

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА И РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Теплякова Е.Д., Лагутеева Н.Е., Сависько А.А.

ГБОУ ВПО «Ростовский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия (344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29), e-mail: nataly-alex@mail.ru

Проведен анализ взаимосвязи анемического синдрома и развития нарушений ритма и проводимости у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Обследование детей проводили в динамике: при поступлении в клинику до начала химиотерапии (1а группа), после проведения индукции ремиссии (1б группа) и после окончания интенсивной полихимиотерапии (1в группа). При изучении анемического синдрома у детей с ОЛЛ выявлено, что на всех стадиях полихимиотерапии (ПХТ) содержание эритроцитов, гемоглобина крови было достоверно снижено, сопровождалось повышением концентрации эритропоэтина сыворотки крови. На всех этапах проведения ПХТ у детей с ОЛЛ выявлено достоверное сопряжение между номотопными нарушениями автоматизма (синусовые тахи-, бради-, аритмии) и содержанием эритроцитов, гемоглобина, эритропоэтина. Следовательно, анемический синдром ассоциирован с нарушением автоматической деятельности сердца у детей с ОЛЛ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, анемический синдром, нарушения ритма и проводимости.

RELATIONSHIP ANEMIC SYNDROME IN THE DEVELOPMENT OF DISORDERS OF RHYTHM AND CONDUCTION IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Tepliakova E.D., Laguteeva N.E., Savisko A.A.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy, 29), e-mail: nataly-alex@mail.ru

The relationship between anemic syndrome and rhythm and conduction disorders in the children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) was analyzed. 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). Examination of anemia syndrome in the children with ALL revealed significantly decrease the content of erythrocytes, hemoglobin and increase serum erythropoietin level at all stages of polychemotherapy (PCT). The children with ALL demonstrated significant association between nomotopic automatism disorders (sinus tachy-, brady, arrhythmias) and the content of erythrocytes, hemoglobin, erythropoietin at all PCT stages. Hence, anemic syndrome is associated with impaired automatic cardiac activity in children with ALL.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, children, anemia syndrome, disorders of rhythm and conduction.

Современные программы интенсивной полихимиотерапии, 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, проводимой основной и сопроводительной терапий у детей весьма часто развивается поражение сердечно-сосудистой системы [3]. При всех формах лейкоза развивается анемия. Анемия не только снижает качество жизни больных, но также оказывает и негативное влияние на результаты лечения. Причинами развития анемического синдрома при ОЛЛ могут быть замещение нормального кроветворения неконтролируемой пролиферацией бластных клеток в костном мозге в период манифестации ОЛЛ, активация гемолитических процессов и, следовательно, сокращение длительности жизни эритроцитов

[4], кровопотеря в связи с развившимся геморрагическим синдромом [5], гиперспленизм, а также дефицит кофакторов гемопоэза. С другой стороны, снижается продукция эритроцитов костным мозгом, что происходит из-за уменьшения доступности железа, накопленного в ретикулоэндотелиальной системе, недостаточного повышения уровня эритропоэтина в ответ на анемизацию и выработку ингибирующих эритропоэз цитокинов [6,7]. Общеизвестно, что анемия является независимым фактором, свидетельствующим о меньшей продолжительности жизни больных по сравнению с больными, имеющими нормальный уровень эритроцитов и гемоглобина. Будучи даже умеренной, анемия значительно ухудшает переносимость инфекций и других осложнений. Основной причиной, ведущей к наиболее выраженным нарушениям процессов энергообеспечения, является гипоксия [7,8].

Цель исследования: установить взаимосвязь между развитием дисфункции миокарда и анемическим синдромом у детей с ОЛЛ при проведении ПХТ.

