

Инструментальные показатели сердечной функции и уровень сывороточного тропонина I у детей с острым промиелоцитарным лейкозом на этапах полихимиотерапии

*Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии,
Республиканский научно-практический центр "Кардиология"

В процессе противоопухолевой терапии, содержащей антрациклиновые антибиотики, изучена динамика электрокардиографических и эхометрических показателей сердца и сывороточного тропонина I у 8 детей, больных острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ). Установлено, что исходный кардиальный статус больных ОПЛ характеризуется компенсаторной гипердинамией. Значимое увеличение амплитуды отклонений сегмента STV4 на ЭКГ по сравнению с исходными данными, снижение контрактильности миокарда левого желудочка по показателю ФУ ($p < 0,05$), его ремоделирование ($p < 0,05$) и тенденция к увеличению тропонина I в динамике лечения при увеличении этого показателя по завершении терапии ($p < 0,05$) в группе больных ассоциированы с проявлениями дозозависимой ранней антрациклиновой кардиотоксичности.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, антрациклиновые антибиотики, кардиотоксичность, ЭКГ, ЭхоКГ, тропонин I, дети.

I.V.Begun, R.A.Tarasevich, I.I.Papkevich, M.G.Kolyadko *

Instrumental factors of the cardiac function and the level serum troponin I in children with acute promyelocytic leukemia on the stages of the chemotherapy

During an containing anthracyclin antibiotics therapy was studied track record ECG, echocardiography heart factors and of the serum troponin I level in 8 children with acute promyelocytic leukemia. It was established source status of the sick was characterized of the circulatory system by hyperfunction compensatory. The Significant increasing of deflections of ST V4 segment in contrast with source value ($p < 0,05$) and a reduction of myocardial left ventricular contractility on factor SF ($p < 0,05$), remodeling of the left ventricular ($p < 0,05$) and trend to growing (increase) of the troponin I during of treatment with an increasing a cumulative dose an anthracyclines ($p < 0.05$) was associated with manifestations of the early anthracycline of dose dependent of cardiotoxicity.

Key words: acute promyelocytic leukemia, anthracyclin antibiotics, cardiotoxicity, ECG, echocardiography, troponin I, children

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ - М3 по FAB-классификации), у детей составляет 5-10% от всех миелобластных лейкозов. В основе патогенеза заболевания лежит "блок" дифференцировки промиелоцитов, с целью снятия которого используются препараты АТРА (all transretinoic acid) [4]. Положительный эффект возможен только в сочетании их с высокими дозами антрациклиновых антибиотиков (ААБ) [4]. Бессобытийная выживаемость в течение 4 лет составляет 95,5% [2]. Серьезным побочным эффектом остается антрациклининдуцированная кардиотоксичность [8], так как при лечении ОПЛ у детей используются наибольшие в педиатрической онкологии дозы ААБ - для протоколов APL98/APL2003 кумулятивные дозы даунорубицина составляют 405/495 мг/м². При этом потенциально токсической

дозой в доксорубициновом эквиваленте принято считать 500-550 мг/м² [10]. Имеются публикации, указывающие на потенциальную опасность ААБ для миокарда ребенка в дозах ниже пороговых значений [7]. Кардиотоксичность ААБ может проявляться на любой стадии лечения [10]. Острое проявление антрациклиновой кардиотоксичности характеризуется кардиальными осложнениями в процессе лечения [10]. Мы не нашли в доступной литературе систематизированных данных по оценке проявлений острой кардиотоксичности у больных ОПЛ, при том, что развитие кардиальных осложнений в раннем периоде заболевания - предпосылка к формированию антрациклиновой кардиопатии в отдаленные сроки [5].

Целью исследования явилось изучение функциональных показателей сердца и сывороточного тропонина I у детей, больных ОПЛ на этапах антрациклинсодержащей полихимиотерапии (ПХТ).

