapy is the development of progressive myocardial dysfunction. Changes in diastolic left ventricular filling are considered the earliest markers that precede a full-scale clinical picture of heart failure.

There is a correlation between the changes in oxygen transport function of the blood and the development of diastolic myocardial dysfunction. The possibility of cardiac complications must be considered during cancer chemotherapy, and cardiotropic therapy must be timely prescribed which will help to reduce the complication rate.

Key words: children, acute leukemia, cardiotoxicity, diastolic dysfunction, oxygen transport function of blood.

Наиболее серьезным побочным действием полихимиотерапии с включением антрациклиновых препаратов является развитие кардиопатии, приводящей к формированию прогрессирующей сердечной недостаточности [13]. При этом и другие цитостатики, в том числе аспарагиназа, винкристин, способны обуславливать развитие кардиальных нарушений [10, 11, 14, 15]. Указанные препараты могут оказывать прямое повреждающее на сердечно-сосудистую систему действие в виде кардиопатии и нарушений сердечного ритма, а также отсроченное, с развитием застойной сердечной недостаточности. Вклад в развитие поражения миокарда, вероятно, вносят как проводимая полихимиотерапия, так и опухолевый процесс, на фоне которых развиваются анемия, и как следствие, гипоксия. Однако до настоящего времени остается открытым вопрос о частоте, характере, профилактике сердечных осложнений на разных этапах полихимиотерапии у детей с острыми лимфобластными лейкозами.

Своевременная диагностика дисфункции миокарда левого желудочка основана на выявлении ее ранних признаков, что позволяет начать активную терапию и предупредить развитие угрожающих жизни осложне-

ний. Известно, что расслабление изолированного сердца изменяется раньше, чем снижаются показатели систолической функции. Поэтому изучение процесса диастолы сердца является диагностически более значимым [1]. Необходимо отметить, что стандартная доплерэхокардиография позволяет обнаруживать нарушения диастолы в основном на развернутой стадии заболевания [4]. В связи с этим остается актуальной проблема поиска наиболее информативных и чувствительных доплерэхокардиографических приемов диагностики, позволяющих выявлять нарушение релаксации миокарда на самых ранних стадиях его развития [2, 4, 6].

Анемия, развивающаяся практически у всех больных, будучи даже умеренной, значительно снижает качество жизни пациентов, а также усугубляет течение инфекционных и других осложнений [7]. Вероятно существует взаимосвязь между изменением кислородтранспортной функции и развитием диастолической дисфункции миокарда. Однако в настоящее время вклад нарушения кислородтранспортной функции крови в развитие кардиальных осложнений и механизмы компенсации анемии при остром лимфобластном лейкозе изучены не до конца.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка диастолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) и кислородтранспортной функции крови у детей с острыми лимфобластными лейкозами на этапах проведения полихимиотерапии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 74 больных (43 мальчика и 31 девочка) в возрасте от 3 до 17 лет с острым лимфобластным лейкозом, стандартной группы риска, находящихся на лечении в детском отделении клиники Ростовского государственного медицинского университета и в Центре онкологии и гематологии с химиотерапией ГУЗ «Областная детская больница» г. Ростова-на-Дону. Средний возраст больных составил $(8,47 \pm 0,66)$ лет. Пациенты получали полихимиотерапию по протоколу ALL-MB-2008. Больные дети были разделены на три подгруппы: группа 1а — до начала полихимиотерапии, группа 1б — после проведения индукции ремиссии, группа 1в — после окончания интенсивной полихимиотерапии. Группу сравнения составили 47 практически здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу основной клинической группе.

Всем пациентам проведено клинико-инструментальное обследование, включающее комплексную трансторакальную доплерографическую эхокардиографию (ДэхоКГ) с использованием сканера Aspen (Siemens-Acuson) с частотой инсонации от 2 до 4 МГц, которая зависела от глубины залегания и качества визуализации структур сердца [3]. При проведении исследования наряду со стандартными показателями определялись новые эхопараметры, предложенные для углубленного изучения диастолической функции ЛЖ: максимальная скорость раннего пика Е, максимальная скорость предсердной систолы А, соотношение пиковых скоростей трансмитрального потока Е/А, индекс жесткости миокарда, показатель $V_{(E-Ea)}$ [5].

Кислородтранспортную функцию оценивали по количеству гемоглобина (Hb) и эритроцитов, а также уровню 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), пировиноградной кислоты (ПВК) и молочной кислоты в эритроцитах. Содержание 2,3-ДФГ определяли неэнзиматическим методом Dyse, Bessman в модификации Лугановой И. С., Блинова М. Н. (1975), ПВК по методу Фридемана и Хаугена в модификации Бабаскина П. М. (1981), молочной кислоты по Меньшикову В. В. (1987).

