



(23,29±2,16 ммол/л) определён выше по сравнению с полиартикулярной формы (прооксидантная тотальная активность – 16,29±2,65 ммол/л, малондиальдегида – 20,52±1,53 ммол/л) и олигоартикулярной формы (прооксидантная тотальная активность – 14,74±2,44 ммол/л, малондиальдегида – 20,11±1,19 ммол/л),  $p < 0,05$ .

В зависимости от клинической формы, при системной форме уровень супероксиддисмутазы (1068,64±65,18 уе/л), антиоксидантной тотальной активности (13,36±2,86 ммол/л), каталазы (20,78±4,44 ммол/с.л) и церулоплазмينا (182,72±24,42 мг/л) определён на много ниже по сравнению с полиартику-

лярной формы (супероксиддисмутазы – 1143,30±51,10 уе/л, антиоксидантная тотальная активность – 21,84±2,44 ммол/л, каталаза – 31,83±3,71 ммол/с.л, церулоплазмин – 174,83±10,28 мг/л) и олигоартикулярной формы (супероксиддисмутазы – 1159,81±43,81 уе/л, антиоксидантная тотальная активность – 26,26±3,38 ммол/л, каталаза – 32,78±3,6 ммол/с.л, церулоплазмин – 176,91±11,72 мг/л),  $p < 0,01$ .

#### Выводы:

1. У детей с ЮИА отмечено значительное увеличение прооксидантных параметров и снижение антиоксидантных параметров, что отражает выраженный оксидативный процесс и снижение эндогенного антиоксидантного барьера у пациентов с ЮИА.

2. В зависимости от клинической формы, при системной форме отмечено высокий уровень прооксидантных параметров и низкий уровень антиоксидантных параметров по сравнению с полиартикулярной и олигоартикулярной формы, что отражает более интенсивный оксидативный процесс и более низкий антиоксидантный эндогенный барьер при системной форме по сравнению с другими клиническими формами ЮИА.

Лагутеева Н.Е., Сависько А.А., Шестопапов А.В.

### МОДЕЛЬ РАСЧЕТА ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ФЕРРОКИНЕТИЧЕСКИХ КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

*Кафедра пропедевтики детских болезней Ростовского Государственного Медицинского Университета, Россия*

Длительная безрецидивная выживаемость у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в настоящее время составляет более 92%. В связи с этим актуальным является своевременная диагностика осложнений, основанная на выявлении их ранних признаков, что в свою очередь позволяет своевременно начать активную превентивную терапию и предупредить развитие угрожающих жизни состояний.

Анализ клинической характеристики и частоты встречаемости основных синдромов у детей с ОЛЛ в динамике полихимиотерапии (ПХТ) показал, что, несмотря на улучшение общего состояния пациентов к моменту окончания интенсивного курса ПХТ (улучшение самочувствия, уменьшение выраженности анемического, геморрагического, лимфопролиферативного, инфекционного синдромов), сохраняются симптомы кардиоваскулярных нарушений. Выявленные симптомы в сочетании с ЭКГ-изменениями и эхокардиографическими признаками нарушения релаксации миокарда левого желудочка свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс миокарда. При этом вклад в развитие поражения миокарда, вероятно, вносят как опухолевый процесс, так и проводимая полихимиотерапия, а также сопроводительная терапия, включающая гемотрансфузии. Множественные трансфузии эритроцитарной массы, применяемые для коррекции анемии у детей с ОЛЛ, неблагоприятно влияют на результаты лечения, вызывают нарушение метаболизма железа.

В связи с вышеизложенным, была определена цель настоящей работы: разработать модель расчета персонализированного риска развития ранних нарушений функции миокарда у пациентов с ОЛЛ в процессе ПХТ для оптимизации тактики проведения среди них превентивных мероприятий, направленных на снижение вероятности формирования кардиальных осложнений и развития угрожающих жизни состояний.

**Материалы и методы.** Под динамическим наблюдением находились 43 ребенка с впервые установленным диагнозом ОЛЛ в возрасте от 2 до 15 лет, проходивших обследование и лечение в детском отделении клиники Рост ГМУ и Центре детской онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУ РО «Областная детская больница».

Обследование пациентов проводили в три этапа: при поступлении до начала химиотерапии, после проведения индукции ремиссии и после окончания курса интенсивной ПХТ. Группу сравнения составили 32 ребенка 1 и 2 групп здоровья, сопоставимых по возрасту и полу основной клинической группой.

Всем пациентам было выполнено клинико-инструментальное обследование, включающее ЭКГ, комплексную трансторакальную доплерографическую эхокардиографию, изучение содержания железа, общей железосвязывающей способности сыворотки крови, коэффициента насыщения трансферрина железом, уровня эритропоэтина, ферритина, гепсидина сыворотки крови, предшественника мозгового натрийуретического пептида крови. Статистическая обработка результатов проведена с применением ПО Microsoft Office Excel и Statistica, 6.0.

