

Кардиотоксическое влияние полихимиотерапии у пациентов с острыми лейкозами

Ф.И. Одинаев

Государственное образовательное учреждение «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения» МЗиСЗН РТ

В статье приведён анализ данных литературы, касающихся кардиотоксического влияния полихимиотерапии у пациентов с острыми лейкозами. Особое внимание уделено токсическому влиянию на миокард антрациклиновых антибиотиков, используемых в химиотерапии злокачественных опухолей (адриамицин, доксорубицин и др.), которые приводят к развитию острой и хронической кардиотоксичности, проявляющейся в виде вазодилатации, гипотензии, нарушений ритма сердца, миокардита и кардиомиопатии.

Своевременное выявление признаков кардиотоксического повреждения миокарда и назначение необходимой терапии, совместно с кардиологом, предотвращает грозные осложнения у пациентов с острыми и хроническими лейкозами.

Ключевые слова: лейкоз, полихимиотерапия, кардиотоксичность, миокардит, кардиомиопатия, аритмия

В структуре критических состояний, связанных с полихимиотерапией (ПХТ), важное место отводится: сердечно-сосудистой недостаточности, коагулопатиям, острой дыхательной недостаточности, нарушениям ЦНС, острой почечной недостаточности, печёночной недостаточности [1-4].

Органотоксические осложнения ПХТ диагностированы у 82,2% больных с острым лимфобластным лейкозом, преобладали I и II степени токсичности. На первом месте отмечено поражение нервной системы (45,6%), на втором – поражение сердца (19,7%) и на третьем – поражение печени (14,8%) [5].

Кардиотоксическое влияние ПХТ возникает, в основном, при применении антрациклинов (адриамицин, рубомицин) и реже – при использовании других препаратов (циклофосамид, 5-фторурацил, этопозид и др.) [6-10].

Токсическое действие на миокард антрациклиновых антибиотиков, используемых в химиотерапии злокачественных опухолей (адриамицин, доксорубицин и др.), в большинстве случаев проявляется хронической кардиомиопатией. Как по своему морфологическому субстрату (распространённая необратимая дистрофия кардиомиоцитов с заместительным склерозом), так и по клиническим проявлениям, она напоминает идиопатическую дилатационную кардиомиопатию. Такое поражение миокарда развивается обычно через 3–6 (до 12) месяцев от начала лечения

после получения суммарной дозы химиопрепарата не менее 500 мг/м² и отличается рефрактерностью к проводимой терапии. Реже антрациклиновые антибиотики вызывают острый миокардит, в ряде случаев сопровождающийся перикардитом [11].

При морфологическом исследовании миокарда определяются лимфоцитарная инфильтрация и очаги некроза кардиомиоцитов. Такой миокардит возникает обычно вскоре после назначения химиопрепаратов и, в отличие от хронической кардиомиопатии, подвергается полному обратному развитию после их отмены, обычно не рецидивируя при возобновлении цитостатического лечения [11].

Кардиотоксичность антрациклинов является дозозависимой и обусловлена избытком Ca²⁺ в саркоплазматическом ретикулуме. При суммарной дозе адриамицина менее 400 мг/м² частота кардиомиопатии составляет 0,14%, при дозе 550 мг/м² – 7%, а если доза превышает 700 мг/м² – вероятность возрастает до 18%. Синергический кардиотоксический эффект с рубомицином проявляет винкристин. Кардиотоксичность ХТ чаще наблюдается в пожилом возрасте. Признаками миокардита являются: учащённое сердцебиение, одышка, увеличение размеров сердца, нарушение кровообращения. Клинические проявления кардиотоксичности (кардиалгия, тахикардия, нарушение ритма) чаще наблюдаются у пациентов с острым и хроническим антрациклин-индуцированным угнетением контрактильной функции сердца



(50% и 63%, соответственно) по сравнению с больными без изменения сократимости левого желудочка в ответ на введение доксорубина (20%) [12].

Критерием ранней и поздней хронической кумулятивной кардиотоксичности цитостатической химиотерапии у больных с злокачественными новообразованиями является установленное с помощью радионуклидной вентрикулографии и/или ЭКГ-синхронизированной перфузионной томосцинтиграфии снижение фракции выброса левого желудочка на 10% и более [6,13-15].