Материал и методы

В динамике лечения под наблюдением находилось 8 детей, больных ОПЛ, госпитализированных в РНПЦДОГ за период с 2000 по 2003 год. Возраст составил от 1 года до 15 лет, медиана 11 лет, из них 3 девочки и 5 мальчиков. Диагноз ОПЛ устанавливался гематологами РНПЦДОГ на основании миелограммы с морфологической и цитохимической оценкой, иммунофенотипирования лейкоэмических клеток, цитогенетического и молекулярно-биологического исследования клеток костного мозга. Вошедшие в исследование дети получали терапию по модифицированному протоколу лечения ОПЛ-98 с использованием АТРА. Согласно протокола, даунорубицин вводился в периоде индукции ремиссии в дозе 180 мг/м²; в консолидации ремиссии - в дозе 180 мг/м² и в интенсификацию - в дозе 135 мг/м². Кумулятивная доза препарата составила 495 мг/м². Исходно и на этапах ПХТ (до и после каждого введения ААБ) помимо клинической оценки всем детям выполнялось инструментальное исследование сердца: ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ) и лабораторное определение уровня сывороточного кардиального тропонина I (сTnI).

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Sonos 1000 (Hewlett Packard, США) в М-, В- и доплеровском режимах по стандартным методикам (Feigenbaum H., 1995, Hatle L., 1987). Оценивались морфометрические и объемные показатели сердца, а также показатель, характеризующий постнагрузку/ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) - WSmerid* (меридиональный стресс задней стенки ЛЖ). Показатели тонуса периферических сосудов и минутного объема кровообращения (ИПС - индекс периферического сопротивления, ИК - индекс кровообращения) для нивелирования фактора веса и возраста пациентов приводили к единице массы тела с последующим выражением в виде индексов в % от должных величин - %ИПС, %ИК [1].

Регистрация ЭКГ проводилась на электрокардиографе CardioSmart (Hellige, Германия) в 6-ти стандартных и усиленных отведениях от конечностей и 6-ти грудных отведениях.

Уровень сывороточного сTnI, как маркера повреждения миокарда, оценивался иммуноферментным методом с помощью анализатора ACCESS (Beckman Coulter, США). Аналитические пределы чувствительности прибора - 0,01-100 нг/мл. Уровень сTnI определялся до и в течение первых суток после введения ААБ. Нормальными считали его значения до 0,1 нг/мл.

Достоверность различия сравниваемых показателей определяли методами параметрической и непараметрической статистики. Характер и силу корреляционных связей оценивали методом Спирмена. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica for Windows V.6. Достоверными полученные результаты считали в случае $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Клинически в диагностический период признаков сердечной недостаточности (СН) II ни у кого из больных не было. Слабый систолический шум на верхушке и в V точке отмечался у 75% больных, носил дующий характер, выраженность его соответствовала степени тяжести анемического синдрома (уровень гемоглобина в группе составлял $74,25 \pm 16,23$ г/л). Умеренное расширение границ сердца до начала лечения клинически было выявлено у 1 больного. На разных этапах ПХТ кардиальный статус 4 из 8 больных характеризовался проявлением СН II-III степени, что требовало наблюдения и лечения в условиях анестезиолого-реанимационного отделения.

Динамика информативных ЭКГ и ЭхоКГ показателей представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

ЭхоКГ- показатели больных на этапах ПХТ ($M \pm \sigma$, N=8)

Этап\ Показатель	FS %	EF %	WS merid (г/см ²)
Исходно	$38,20 \pm 4,43$	$68,69 \pm 6,08$	$54,44 \pm 11,00$
После 1 ААБ	$37,39 \pm 7,37$	$67,40 \pm 9,56$	$63,06 \pm 16,38$
Перед 2 ААБ	$37,21 \pm 4,99$	$67,39 \pm 6,77$	$56,31 \pm 15,48$
После 2 ААБ	$35,09 \pm 5,31$	$64,61 \pm 6,74$	$62,00 \pm 19,63$
Перед 3 ААБ	$35,68 \pm 3,73$	$57,59 \pm 23,54$	$61,74 \pm 19,12$
После 3 ААБ	$32,43 \pm 4,99^*$ $p=0,029$	$60,94 \pm 6,93^*$ $p=0,032$	$67,69 \pm 12,20^*$ $p=0,047$