Материалы и методы. Под динамическим наблюдением находилось 75 детей с впервые установленным диагнозом ОЛЛ в возрасте от 2 до 16 лет, находившихся на лечении в центре детской онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУ РО «Областная детская больница» стандартной (SRG) и промежуточной (MRG) групп риска. Средний возраст больных составил $6,61 \pm 0,41$ лет, медиана возраста – 6,0 лет. Пациенты получали полихимиотерапию по протоколу ALL-MB-2008. Обследование детей проводили в динамике: при поступлении в клинику до начала химиотерапии (1а группа), после проведения индукции ремиссии (1б группа) и после окончания интенсивной полихимиотерапии (1в группа). Группу сравнения составили 81 ребенок 1 и 2 групп здоровья, сопоставимых по возрасту и полу основной клинической группе.

Всем детям проведено полное клинико-лабораторное обследование, включая определение количества эритроцитов, гемоглобина (Hb), эритропоэтина (ЭПО) в сыворотке крови, стандартную электрокардиографию. Количество эритроцитов в крови определяли путём подсчёта в камере Горяева по методу, описанному в руководстве под редакцией Базарова М.А. (1988), результат выражали в $\text{ед} \times 10^{12}/\text{л}$. Содержание гемоглобина (Hb) определяли в гемолизате по методу, описанному И.С. Лугановой, М.Н. Блиновым (1975), спектрофотометрически при длине волны 540 нм в присутствии аммиачного раствора. Концентрацию гемоглобина выражали в г/л. Концентрацию эритропоэтина в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем «Эритропоэтин–ИФА–БЕСТ» (Россия) методом твердофазного иммуноферментного анализа, основанного на принципе «сэндвича».

Функциональное состояние миокарда 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 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 χ^2 и оценки его достоверности (p). При p менее 0,05 сопряжение между явлениями считалось достоверным.

Результаты исследования и их обсуждение. У всех детей с ОЛЛ на этапах ПХТ оценивали функциональное состояние миокарда при проведении ЭКГ в 12 стандартных отведениях в покое. Частота встречаемости и характер выявленных ЭКГ-изменений представлены в табл. 1.

Таблица 1

Частота ЭКГ изменений у детей с ОЛЛ на этапах ПХТ

ЭКГ-изменения	Контрольная группа (n=81)		Группа 1а (n=75)		Группа 1б (n=69)		Группа 1в (n=64)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Изменение вольтажа QRS	-		1	-	2	2,89	7	10,93
Удлинение QT	-		1	-	3	4,30	7	10,93
Нарушение процессов реполяризации (изменения ST-T комплекса) в 2х и более отведениях	15	18,51	25	33,33	29	42,02	39	60,93
Экстрасистолия	1		7	9,33	12	17,39	12	18,75
Синдром удлинения интервала PQ	1		-		1		1	-
Синдром тахи-, брадикардии	-		29	38,67	34	49,27	35	54,68
Блокады ножек пучка Гиса	7	8,64	12	16,00	14	20,28	16	25,00
AV блокады	-		-		2	2,89	-	

При анализе результатов ЭКГ было установлено, что у пациентов с ОЛЛ на всех этапах терапии ЭКГ-изменения выявлялись значительно чаще, чем у детей контрольной

группы и носили неспецифический характер. При этом ЭКГ-изменения у детей групп 1б и 1в регистрировались чаще, чем у пациентов до начала ПХТ. При анализе изменений ЭКГ выявлено, что в группе 1а ЭКГ-изменения регистрировались у 49 детей (65,33%), в группе 1б – у 55 человек (79,7%), а в группе 1в – у 56 пациентов (87,5%). Основным методом диагностики дистрофических изменений в миокарде является ЭКГ, а критериями диагностики миокардиодистрофии являются изменения ST-T комплекса в виде депрессии или элевации интервала ST, уплощенного или отрицательного зубца T [9]. У пациентов с выявленными признаками нарушения реполяризации миокарда в двух и более отведениях на ЭКГ нами была верифицирована миокардиодистрофия. Причем частота встречаемости миокардиодистрофии возрастала у пациентов группы 1в (60,93%) по сравнению с детьми группы 1а (33,33%). Следует отметить, что у части пациентов изменения на ЭКГ не сопровождались субъективными кардиальными симптомами.