Острая кардиотоксичность при быстром внутривенном введении препарата проявляется вазодилатацией, гипотензией, нарушениями ритма сердца [16]. Подострые осложнения характеризуются миокардитом и перикардитом.

Хроническая кардиотоксичность в виде дилатационной кардиомиопатии регистрируется у 4,5–7,0% пациентов обычно в конце курса лечения или вскоре после его окончания. В последние годы сообщается о возможности более позднего развития этого осложнения [15].

Описано тяжёлое течение доксорубиновой кардиомиопатии, развившейся через 15 лет после излечения детей от рака, в то время как никаких признаков поражения сердца в ближайшем периоде после лечения не было. У больных внезапно, практически без предвестников, наступает тяжёлая левожелудочковая сердечная недостаточность. Морфологические признаки поздних кардиотоксических эффектов – дилатация сердца, интрамуральные тромбозы, уменьшение числа и лизис мышечных волокон, интерстициальный отёк и фиброз.

К наиболее ранним проявлениям кардиотоксического влияния ПХТ относятся: гипотония, тахикардия, кардиалгии, нарушение ритма. Более поздние симптомы кардиотоксичности возникают за счёт повреждения сердечной мышцы, нарушений ритма. Иногда возможно появление инфаркта миокарда [17-19].

У пациентов, страдающих системными заболеваниями крови, в практике часто встречается миокардит [19]. Токсическое действие на миокард лекарственных препаратов реализуется как эозинофильный миокардит (aminophyllini, хлорамфениколом) [20,21].

Лимфоцитарный миокардит описан также в отдельных случаях терапии 5-фторурацилом и циклофосфамидом. Эти препараты, однако, чаще вызывают коронарогенный некроз миокарда вследствие коронароспазма, повреждения микроциркуляторного русла и гиперкоагуляции. Клинически отмечаются различные виды аритмии, которые могут служить причиной внезапной смерти, сердечная недостаточность и кардиогенный шок [22].

У детей с ОЛЛ на разных этапах полихимиотерапии выявлены различные клинические симптомы (артериальная дистония, кардиалгии, систолический шум функционального характера и др.) и электрокардиографические признаки кардиоваскулярных нарушений, характеризующиеся в дебюте заболевания номотопными нарушениями автоматизма, регистрируемые в 21,0% случаев преобладанием нарушений процессов реполяризации в миокарде ЛЖ на фоне проводимой терапии и после её окончания в 63,0% и 48,0% случаев, соответственно [23].

В течение последних пяти лет было показано, что поражение миокарда может возникнуть после воздействия практически всех инфекционных возбудителей. Тем не менее, частота выявления отдельных возбудителей варьирует. В европейской популяции и среди жителей США и Канады самой частой этиологической причиной миокардитов являются аденовирусы и энтеровирусы, включая вирусы коксаки. Самым частым вирусным геномом, выявленным в миокардиальных биоптатах, были парвовирус, В-19 и вирус герпеса человека – 6 [21,24].

Частота возникновения миокардита у пациентов, поражённых вирусом иммунодефицита в эпоху до внедрения высокоэффективной антивирусной терапии, составила 50% [16]. Роль инфекционных агентов в развитии миокардитов была верифицирована в 61,2% случаев, коллагеноз, как причина миокардита отмечен в 14,3% случаев, «системная» аллергическая реакция развивалась у 5,6% больных, в 3,7% случаев миокардит развивался у пациентов с ожоговой болезнью [13]. Установлено, что бактериальные миокардиты развиваются значительно реже, чем вирусные. Наибольшее значение приобретают внутриклеточные микроорганизмы – Chlamydia. Инфицированность этим возбудителем достигает 50% [25]. Среди других микроорганизмов, значимое влияние на частоту возникновения миокардитов оказывают corynebacterium diphtheriae, haemophilus influenzae, legionella pneumophila, mycobacterium tuberculosis, streptococcus A и др. [24].