* по сравнению с исходными данными

Таблица 2

ЭКГ-показатели больных на этапах ПХТ ($M \pm \sigma$, N=8)

Этап\ Показатель	R _{II} (мВ)	R _{V4} (мВ)	ST _{V4} (мВ)	T/R _{II}	P/R _{II}
Исходно	1.39	2.05	0.01	0.148	0.073
	± 0.27 ^{*5,6}	± 0.68 ^{*5,6}	± 0.009 ^{*4,6}	± 0.05 ^{*3}	± 0.019 ^{*3,4,5}
После 1 ААБ	1.27	1.57	0.02	0.208	0.072
	± 0.39	± 0.51	± 0.04	± 0.132	± 0.028 ^{*4}
Перед 2 ААБ	1.07	1.56	0.05	0.29	0.097
	± 0.3	± 0.55	± 0.06	± 0.15	± 0.016
После 2 ААБ	1.13	1.53	0.04	0.245	0.107
	± 0.32	± 0.76	± 0.02	± 0.143	± 0.022
Перед 3 ААБ	0.94	1.26	0.06	0.36	0.11
	± 0.34	± 0.45	± 0.06	± 0.29	± 0.044
После 3 ААБ	0.97	1.14	0.045	0.27	0.113
	± 0.31	± 0.41	± 0.03	± 0.14	± 0.04

* p<0,05 - достоверность различий показателя с указанным этапом.

По данным ЭКГ до начала лечения нарушения функции автоматизма, наблюдаемые у 7 больных, проявлялись в основном синусовой тахикардией. Эктопический правопредсердный ритм наблюдался у одного пациента и миграция суправентрикулярного источника ритма также у одного пациента. Не выявлено достоверной корреляционной связи между ЧСС и выраженностью анемического синдрома.

В процессе проведения курсов ПХТ с использованием ААБ наблюдалась тенденция к снижению амплитуды зубца R во II-ом стандартном и в V4 отведениях и отличием от исходных значений по мере получения дозы ААБ 495 мг/м². Более выраженное достоверное увеличение соотношения P/R_{II} на этапах лечения, по сравнению со снижением R_{II}, происходило на фоне инфузионной терапии, сопровождающей нагрузку на правое предсердие.

Нарушения реполяризации желудочков сердца проявлялись смещением сегмента ST, уплощением и/или инверсией зубца T. У части детей изменения имели диффузный характер (сглаженный и/или отрицательный зубец T наблюдался во всех отведениях ЭКГ, в нескольких отведениях - депрессия сегмента ST). Достоверность изменений ST-сегмента по окончании ПХТ с использованием ААБ отмечена в целом по группе для ST_{V4}. У одного больного наблюдалась ЭКГ симптоматика острой ишемии миокарда.

При индивидуальном анализе данных базовой ЭхоКГ у одного больного определялось умеренное увеличение размеров полости ЛЖ при удовлетворительной его сократительной функции и с тенденцией к увеличению WS_{мерид}. Ремоделирование миокарда у этого больного связывали с диастолической нагрузкой на фоне регургитации 1-2 степени на аортальном клапане. Впоследствии у этого больного в периоде индукции ремиссии (кумулятивная доза ААБ 180 мг/м²) развилась клиника острой ишемии миокарда с кардиогенным отеком легких, фибрилляцией

желудочков с выходом на асистолию, что ассоциировалось с проявлением острой кардиотоксичности.

Исходное увеличение контрактильности миокарда регистрировалось у двух больных. В целом по группе исходный режим кровообращения характеризовался состоянием патологической гипердинамии по показателям ИК%, ИПС% ($174,15 \pm 45,19$ и $57,43 \pm 16,6$ соответственно).

