

Материалы и методы. Мы сравнили группы между собой на 6–7-й дни ежедневных инфузий (1-я группа) с 1–2-м днями после однократного введения (2-я группа). В 1-ю группу были отнесены результаты 12 больных, получавших ее ежедневно длительное время согласно протоколу ОЛЛ-2005, во 2-ю группу вошли результаты обследования после 38 введенных 8-ми больным, которым терапия L-аспарагиназой проводилась длительное время импульсными воздействиями на разных этапах терапии согласно протоколу ОЛЛ-2009. Определяли прямые маркеры повреждения эндотелия: тромбомодулин (ТМ), эндотелин (ЭТ) и антиген фактора Виллебранда (ФВ:Ag), а также показатели коагулограммы: индексы АПТВ и ПТИ, активность фактора (ФVIII), протеина С (ПрС), антитромбина III (АТIII), плазминогена, время Хагеман-зависимого зуглобулинового лизиса (ХПа-ЗЭЛ), содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в этаноловом и ортофенантролиновом тестах и D-димеров, а также концентрацию фибриногена.

Результаты и обсуждение. В результате продолжительного применения L-аспарагиназы (1-я группа) нарастало повреждение и активация эндотелия (повышалась концентрация ТМ; $p < 0,05$). При этом содержание ФВ:Ag достоверно не изменялось, оставаясь высоким. Уровень ЭТ возрастал относительно нормальных значений ($p < 0,05$), что возможно под воздействием тромбина и провоспалительных цитокинов и свидетельствует не столько о повреждении эндотелиальных клеток, сколько об их активации. Столь выраженная дисфункция эндотелия может стать самостоятельной причиной нарушения микроциркуляции и возникновения тромбозов. У больных 1-й группы была установлена выраженная гипофибриногенемия, снижение активности плазминогена, АТIII, ПрС ($p < 0,05$); это может быть вызвано как нарушением их синтеза, так и потреблением в процессах микротромбирования и последующего лизиса сгустков. Выявлено также высокое содержание ФVIII, однако прослежена тенденция к его снижению. В совокупности с нарушенной функцией эн-

дотелия эти факторы приводят к увеличению риска развития тромботических осложнений. У лиц 2-й группы имелись изменения плазменного звена гемостаза: снижение ПТИ и концентрации фибриногена относительно исходных значений ($p < 0,05$). Так же, как и у больных 1-й группы, установлено уменьшение активности плазминогена, АТIII, ПрС ($p < 0,05$), однако оно носило менее выраженный характер. Достоверно снизилась относительно исходной, но не нормализовалась активность ФVIII. Этот факт может говорить лишь о снижении гиперкоагуляционных изменений системы свертывания, но не о нормализации ее. В наших исследованиях после импульсного введения L-аспарагиназы повышенное исходное содержание ФВ:Ag имело тенденцию к снижению. Концентрация ЭТ и ТМ не изменилась после инфузии ($p > 0,05$), т. е. препарат, введенный дробно, не привел к дисфункции эндотелия.

После лечения L-аспарагиназой у больных 1-й группы выявлено: более высокая концентрация ТМ, удлинение времени ХПа-ЗЭЛ, более низкое содержание фибриногена и плазминогена, а также сохраняющиеся высокими активность ФVIII и уровень D-димеров ($p < 0,05$). Угнетение ХПа-ЗЭЛ, значительное снижение плазминогена и уровня фибриногена подтверждают наличие их потребления в результате процессов микротромбирования и последующего лизиса сгустков, а также возможного нарушения их синтеза печенью. Это состояние наиболее выражено у больных, длительно получавших L-аспарагиназу; при отсутствии его коррекции возрастает риск развития тромбоэмболий. Многократное введение препарата приводит к выраженным изменениям состояния эндотелия: достоверному повышению по отношению к исходному содержания ТМ. Показатели плазменного звена гемостаза изменялись в сторону гиперкоагуляции. При одной инфузии L-аспарагиназы подобные изменения были не столь выражены.