Для статистического анализа показателей применен пакет программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA). Все показатели представлены как средние величины \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). В зависимости от характера распределения в группах применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что традиционный подход выявления кардиальных осложнений с определением соотно-

шения пиковых скоростей трансмитрального потока Е/А (критерий $E/A < 1$) характеризуется крайне низкой диагностической значимостью у детей с острым лимфобластным лейкозом. При его использовании не удалось выявить нарушения диастолической функции ЛЖ. Тем не менее показатель Е/А снижался по сравнению с группой контроля, но не достигал значения менее 1. Поэтому были использованы дополнительные эхопараметры, характеризующие диастолическую функцию миокарда ЛЖ, такие как индекс жесткости миокарда и показатель $V_{(E-Ea)}$ (временной интервал с начала периода раннего диастолического наполнения (Е) трансмитрального кровотока до начала периода раннего наполнения левого желудочка Ea по высокоамплитудным отраженным сигналам движения) [8]. В группе здоровых детей среднее значение индекса жесткости миокарда составило $0,53 \pm 0,12$, среднее значение показателя $V_{(E-Ea)}$ — $(20,4 \pm 8,4)$ мс.

Эхокардиографическая картина диастолической функции миокарда на разных этапах полихимиотерапии отличалась динамикой и представлена на рис. 1 и 2.

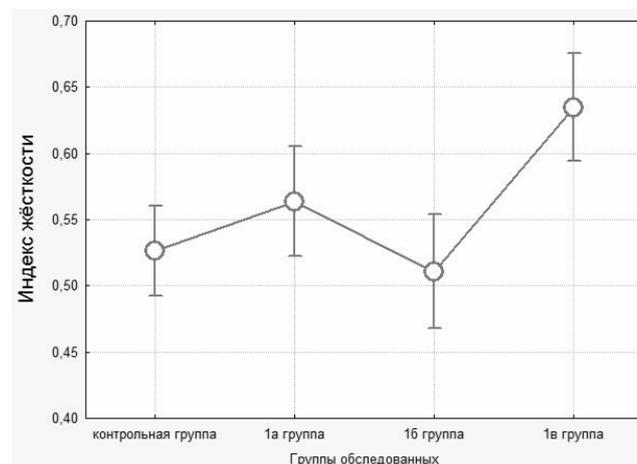


Рис. 1. Индекс жесткости миокарда

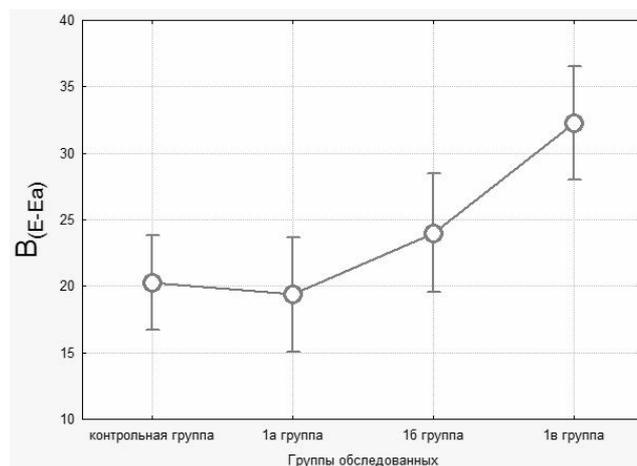


Рис. 2. Показатель $V_{(E-Ea)}$

При оценке диастолической функции миокарда до начала полихимиотерапии соотношение пиковых скоростей трансмитрального потока Е/А оказалось снижен-

ным на 18 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Средние значения индекса жесткости миокарда ЛЖ и показателя $V_{(E-Ea)}$ в группе 1а статистически не отличались от группы контроля и составляли соответственно $(0,55 \pm 0,11)$ и $(19,1 \pm 11,2)$ мс. При оценке газотранспортной функции крови в группе 1а выявлено достоверное снижение эритроцитов на 28 % ($p < 0,05$), гемоглобина на 32,6 % ($p < 0,05$) при нормальном цветовом показателе, что свидетельствует о развитии нормохромной анемии. Вместе с тем отмечено достоверное снижение уровня ПВК и молочной кислоты на 25,9 ($p < 0,05$) и 25,3 % ($p < 0,05$) соответственно, а также отсутствие повышения содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах, что указывает на угнетение гликолиза в эритроцитах. Эти изменения свидетельствуют о том, что развивается анемия, характеризующаяся отсутствием компенсаторных изменений сродства Hb к кислороду. Но несмотря на нарушение кислородтранспортной функции крови и развитие гемической гипоксии, выраженных изменений диастолических процессов не отмечено.