По окончании III блока ПХТ не было изменений со стороны диастолических размеров желудочков сердца, толщины стенок и индексов массы миокарда ЛЖ в сравнении с исходными данными. При оценке не зависящих от возраста индексов сократительной функции миокарда ЛЖ: фракции укорочения (SF) и фракции выброса (EF), а также показателя WSmerid - выявлены однозначно трактуемые изменения. Констатировано относительное динамическое снижение показателей контрактильности ЛЖ (SF, EF; $p=0.025$ и 0.032 соответственно), его ремоделирование (увеличение WSmerid, $p=0.047$) к моменту завершения антрациклинсодержащего этапа ПХТ. Степень относительного снижения SF, как наиболее чувствительного показателя систолической функции при оценке кардиотоксичности [6], в процессе терапии составила 16% от исходного уровня.

В качестве маркера повреждения миокарда в исследовании использовался сTnI [3, 9], как более специфичный, по сравнению сTnT, что связано с реэкспрессии сTnT в процессе регенеративных и дегенеративных изменений скелетной мускулатуры [9]. Уровень сTnI определялся у 6 больных (таблица 3). В целом по группе после первого введения ААБ отмечена тенденция к его возрастанию. Абсолютные значения сTnI при этом колебались в интервале 0-0,04 нг/мл. К моменту, предшествующему второму введению ААБ тенденция к увеличению сTnI сохранялась. После их второго введения относительное увеличение показателя от исходного (до II введения) было отмечено у 2 из 6 детей. После третьего введения ААБ - у 4 из 6 больных, по сравнению с исходным (до III введения) и в целом по группе значения сTnI отличались от таковых до начала терапии ААБ ($p<0.05$). Прослеживалась достоверная положительная корреляционная связь кумулятивной этапной дозы ААБ и уровня сTnI ($R=0,97$; $p<0,05$). Большой разброс значений концентраций сTnI у больных ОПЛ может косвенно указывать на разную чувствительность миокарда больных к повреждающему действию ААБ на этапах высокодозной ПХТ.

Таблица 3

Уровень сTnI у больных на этапах ПХТ

	До I ААБ N=5	После I ААБ (180 мг/м ²) N=4	До II ААБ N=5	После II ААБ(180 мг/м ²), кумулятивная доза 360 мг/м ² N=6	До III ААБ N=6	После III ААБ(135 мг/м ²), кумулятивная доза 495 мг/м ² N=6
сTnI (нг/мл) M±σ	0.010±0.009	0.018±0.006	0.037±0.008	0.038±0.009	0.047±0.014	0.057±0.019*
Пределы колебания сTnI (ng/ml)	0-0,02	0-0,04	0,02-0,06	0,02-0,07	0,03-0,10	0,02-0,14
Срок от первого введения ААБ (сут)		0-1	41-43	44-46	66-109	69-112

* $p < 0,05$ - достоверность различий значений сTnI после терапии ААБ по сравнению с исходными данными .

В настоящей работе по объективным причинам не проводилось исследование эндокардиальных биоптатов, однако клинические факты и результаты анализа показателей сердечной функции группы больных ОПЛ могут свидетельствовать о значимости повреждения у них миокарда на этапах высокодозной антрациклинсодержащей ПХТ. Повреждение кардиомиоцитов в детском возрасте ведет к потере их критической массы. Рост ребенка приводит к увеличению требований к сердцу, что ведет к проявлению ограниченности компенсаторных возможностей (поздней кардиотоксичности), а это в конечном итоге может приводить к прогрессированию необратимых изменений в отдаленном периоде, требующих трансплантации сердца [8]. В настоящее время разрабатываются основные направления профилактики проявлений антрациклиновой кардиотоксичности: модификация доз и режимов введения ААБ; использование липосомальных форм ААБ; применение кардиопротекторов (кардиоксан) [10]. На наш взгляд, следует также проводить комплексный контроль исходного состояния кардиальной функции больных перед началом высокодозной антрациклинсодержащей терапии и на ее этапах с целью своевременного выявления больных с риском развития кардиальной дисфункции и назначения сопроводительной терапии. Набор контролируемых показателей должен включать: ЭКГ оценку сегмента ST и процессов реполяризации, ЭхоКГ оценку FS, EF, WSmerid и иммуноферментное определение уровня сывороточного сTnI.