Заключение. Импульсное введение препарата более безопасно с точки зрения эндотелиальной дисфункции и последующих изменений в плазменном звене гемостаза.

Диагностика кардиотоксических осложнений на фоне химиотерапии хронического лимфолейкоза

И.В. Снежко, Ю.В. Шатохин

ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Ростов-на-Дону

Введение. Определение оптимальной стратегии лечения больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в зависимости от факторов прогноза, ответа на терапию и возможных осложнений, в том числе, со стороны сердечно-сосудистой системы, является основной задачей в настоящее время. В ряде случаев начальные проявления повреждения миокарда под воздействием цитостатических средств клинически не манифестируются, что при отсутствии коррекции нарушений внутрисердечной гемодинамики может способствовать формированию миокардиальной слабости и сердечной недостаточности, а также развитию угрожающих жизни нарушений сердечного ритма. Целью исследования явилось изучение состояния сердечно-сосудистой системы в динамике наблюдения и полихимиотерапии (ПХТ) больных ХЛЛ.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась информация о больных ХЛЛ III–IV стадия по K.Rai, в лечении которых использовали схемы ПХТ: 1-я группа ($n = 20$) – MFC – митоксантрон, флударабин, циклофосфан, всего 102 курса и 2-я группа ($n = 25$) – RFC – мабтера, флударабин, циклофосфан, всего 135 курсов. Всем больным проведено кардиологическое обследование: стандартная ЭКГ в покое до начала терапии и после окончания каждого проведенного курса, холтеровское мониторирование ЭКГ за одни сутки, ЭхоКГ с доплерографическим сканированием. ЭхоКГ выполняли на аппарате Sonoline G60S ("Simens"). При отсутствии признаков инфекционно-воспалительного процесса и гемолиза в день введения химиопрепаратов, через 1 нед после введения, по завершению курса лечения, при появлении нарушений ритма определяли уровень фактора некроза опухоли α (ФНО α) методом твердофазного иммуноферментного анализа, содержание лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – стандартизированным UV-тестом, соотношение изоферментов ЛДГ – энзимэлектрофорезом.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что кардиалгии, сердечбиения, перебои в работе сердца, одышка при физической нагрузке отмечены в 47,5% курсов в 1-й группе и в 27,4% – во 2-й группе. При ЭКГ синусовая тахикардия, внутрижелудочковые блокады, диффузные нарушения реполяризации выявлены у больных 1-й группы и 2-й групп: в 70,6% и в 49%, в 10,8% и 7,8%, 64,8% и 49% курсов соответственно. При холтеровском мониторировании регистрировали суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы в 1-й и 2-й группах в 14,4% и 7,8%, 10,8 и 7,8% курсов соответственно. При ЭхоКГ снижение фракции выброса левого желудочка отмечено в 21,6% и 7,8% курсов исследуемых групп. Значение митрально-септальной сепарации превышало норму в 25,2% и 9,8% курсов соответственно. Сегментарные нарушения сократимости достоверно чаще выявлялись в 1-й группе больных: в 43,2% против 7,8% во 2-й группе. На фоне введения препаратов типичные ангинозные боли отмечались у 2 больных 1-й группы, сопровождались на ЭКГ депрессией сегмента ST, формированием патологического зубца Q у 1 больного на 5-м курсе, отклонением от нормы кардиоспецифических ферментов (тропонина, КК-МВ), в связи с чем терапия была прервана. Развитие нарушений сердечного ритма по типу пароксизмальной формы трепетания предсердий – у 2 больных, политопной желудочковой экстрасистолии – у 1 больного из 1-й группы сопровождалось повышением уровня ЛДГ более 510 МЕ/л, ФНО α более 35 пг/мл, повышением соотношения уровней ЛДГ – 1 к ЛДГ – 2 до 1,2. Проведенное исследование позволяет сделать вывод о том, что ПХТ по схеме RFC наряду с высокой эффективностью в сравнении со схемой MFC обладает менее выраженным негативным воздействием на сердечно-сосудистую систему, что позволяет использовать данную схему ПХТ в лечении больных старше 60 лет.