Применение триметазида в дозе 35 мг 2 раза в день у больных лимфопролиферативными заболеваниями на фоне лечения антрациклиновым антибиотиком доксорубином позволяет предотвратить проявление признаков СН, усугубления диастолической дисфункции ЛЖ и нарушения фильтрационной функции почек [7].

Клинически ретиноидный синдром проявляется дыхательными расстройствами у 84% больных, отёком лёгких – у 54%, лихорадкой – у 81%, плевральным и/или перикардиальным выпотом – у 36%, гипотензией – у 18%, болями в костях – у 14% и головными болями – у 14%, сердечной недостаточностью – у 11%, острой почечной недостаточностью – у 11%, специфическими инфильтратами в коже, мышцах, на



глазном дне [25]. У пациентов, страдающих острым лейкозом в сочетании с миокардитом, характерны симптомы вирусной инфекции, сопровождающиеся лихорадкой, миалгией и респираторными и гастроинтестинальными симптомами. На ЭКГ выявлены характерные показатели: подъем сегмента ST в 2-х последовательных отведениях – в 54% случаев, отрицательный зубец T – в 27%, депрессия сегмента ST – в 18% случаев, патологический зубец Q – в 27% [16].

Современная диагностика миокардитов включает ряд лабораторно-инструментальных методов исследования. В клиническом анализе крови возможно появление значений СОЭ выше нормы, лейкоцитоз и эозинофилия. В ходе исследования миокардитов было выявлено, что уровни интерлейкина-10, интерлейкина-12, фактор некроза опухоли α , интерферона γ – значимо повышаются. Однако прогностическая роль этого повышения была не ясна. В настоящее время принято считать, что в случаях острого миокардита интерлейкин-10 и фактор некроза опухоли α достигают значений статически более высоких, чем у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ); кроме этого уровень интерлейкина-10 обладает прогностическим значением: чем выше уровень, тем более вероятен неблагоприятный прогноз [26,27].

На ЭКГ частым изменением является формирование отрицательного зубца T, изменения сегмента ST, что ставит на первое место проведение дифференциального диагноза с острым инфарктом миокарда [6,14].

На рентгенограмме органов грудной клетки отмечается увеличение размеров сердца. Эхокардиография сердца – достаточно информативный метод диагностики при миокардитах. Этот метод позволяет увидеть нарушение сократительной способности сердца, увеличение полостей сердца и повышение внутрисердечного давления. Часто выявляют нарушение сокращения участка миокарда – гипокинез [27].

Регистрацию диастолической дисфункции при доплерометрии после первого введения антибиотиков антрациклинового ряда следует рассматривать как раннее проявление кардиотоксического действия цитостатиков [28-31].

Проявления кардиотоксичности в виде нарушения ритма III и IV степеней выраженности (многофокусная желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия) требуют проведения Холтеровского мониторинга и назначения противоаритмической терапии. При появлении в процессе химиолечения нарушений функций сердца II и III степеней выраженности, помимо традиционного назначения сердечных гликозидов, диуретиков, антагонистов ангиотензин-превращающего фермента, препаратов калия, считаем целесообразным применение милдроната, учитывая его антиоксидантные и кардиопротективные свойства [26,29].

В большинстве случаев практикующие врачи не уделяют должного внимания при распознавании кардиотоксичности химиопрепаратов или же при формулировке диагноза – не выносятся как нозологическая единица.