Выводы:

1. У больных ОПЛ детей состояние кровообращения в периоде развернутых клинических проявлений основного заболевания характеризуется компенсаторной гипердинамией, что подтверждается увеличением значений параметров ИК%, ИПС% по отношению к должным величинам до начала программного лечения.
 2. Второе и третье введение ААБ (протокол ОПЛ-98) сопровождается значимым увеличением амплитуды отклонений сегмента ST V4 по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$), что может указывать на ухудшение процессов реполяризации миокарда желудочков.
 3. К моменту завершения антрациклинсодержащей терапии (ААБ в кумулятивной дозе 495 мг/м²) имеет место снижение контрактильности миокарда (SF(%) - на 4 единицы, что составляет 16% от исходного уровня, EF(%) - на 8 единиц, что составляет 12% от исходного уровня) и ремоделирование левого желудочка ($p < 0,05$).
 4. Отмечается тенденция к увеличению сывороточного сTnI в динамике лечения детей с ОПЛ с нарастанием кумулятивной дозы ААБ при увеличении этого показателя по завершении ПХТ ($p < 0,05$), что свидетельствует о повреждении миокарда.
- Полученные результаты могут использоваться при сопоставлении с таковыми в оценке эффективности проведенных мероприятий по профилактике проявлений ранней кардиотоксичности у больных ОПЛ.

* Рассчитывается по формуле: $WSmerid = 0,334(BP \text{ peak sys} / LVPWs \times [LVIDs / 1 + LVPWs / LVIDs])$, где BPsys - артериальное давление систолическое, LVPWs - толщина задней стенки левого желудочка в систолу, LVIDs - конечно-систолический диаметр левого желудочка.

Литература

1. Аринчин В.Н., Курек В.В., Мишарев О.С. и соавторы. Диагностика и коррекция нарушений кровообращения при гнойно-воспалительных заболеваниях у детей. Методические рекомендации. - Минск, 1994, - С. 4-7.
2. Самочатова Е. В., Масчан А. А., Алейникова О. В. и др. Опыт лечения промиелоцитарного лейкоза у детей по протоколу с использованием трансретиноевой кислоты: результаты клиник России и Беларуси// Гематология и трансфузиология - 2000 - №1. - С.16.
3. Черданцев Г.А., Мякишева О.А., Цывьян П.Б. Иммунохимическая диагностика необратимых повреждений миокарда у детей // Российский педиатрический журнал - 2001 - №3. - С. 37-40.
4. Botton S. de, Coiteux V., Chevret S. et al. Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and chemotherapy// Journal of Clinical Oncology - 2004 - Vol. 22 - N 8. - P.1404-1412.
5. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults// Semin Oncol - 1998 - Vol. 25 - N 4. - P. 72-85.
6. Lipshultz SE, Colan CD: The use of echocardiography and Holter monitoring in the assessment of anthracycline-treated patients, in Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ (eds): Cardiac Toxicity After Treatment for Childhood Cancer. New York, NY, Wiley -Liss - 1993. - P. 45-62.
7. Messinger Y, Uckun F. M . A critical risk-benefit assesment argues against the use of anthracyclines in induction regimens for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia// Leuk Lymphoma. - 1999. - Vol. 34 - N 5. - P. 415-32
8. Thomas X., Le Q., Fiere D. Anthracycline-related toxicity requiring cardiac transplantation in long-term disease-free survivors with acute promyelocytic leukemia// Annals of Hematology - 2002 - Vol. 81 - N9. - P. 504-507.
9. Umlauf J., Pecen L., Nekulovb M., Љимниковb M., Vondrbiek V., Valnk D., Косбк I., Novbк J., Круриика J. Troponins in current clinical practice// Biomarkers and Environment - 2002 - Vol. 5 - No.3.4.
10. Voutsadakis Ioannis A. Cardiotoxicity of anthracyclines// Наема - 1998 - Vol. 1 - N 4. - P. 166-175