Анализ содержания эритроцитов и Hb у детей с ОЛЛ выявил достоверное снижение обоих показателей во всех группах по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости анемического синдрома у детей с ОЛЛ на разных этапах ПХТ

Степень анемии	1а группа (n=75)		1б группа (n=69)		1в группа (n=64)	
	Абс. Число	%	Абс. Число	%	Абс. Число	%
I степень	27	36,0	35	50,7	31	48,4
II степень	24	32,0 **	4	5,8	3	4,7**
III степень	18	24,0*,**	0	0*	1	1,56**
Отсутствие анемии	6	8,0*,**	30	43,5*	29	45,3**

Примечание: * - статистически значимые различия при сравнении 1а и 1б групп ($p < 0,05$); ** - статистически значимые различия при сравнении 1а и 1в групп ($p < 0,05$)

Причем на каждом этапе терапии был выявлен достаточно большой размах изучаемых показателей. При анализе частоты встречаемости анемического синдрома выявлено, что в период манифестации заболевания он регистрировался у 69 детей (92,0%), в группах 1б и 1в – у 39 детей (56,52%) и 35 детей (54,68%) соответственно. Варьировала и степень выраженности анемии. Так, у пациентов группы 1б и 1в у половины пациентов регистрировалась анемия I степени, значительно реже выявлялась анемия II и III степени. Уменьшение анемического синдрома в динамике связано как с восстановлением нормального кроветворения у пациентов после проведения индукции ремиссии, так и в связи с трансфузионной коррекцией.

Анализ средних показателей эритроцитов и Hb представлен в табл. 3.

Таблица 3

Показатели эритроцитов, гемоглобина у детей контрольной группы и у пациентов с
ОЛЛ на этапах ПХТ

Показатели	Статистический параметр	Контрольная группа (n=81)	1а группа (n=75)	1б группа (n=69)	1в группа (n=64)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	М±m	4,49±0,1	2,94±0,1*	3,5±0,1*	3,4±0,1*
	Me [ДИ]	4,53 [4,40-4,57]	3,0 [2,79-3,09]	3,45 [3,35-3,60]	3,4 [3,32-3,52]
Hb, г/л	М±m	133,26±1,2	88,5±2,8*	109,5±2,3*	108,3±2,1*
	Me [ДИ]	132,0 [130,9-135,6]	85 [79,67-88,52]	108 [105,23-112,60]	109,5 [106,56-112,33]

Примечание: Me – медиана, ДИ – доверительный интервал (95%), * - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Средние показатели как эритроцитов, так и Hb во всех группах достоверно снижались по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Степень снижения эритроцитов и Hb уменьшалась к концу интенсивной терапии. При этом у детей с ОЛЛ анемия носила нормохромный характер.

Эритропоэтин является одним из важнейших факторов, регулирующих гемопоэз. Его продукция контролируется исключительно на уровне его гена гипоксией тканей, но не абсолютным числом циркулирующих эритроцитов [10]. Важнейшим фундаментальным стимулом продукции ЭПО является недостаточное снабжение тканей организма кислородом, и главным образом почечной коры, где вырабатывается ЭПО. Причем существует обратная линейная корреляция между уровнем Hb и уровнем плазменного ЭПО. Следовательно, уровень ЭПО может явиться маркером тканевой гипоксии [10]. Содержание ЭПО в сыворотке крови детей контрольной группы и пациентов с ОЛЛ на разных стадиях ПХТ представлено в табл. 4.

Таблица 4

Содержание ЭПО в крови у детей контрольной группы и больных ОЛЛ на этапах ПХТ

Показатель	Стат. параметр	Контрольная группа (n=32)	1а группа (n=33)	1б группа (n=37)	1в группа (n=43)
ЭПО, пг/мл	М±m	2,8±0,4	184,1±40,6*	94,2±16,8*	51,1±6,9*
	Me [ДИ]	2,3 [2,1-3,7]	89,2 [98,7-351,7]	34,4 [52,01-136,3]	31,4 [29,4-70,5]