Таким образом, в различные сроки назначения и окончания полихимиотерапии у пациентов с лейкемией необходимо своевременно выявить признаки кардиотоксического повреждения миокарда и провести сопроводительную терапию, также совместное наблюдение гематолога и кардиолога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Имянитов Е.Н. Применение молекулярно-генетического анализа для выбора противоопухолевой цитостатической терапии / Е.Н.Имянитов, В.М.Моисеенко // Онкогематология. - 2007. - № 3. - С. 17-21.
2. Almomen A. Intrapulmonary rFVIIa for life threatening pulmonary hemorrhage in a case of relapsing acute lymphoblastic leukemia and platelet refractoriness / A. Almomen [et al.] // Platelets. - 2013. - P. 133-137.
3. Savisko A. Dopplerographic time-interval T(E-Ea) in evaluation of left ventricular diastolic function in children with acute lymphoblast leucosis during polychemotherapy / N.Nelasov, S.Parmon, E.TepIjakova [et al.] // Ultrasound in medicine and biology Official proceedings of the 13 th congress of the world federation for ultrasound in medicine and biology. - Vienna. - 2011. - 109p.
4. Faiz S.A. Pleural effusions in patients with acute leukemia and myelodysplastic syndrome. Leuk Lymphoma / S.A.Faiz [et al.] // - 2013 Feb; 54(2):329-335.
5. Михеев А. В. Оценка токсичности программной химиотерапии протокола БФМ-90м у детей с острым лимфобластным лейкозом: автореф. дис.... канд. мед. наук / А.В. Михеев. - Владивосток. - 2004. - 43с.
6. Матяш М.Г. Неантрациклиновая кардиотоксичность / М.Г. Матяш, Т.Л. Кравчук, В.В. Высоцкая, В.И. Чернов // Сибирский онкологический журнал. - 2009. - № 5. - С. 73-82.
7. Сванадзе А.М. Влияние антрациклиновых антибиотиков на сердечно-сосудистую систему и почечную гемодинамику у больных лимфопролиферативными заболеваниями: автореф.... дис. канд. мед. наук / А.М. Сванадзе. - М. - 2013. - 23с.
8. Сванадзе А.М. Влияние антрациклинового антибиотика доксорубина на функцию левого желудочка у больных лимфопролиферативными заболеваниями / А.М.Сванадзе, Е.В.Правдивцева, Н.Г.Потешкина // Сборник материалов XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - М. - 2012. - С.77-80.