После проведения индукции ремиссии при оценке диастолической функции миокарда ЛЖ соотношения пиковых скоростей трансмитрального потока E/A составило $(1,79 \pm 0,08)$ и практически не отличалось от этого показателя у здоровых детей $(1,78 \pm 0,07)$. Также в группе 1б индекс жесткости миокарда ЛЖ составил $(0,48 \pm 0,12)$, среднее значение временного показателя $V_{(E-Ea)}$ — $(24,0 \pm 15,8)$ мс, что соответствует аналогичным показателям у здоровых детей. Данная доплерографическая картина свидетельствует об отсутствии нарушения диастолической функции ЛЖ. Вместе с тем анализ кислородтранспортной функции крови данной группы выявил сохранение анемии, наблюдавшейся до начала полихимиотерапии. Об этом свидетельствует снижение содержания эритроцитов на 21,4 % ($p < 0,05$) и гемоглобина на 21,2 % ($p < 0,05$), уровня ПВК и лактата в эритроцитах на 40,7 % ($p < 0,05$) и 21,8 % ($p < 0,05$) соответственно, что указывает на депрессию гликолиза в эритроцитах и отсутствие включения модуляционных механизмов компенсации гемической гипоксии.

В группе 1в спустя 6 месяцев после начала интенсивной полихимиотерапии отмечается развитие диастолической дисфункции ЛЖ, о чем свидетельствует достоверное снижение соотношения пиковых скоростей трансмитрального потока E/A на 28,7 % ($p < 0,05$), также достоверное увеличение индекса жесткости миокарда на 27,1 % ($p < 0,05$), повышение показателя $V_{(E-Ea)}$ на 58,3 % по сравнению с контрольной группой. Наблюдается явное различие показателей в группах 1а и 1б с группой 1в ($p < 0,001$). Со стороны показателей газотранспортной функции в данной группе больных, напротив, происходит восстановление содержания Hb и эритроцитов, о чем свидетельствует их повышение на 21,5 ($p < 0,05$) и на 14,2 % ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с 1б группой. Также выявлено повышение уровня 2,3-ДФГ на 19,9 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля.

Известно, что универсальным механизмом адаптации к гипоксии является активация анаэробного окисления глюкозы в эритроцитах и повышение содержания 2,3-ДФГ — аллостерического регулятора сродства гемоглобина к кислороду [9]. Однако у детей с острым лимфобластным лейкозом не только не наблюдалась активация данного механизма, но, напротив, регистрировалась депрессия гликолиза. Вероятно, подобные изменения в газотранспортной системе, способствующие развитию гемической гипоксии, не только вызваны ростом лейкозного клона, но являются механизмом, обеспечивающим дальнейшее прогрессирование опухоли. Известно, что гипоксия посредством активации HIF-2 α индуцирует экспрессию транскрипционных факторов Oct4 и c-myc, обеспечивающих пролиферацию и плюрипотентность стволовых клеток, в том числе и опухолевых [12]. Вероятно, последние секретируют определенные гуморальные факторы, которые не только подавляют пролиферацию эритроидных предшественников, но и блокируют компенсаторную активацию гликолиза в эритроцитах. Тем не менее гипоксия в сочетании с полихимиотерапией не вызывает быстрых изменений в миокарде, но, вероятно, эти факторы действуют на стволовые клетки сердца, влияя на их дифференцировку, что приводит к отсроченному нарушению эластических свойств сердечной стенки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при проведении противоопухолевой химиотерапии, необходимо учитывать возможность развития кардиальных осложнений и осуществлять их превентивную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баумова Г. М. // Вестник КРСУ. — 2002. — № 1. — С. 5—7.
2. Кастанаян А. А., Неласов Н. Ю. // Сердечная недостаточность. — 2009. — Т. 10, № 6. — С. 304—314.
3. Мазур Н. А. Диастолическая дисфункция миокарда. — М.: «Dr. Reddy's», 2001. — 72 с.
4. Неласов Н. Ю., Кастанаян А. А., Мареев В. Ю. и др. // Сердечная недостаточность. — 2003. — Т. 3, № 4. — С. 81—84.
5. Неласов Н. Ю., Кательницкая Л. И., Кастанаян А. А. и др. Способ диагностики систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. Авторское свидетельство Российской Федерации № 2164083, 20 марта 2001 г.
6. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. // Сердце. — 2009. — Т. 10, № 4. — С. 221—236.
7. Птушкин В. В. // Практическая онкология. — 2004. — Т. 5, № 3 — С. 223—230.
8. Сависько А. А., Поморцев А. В., Неласов Н. Ю. и др. // Кубанский научный медицинский вестник. — 2011. — № 2. — С. 140—145.
9. Boutilier R. G. // J. Exper. Biol. — 2001. — Vol. 204. — P. 3171—3181.
10. Hoppe U. C. // Med. Klin. — 2006. — Vol. 101, № 1. — P. 31—35.
11. Jones R. L., Ewer M. S. // Expert Rev. Anticancer Ther. — 2006. — Vol. 6. — P. 1249—1269.