Примечание: Me – медиана, ДИ – доверительный интервал (95%), * - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Установлено, что у пациентов с ОЛЛ в период манифестации заболевания и на протяжении всей терапии уровень ЭПО был выше, чем у детей контрольной группы. При

этом у детей группы 1а концентрация ЭПО была достоверно выше максимального значения в контрольной группе и в среднем составляла $184,10 \pm 40,57$ пг/мл ($p < 0,05$). Такое повышение ЭПО в этот период обусловлено выраженной анемией, и, соответственно, гипоксией тканей. Однако имеющаяся костномозговая недостаточность, обусловленная подавлением нормального кроветворения злокачественным клоном клеток, а также нарушением регуляции межклеточных взаимодействий, препятствует повышению эритроцитов и Нв. С другой стороны, развитию и прогрессированию анемического синдрома может способствовать повышение концентрации фактора, индуцирующего развитие анемии, который уменьшает осмотическую резистентность эритроцитов (Honda K. et al., 1995).

Вместе с тем в группе 1б концентрация ЭПО была достоверно выше максимального значения контрольной группы, в среднем составляя $94,17 \pm 16,78$ пг/мл ($p < 0,05$). Уровень ЭПО у детей после проведения индукции ремиссии снижался в 1,95 раза по сравнению с аналогичными показателями детей до начала лечения. У детей группы 1в уровень ЭПО продолжал снижаться относительно предыдущих сроков наблюдения, тем не менее, у детей этой группы средняя концентрация ЭПО была достоверно выше, чем у детей контрольной группы ($p < 0,05$), в среднем составляя $51,1 \pm 6,9$ пг/мл. Такая динамика содержания ЭПО возможно связана с уменьшением степени выраженности анемического синдрома в результате проведенных гемотрансфузий и восстановления нормального гемопоэза. Однако активная цитостатическая терапия является сильнейшим дополнительным фактором анемизации этих пациентов. Некоторые препараты, применяемые у детей с ОЛЛ, обладают непосредственным действием на почечные канальцы, что приводит к уменьшению продукции ЭПО. Вклад в развитие анемического синдрома у больных с ОЛЛ в процессе терапии, возможно, вносит геморрагический синдром, связанный с тромбоцитопенией. В то же время наличие интеркуррентных инфекционных воспалительных заболеваний также имеет значение в развитии анемического синдрома и снижения уровня ЭПО. Кроме этого уменьшение концентрации ЭПО сыворотки крови связано с качественным изменением собственных эритроцитов. Возможно, собственные эритроциты после достижения ремиссии заболевания способны более эффективно осуществлять кислородтранспортную функцию, что указывает на включение компенсаторных механизмов.

Таким образом, на всем протяжении лечения у детей с ОЛЛ, несмотря на высокий уровень ЭПО, наблюдается гипорегенераторная нормохромная анемия, степень которой уменьшается к окончанию курса интенсивной ПХТ. При этом на развитие анемического синдрома на этапах наблюдения влияют, по-видимому, разные механизмы.

При проведении сопряженного анализа в группе 1а максимальные значения критерия согласия χ^2 отражали достоверную взаимосвязь между номотопными нарушениями

автоматизма (синусовые тахи-, бради-, аритмии), и снижением в сыворотке крови детей с ОЛЛ уровня Hb, эритроцитов и повышением эритропоэтина ($p < 0,05$). Высокие достоверные значения критерия χ^2 показывало наличие сопряженности между нарушениями процессов реполяризации в миокарде (снижение амплитуды зубца Т, изменение позиции сегмента S–Т) на ЭКГ и содержанием Hb и эритропоэтина ($p < 0,05$).