9. Сависько А.А. Механизмы развития кардиальных осложнений у детей с острыми лимфобластными лейкозами / А.А.Сависько // Материалы IX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». - М., 2010. С. 330.
10. Теплякова Е.Д. Формирование кардиоваскулярных осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом: дис. ... д-ра мед. наук / Е.Д.Теплякова. - Ростов-на-Дону. - 2012. -78с.
11. Сорокина И.В. Клеточные механизмы коррекции цитотоксических полиорганных повреждений тритерпеноидами класса лупана – бетулоновой кислотой и её производными: дис. ... канд. мед. наук / С.П. Пармон. - Новосибирск. - 2010. -137с.
12. Правдивцева Е.В. Профилактика кардиотоксического действия антрациклинового антибиотика доксорубицина: роль ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла / Е.В.Правдивцева, Н.Г.Потешкина, А.М.Сванадзе // Клинист. - 2011. - № 3. - С. 55-60.
13. Клясова Г.А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: дис. ... д-ра мед. наук / Г.А. Клясова. - М. - 2009. -155с.
14. Чернов В.И. ЭКГ-синхронизированная перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда в оценке кардиотоксичности доксорубицина / В.И. Чернов, Т.Л. Кравчук, Р.В. Зельчан, В.Е. Гольдберг // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2012. - №4. - С. 32-38.
15. Кравчук Т.Л. Ранняя диагностика кардиотоксичности противоопухолевой химиотерапии у больных злокачественными новообразованиями с использованием радионуклидных методов исследования: автореф. ... дис. канд. мед. наук / Т.Л.Кравчук. - Томск. - 2013. - 23с.
16. Pavlova, O.S. RNPC «Kardiologiya» / O.S. Pavlova, T.A. Nechesova // Medicinskaya panorama. - 2002. - №6. - С. 95.
17. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления / М.Г. Матяш, Т.Л. Кравчук, В.В. Высоцкая, В.И. Чернов, В.Е. Гольдберг // Сибирский онкологический журнал. - 2008. - № 6. - С. 66-75.
18. De Geus-Oei L.F. Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity / L.F. De Geus-Oei [et al.] // J. Nucl Med. - 2011 Apr; 52(4): 560-71. Epub 2011 Mar 18.
19. Nelassov N. New dopplerographic indice E/Ea in detection of minimal diastolic dysfunction / N.Nelassov // 5-th Congress of Asian society of cardiovascular imaging. Programme Book. - Hong-Kong. - 2011 - P. 134.
20. Карпова Г.В. Миелотоксичность паклитаксела (митотакс) / Г.В.Карпова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2007. - Т.70. - № 4. - С. 39-43.
21. Edathodu J. Invasive fungal infection due to *Triadelpia pulvinata* in a patient with acute myeloid leukemia / J. Edathodu [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 2013 Oct; 51(10):3426-9.
22. Федорова Е.П. Миелотоксичность противоопухолевого препарата паклитаксела и её фармакологическая коррекция: дис. ... д-ра мед. наук / Е.П.Федорова. - Томск. - 2011. -136с.
23. Пармон С.П. Ранние признаки нарушений функции миокарда у детей с острым лимфобластным лейкозом на разных этапах полихимиотерапии / С.П. Пармон // - Ростов-на-Дону. - 2012. - 45с.
24. Aggarwal R. Interleukin-5, interleukin-6, interleukin-8 and tumour necrosis factor-alpha levels obtained within 24-h of admission do not predict high-risk infection in children with febrile neutropenia / R.Aggarwal, D.Bansal, F.Bansal, N.Nanda // Indian J. Med. Microbiol. - 2013 Jul-Sep; 31 (3):226-9.
25. Aktas A. Cancer symptom clusters: current concepts and controversies / A.Aktas // Curr Opin Support Palliat Care. - 2013. Mar; 7(1):38-44.
26. Черепанова В.В. Диагностика и коррекция осложнений современной программной химиотерапии острых лейкозов: дис. ... д-ра мед. наук / В.В.Черепанова. - М. - 2004. - 43с.
27. Ермаков Г.А. Иммунологическая характеристика детей Амурской области с инфекционными осложнениями гемабластозов – острого лимфобластного лейкоза и лимфогранулематоза: автореф. ... канд. мед. наук / Г.А.Ермаков. Екатеринбург. - 2009. - 23 с.
28. Сависько А.А. Применение нового доплерографического временного показателя для выявления начальных проявлений диастолической дисфункции левого желудочка у детей с острым лимфобластным лейкозом / А.А.Сависько // Онкогематология. - 2011. - №2. - С. 50.
29. Сычева Е.А. Оценка кардиотоксичности и возможности её коррекции при химиотерапии на аутосредах организма в комплексном лечении рака молочной железы: автореф. ... дис. канд. мед. наук / Е.А. Сычева. - Ростов-на-Дону. - 2003. - 23с.
30. Закурдаева К.А. Особенности цитогенетических эффектов при острых лейкозах и использование их в прогностических целях: дис. ... канд. мед. наук / К.А.Закурдаева. - М. - 2010. - 127с.
31. Сотников А.В. Жизнеугрожающие осложнения у детей после полихимиотерапии по поводу онкологических заболеваний: дис. ... д-ра мед. наук / А.В.Сотников. - 2009. - 185с.



Summary

Cardiotoxic influence of polychemotherapy in patients with acute leukemia

F.I. Odinaev

State educational institution «Institute of Post-Graduate Education in Healthcare» MH and SP RT

The article provides an analysis of the literature regarding the cardiotoxic influence of chemotherapy in patients with acute leukemia. Particular attention is given to the toxic effects on the myocardium anthracycline antibiotics used in chemotherapy of malignant tumors (adriamycin, doxorubicin, and others) that lead to development of acute and chronic cardiotoxicity manifested as vasodilatation, hypotension, cardiac arrhythmias, myocarditis and cardiomyopathy.

Timely detection of cardiotoxic signs of myocardial injury and the appointment of the necessary therapy in conjunction with a cardiologist prevent the severe complications in patients with acute and chronic leukemia.

Key words: leukemia, polychemotherapy, cardiac toxicity, myocarditis, cardiomyopathy, arrhythmia

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Одинаев Фарход Исмадуллаевич –
декан терапевтического факультета ГОУ
«Институт последипломного образования
в сфере здравоохранения» МЗиСЗН РТ;
Таджикистан, г.Душанбе, пр.И.Сомони, 59А
E-mail: nnnn70@mail.ru