12. Kelly L. Covello, James Kehler, et al. // Henes and development. — 2006. — Vol. 5. — P. 557—570.
13. Menna P., Salvatorelli E., Minotti G. // Chem. Res. Toxicol. — 2008. — Vol. 21. — P. 978—989.
14. Poprach A., Petrakova K., Vyskocil J., et al. // Klin. Onkol. — 2008. — Vol. 21. — P. 288—293.
15. Simbre V. C., Duffy S. A., Dadlani G. H., et al. // Paediatr. Drugs. — 2005. — Vol. 7. — P. 187—202.

Контактная информация

Тарасова Наталия Евгеньевна — аспирант кафедры поликлинической педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, e-mail: nataly-alex@mail.ru

УДК 617.7:616–057

ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ ОСНОВНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ГРУПП ХЛЕБОПЕКАРНОГО ПРОИЗВОДСТВА

Л. В. Хлюстова

Кафедра офтальмологии ВолгГМУ

В работе изучено влияние факторов производственной среды на орган зрения работников основных профессиональных групп хлебопекарного производства. Основное место в структуре офтальмопатологии занимают периферические витреохориоретинальные дистрофии и гипертоническая ангиопатия сетчатки. Высокие показатели относительного риска и этиологической доли свидетельствуют о высокой степени профессиональной обусловленности заболеваний органа зрения.

Ключевые слова: хлебопекарное предприятие, производственные факторы, орган зрения, профессиональный риск.

CHARACTERISTICS OF THE STATE OF THE EYE IN BAKERY WORKERS

L. V. Khlyustova

We have studied the effect of occupational factors on the eye in workers of the main professional groups in bakery production. Peripheral retinal degeneration and hypertensive angiopathy of retina are leaders in the structure of eye diseases. An elevated relative risk of morbidity was revealed for diseases of the eye.

Key words: bakery production, occupational factors, eye, occupational risk assessment.

В настоящее время увеличилась распространенность нарушений органа зрения среди населения. Проблема имеет большое социальное значение, так как приводит не только к снижению трудоспособности человека, но и к ухудшению качества жизни в целом [4]. В этой связи выявление факторов, способствующих развитию офтальмопатологии, является актуальным. Среди причин, приводящих к развитию нарушений со стороны органа зрения, значимое место занимают профессионально-производственные факторы. В соответствии с Концепцией президентской программы «Здоровье работающего населения России на 2004—2015 гг.», приоритетным направлением социальной политики государства является охрана здоровья и продление профессионального долголетия трудящихся, что подразумевает, в том числе, разработку рекомендаций по оценке профессионального риска работающих в различных сферах деятельности [1].

Хлебопекарное производство является одной из наиболее социально значимых отраслей промышленности, в которой занято большое количество работающих, особенно женщин. На этом производстве факторами риска для здоровья являются повышенная температура воздуха рабочей зоны, монотонный тяжелый физический труд, нерациональная рабочая поза. Веду-

щим фактором является нагревающий микроклимат [3]. Влияние высокой температуры окружающей среды в производственных условиях вызывает у человека ряд функциональных изменений в центральной нервной системе, сердечно-сосудистой, иммунной и других важнейших системах жизнеобеспечения организма. Имеются данные о возможном влиянии вышеперечисленных факторов на орган зрения на примере работников подвижного состава железнодорожного транспорта [6].

В последние годы интенсивно развивается концепция донозологической гигиенической диагностики. В то же время практически отсутствуют работы, посвященные комплексной оценке состояния органа зрения у работников хлебопекарной промышленности с использованием новых методологических возможностей.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение особенностей характера и частоты патологических изменений органа зрения у работников хлебопекарной промышленности и их возможной связи с условиями труда.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 150 работников хлебопекарного предприятия женского пола в возрасте от 23 до 56 лет,