Это указывает на общие механизмы развития ЭКГ-изменений и индукции выработки ЭПО гипоксическим сигналом. В основе молекулярных механизмов образования ЭПО лежит транскрипция ЭПО гена в кислородвосприимчивых клетках почек и печени с последующим синтезом и накоплением ЭПО мРНК. Вновь образованные молекулы ЭПО не депонируются, а немедленно секретируются в кровь. Клеточные сенсоры O_2 дают возможность клеткам «зондировать» наличие O_2 в их окружении и регулировать функции клетки-продуцента ЭПО. HIF-1 – медиатор синтеза ЭПО в ответ на гипоксию, является активатором транскрипции ЭПО-гена [10]. Патологические состояния, стимулирующие продукцию ЭПО, такие как анемия, гипоксия, характеризуются в общем уменьшением парциального давления кислорода в периферических тканях, включая клетки печени и почек, которые синтезируют ЭПО.

В 1б группе сохранялась достоверная сопряжённость между номотопными нарушениями автоматизма (синусовые тахи-, бради-, аритмии) и показателями анемического синдрома ($p < 0,05$).

После окончания основного курса ПХТ, в 1в группе, как и на всех предыдущих этапах анализа, сохранялась достоверная сопряжённость между номотопными нарушениями автоматизма (синусовые тахи-, бради-, аритмии) и показателями анемического синдрома ($p < 0,05$). Кроме того выявлена достоверная связь между нарушениями процессов реполяризации в миокарде ЛЖ (снижение амплитуды зубца Т) и эритропоэтином ($p < 0,05$).

Таким образом, проведённый анализ выявил на всех стадиях заболевания наличие у детей с ОЛЛ нормохромной анемии, степень которой уменьшалась в динамике лечения. Эта анемия сопровождалась повышенным синтезом эритропоэтина на всех стадиях ПХТ. У детей с ОЛЛ определена депрессия гликолиза в эритроцитах и отсутствие включения модуляционных механизмов компенсации гемической гипоксии. Включение компенсаторных изменений сродства Hb к кислороду в эритроцитах установлено лишь после окончания интенсивного курса ПХТ.

На всех этапах проведения ПХТ у детей с ОЛЛ выявлено достоверное сопряжение между номотопными нарушениями автоматизма (синусовые тахи-, бради-, аритмии) и содержанием эритроцитов, Hb, ЭПО, следовательно анемический синдром ассоциирован с нарушением автоматической деятельности сердца.

Заключение. Результаты исследования позволяют считать необходимым проведение мероприятий, предотвращающих развитие анемического синдрома у детей с острым лимфобластным лейкозом.

Список литературы

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. Acute lymphoblastic leukaemia / Inaba H., Greaves M., Mullighan C. // Lancet. – 2013. – Vol. 381. – P. 1943-1955.
3. Oztarhan K. The value of echocardiography versus cardiac troponin I levels in the early detection of anthracycline 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.
4. Сараева Н.О. Механизмы развития анемии при гемобластозах // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 1. – С. 31-37.
5. Колганов А.В. Анемический синдром при гемобластозах. – 2006. - [Электронный ресурс] URL: <http://www.hematology.ru/general/anaemia/publication/001.pdf> (дата обращения 1.07.2012).
6. Теплякова Е.Д. Способ прогнозирования развития нарушений функции миокарда у детей, находящихся на разных этапах полихимиотерапии / Теплякова Е.Д., Тарасова Н.Е., Сависько и др. // Патент на изобретение РФ № 2502071 от 20.12.2013.
7. Теплякова Е.Д. Особенности развития анемического синдрома у детей с острым лимфобластным лейкозом полихимиотерапии / Теплякова Е.Д., Тарасова Н.Е., Сависько и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX. - №2. – С.55-57.
8. Теплякова Е.Д. 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 и др. // Вестник Волгоградского медицинского университета. – 2011. – Т. 3, № 39. – С. 66-68.
9. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста / И.В. Леонтьева. –М. : Медпрактика-М, 2005. - 536 с.
10. Павлов А.Д. Эритропоз, эритропозин, железо / А.Д. Павлов, Е.Ф. Морщакова А.Г. Румянцев // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – 304 с.

Рецензенты:

Лебеденко А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней № 2 ГБОУ ВПО
РостГМУ Минздрава, г. Ростов-на-Дону;

Кастанаян А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 ГБОУ
ВПО РостГМУ Минздрава, г. Ростов-на-Дону.