В ходе исследования было выявлено повышение содержания железа, КНТ, ферритина и гепсидина сыворотки крови на протяжении всего курса ПХТ у пациентов с ОЛЛ. При этом, в каждый период проведения ПХТ причины повышения железа, ферритина и гепсидина крови, по нашему мнению, были различны. По-видимому, в начале заболевания, в период разгара клинических проявлений, основной причиной увеличения содержания ферритина и гепсидина являлись инфекционные осложнения и прогрессия опухолевого клона. В дальнейшем, после выхода пациентов в ремиссию, уменьшения инфекционных осложнений и вторичных воспалительных заболеваний, нарастание содержания ферритина и гепсидина, вероятнее всего, обуславливает перегрузка железом, возникающая после неоднократных гемотрансфузий.

На всех этапах проведения ПХТ у детей с ОЛЛ было выявлено достоверное сопряжение между номотопными нарушениями автоматизма (синусовые тахи-, бради- аритмии) и уровнем железа сыворотки; экстрасистолиями 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.

По окончании интенсивного курса ПХТ у больных ОЛЛ была установлена тесная прямая взаимосвязь между уровнем железа, КНТ, гепсидином и индексом жесткости миокарда, а также между содержанием ферритина и показателем  $V_{(E-Ea)}$ , что доказывает сопряженность между перегрузкой железом и диастолической функцией миокарда ЛЖ.

С помощью метода множественной регрессии построена модель расчета персонифицированного риска развития ранних нарушений функции миокарда у пациентов с ОЛЛ при проведении интенсивного курса ПХТ с учетом определения уровня ферритина, гепсидина и железа сыворотки крови в дебюте заболевания и после проведения индукции ремиссии. Ранее в совместных работах [Сависько А.А. и соавт., 2011; Теплякова Е.Д. и соавт., 2011] были определены оптимальные положительные критерии для доплерографических показателей диастолической дисфункции, таких как индекс жесткости миокарда, временной показатель  $V_{(E-Ea)}$ , а также для предшественника мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP, как информативного биохимического маркера кардиальных осложнений. Превышение данных показателей оптимального положительного критерия позволяет констатировать развитие ранних нарушений функции миокарда.

Модель включает в себя 4 уравнения, отражающих вероятность развития ЭКГ нарушений (номотопные нарушения автоматизма в купе с нарушениями реполяризации миокарда), повышения индекса жесткости миокарда (выше 0,47 усл. ед.), повышения доплерографического показателя  $V_{(E-Ea)}$  (выше 28 мс) и увеличение предшественника мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP (выше 28 пг/мл).

Значение каждого коэффициента более 0,7 свидетельствует о высоком риске появления конкретного раннего признака кардиальных осложнений при проведении интенсивного курса ПХТ у данного больного. При установлении риска наступления кардиальных осложнений сразу по 4-м признакам необходимо пользоваться теоремой умножения вероятности из раздела теории вероятностей. Четыре величины вероятностей, рассчитанные по четырем уравнениям нужно перемножить. Если общий коэффициент более 0,24 ( $0,7 \times 0,7 \times 0,7 \times 0,7$ ), то это с учетом всех показателей свидетельствует о высокой вероятности наступления кардиальных осложнений.

$$\begin{aligned} \text{ЭКГ1в} &= 0,667629 + (-0,000278) \times \text{ферритин1а} + 0,000399 \times \text{гепсидин1а} + \\ &+ (-0,000773) \times \text{железо1а} + 0,000552 \times \text{ферритин1б} + (-0,001144) \times \text{гепсидин1б} + (-0,011576) \times \text{железо1б} \\ \text{Индекс жесткости миокарда1в} &= 0,255366 + 0,000527 \times \text{ферритин1а} + \\ &+ 0,000281 \times \text{Г1а} + 0,005374 \times \text{железо1а} + (-0,000306) \times \text{ферритин1б} + \\ &+ 0,001773 \times \text{гепсидин1б} + (-0,002155) \times \text{железо1б} \\ V_{(E-Ea)}1в &= 0,537484 + (-0,000077) \times \text{ферритин1а} + 0,000073 \times \text{гепсидин1а} + \\ &+ 0,006246 \times \text{железо1а} + 0,000362 \times \text{ферритин1б} + (-0,001406) \times \text{гепсидин1б} + (-0,000516) \times \text{железо1б} \\ \text{NT-pro-BNP1в} &= 0,244 + 0,0003 \times \text{ферритин1а} + 0,0003 \times \text{гепсидин1а} + 0,018 \times \\ &\times \text{железо1а} + (-0,0003) \times \text{ферритин1б} + 0,001 \times \text{гепсидин1б} + (-0,001) \times \text{железо1б} \end{aligned}$$

Таким образом, использование в практической деятельности модели расчета персонифицированного риска развития нарушений функции миокарда при проведении ПХТ оказывает существенную помощь в выборе тактики ведения пациента. При высокой вероятности развития дисфункции миокарда (значение общего коэффициента более 0,24) ребенка следует включить в группу риска по вероятному формированию кардиальных осложнений с целью диспансерного наблюдения и проведения курса превентивных мероприятий.