

ных величин. При этом скорость НЛПТ у большинства детей, больных пневмонией, является максимально высокой, в отличие от больных бронхитом. По-видимому, данные факты, с одной стороны, можно объяснить влиянием генетической детерминанты, а с другой – не исключено, что повышение текучести мембраны в организме больного ребенка происходит под воздействием активации перекисных процессов, что подтверждается динамическим исследованием данного показателя спустя 120 дней (с учетом смены популяции эритроцитов). Выявлено, что на этих сроках обследования детей скорость НЛПТ у 74,08% детей отличается от исходных значений, что позволяет констатировать влияние средовых факторов на ионтранспортную функцию плазматических мембран клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А. Часто болеющие дети. – Нижний Новгород, 2003.
2. Амиров Н.Б. // Казанский мед. ж. – 2003. – № 3. – С. 169–174.

3. Ослопов В.Н. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Казань, 1995.

4. Ослопов В.Н., Лукуза О.И., Кorableва А.А. и др. // Казанский мед. ж. – 2004. – № 2. – С. 85–89.

5. Hardman T.C., Lant A.F. // J. Hypertens. – 1996. – Vol.14. – P. 695–703.

6. Zerbini G., Mangili R., Gabellini D., Pozza G. // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol.4. – P.1373–1379.

Поступила 04.05.07.

FUNCTIONAL PECULIARITIES OF CELL MEMBRANES IN CHILDREN WITH BRONCHITIS AND PNEUMONIA

U.N. Akhmetvaleeva, H.M. Vakhitov,
O.I. Pikiza, V.N. Osloпов, A.A. Korableva
Summary

The peculiarities of the sodium-lithium counter-transport through the erythrocyte membrane were studied in 99 children with bronchopulmonary disease. It was established that the velocity of the sodium-lithium counter-transport in most patients with pneumonia is maximally high, unlike patients with bronchitis. In general children with bronchopulmonary disease usually have a high velocity of sodium-lithium counter-transport as shown by absolute values data. The results can be explained not only by genetic determinants, but also by the influence of environmental factors.

УДК 616. 155. 392 – 085. 28 – 06 : 616. 12 – 07

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩЕГО КАРДИОДЕПРЕССИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ, ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

Ю.В. Сухоруков, Е.П. Сведенцов, И.А. Докшина, И.В. Варсегов, Л.В. Гоголев

Кировский НИИ гематологии и переливания крови Росздрава

Установление диагноза "острый лейкоз" 20–25 лет назад отождествлялось с неизбежным фатальным исходом. Изучение патогенеза этого заболевания, улучшение методов диагностики и лечения привело к увеличению числа пациентов, выздоровевших от острого лейкоза (ОЛ). Например, в США выживаемость более 5 лет без признаков болезни при остром лимфобластном лейкозе у детей и подростков (возраст до 19 лет) составляет 75 % [8]. Заболевание, для которого ранее не существовало эффективной специфической терапии, фатально завершавшееся в ближайшие 2 месяца, стало принципиально излечимым. Следовательно, по мере увеличения выживаемости и сроков наблюдения за пациентами актуальным становится выявление отдаленных последствий высокоагрессивной терапии острого лейкоза [2, 10]. Данные исследований причин смерти больных с длительной выживаемостью при он-

кологических заболеваниях (в том числе при ОЛ) показывают, что основной причиной смерти в первые десять лет является рецидив основного заболевания. Однако в дальнейшем наиболее частыми причинами смерти становятся осложнения, вызванные терапией, в частности сердечно-сосудистые заболевания [6, 10].

Пациенты, находящиеся в состоянии ремиссии ОЛ более 5 лет, согласно общепринятой практике, считаются выздоровевшими. С учетом того, что риск рецидива острого лейкоза при пятилетней (и более длительной) ремиссии невелик, у пациентов данной категории состояние здоровья и соответственно продолжительность и качество жизни во многом определяются долговременными последствиями воздействия на организм высокотоксичной противоопухолевой терапии [4, 9].

Нарушения функции сердечно-сосудистой системы (ССС), возникающие в пе-

риоде активной терапии ОЛ, подробно исследованы. Однако на отдаленных сроках лечения, после окончания цитостатического и гормонального воздействия на организм пациента, состояние ССС совершенно недостаточно изучено [1, 7].

Объектом нашего исследования являлся 51 пациент (26 лиц – женского и 25 – мужского пола), находившийся в фазе ремиссии ОЛ (продолжительность ремиссии – от 5 до 22 лет; медиана – 11 лет). Возраст больных составлял 11–27 лет (медиана – 15 лет). Из них у 10 (19,6%) был диагностирован острый нелимфобластный лейкоз (ОНЛЛ), у 41 (80,4 %) – острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). Ремиссия достигалась применением стандартных программ лечения "7 + 3" и вариантов программы BFM-ALL соответственно. Все пациенты были подразделены на группы по возрасту, когда впервые был диагностирован ОЛ. Диагноз был установлен в возрасте 1–5 лет у 11 больных (1-я группа), 6–10 лет у 14 (2-я группа), 11–15 лет у 10 (3-я), 16–20 лет у 10 (4-я), 21 и старше у 6 (5-я). Средняя продолжительность ремиссии в 1-й группе составила 11,3 года, во 2-й – 11,2, в 3-й – 10,7, в 4-й – 7,8, в 5-й – 6,5. Химиотерапия проводилась с соблюдением стандартных дозировок препаратов, сроков и режимов их введения. Обследованные лица получали такие препараты, как антрациклины и циклофосфамид, вызывающие риск развития кардиомиопатии и сердечной недостаточности, а также поражение проводящей системы сердца; винкристины, способные поражать эндотелий сосудов, что может вести, в частности, к возникновению синдрома Рейно; глюкокортикостероиды, потенциально приводящие к снижению сократительной способности миокарда вследствие миолиза по причине усиления катаболических процессов в организме [3, 11].

Ни у одного из обследованных нами пациентов до дебюта ОЛ не было заболеваний ССС. В периоде ремиссии не было присоединения заболеваний, способных вызвать нарушения данной системы (инфекционный миокардит, пневмония, грипп и др.).

Для оценки состояния ССС использовались электрокардиография, эхокардиоскопия, велоэргометрия, рентгенография органов грудной клетки, контроль АД, т. е. доступные и в то же время высокоинформативные методики [5, 12]. При этом контроль ЭКГ осуществлялся не реже одного раза в год, эхокардиоскопия – не менее

2 раз (обычно через 5 и 7 лет от наступления ремиссии).

Уровень систолического и диастолического АД колебался в пределах нормы. У всех пациентов отмечалась тенденция к брадикардии относительно возрастных норм числа сердечных сокращений (ЧСС). ЧСС приближалось к нижней границе нормы или было несколько ниже ее.

Из катамнеза выяснено, что у 11 (21,6%) пациентов имели место типичные синкопальные (7 случаев) и пресинкопальные (4 случая) состояния, возникавшие в бытовых условиях. Бригадами скорой помощи регистрировались на ЭКГ групповые экстрасистолы (4 случая), выраженная брадикардия – до 48 уд. в 1 мин (2 случая), удлинение интервала PQ свыше 0,22 мм при ЧСС от 60 до 58 в 1 мин (3 случая). В двух случаях данные обследования больных остались неизвестными.

При рентгенографии органов грудной клетки отклонений от нормы не было выявлено.

Электрокардиограммы снимали в 12 общепринятых отведениях (рис. 1, 2). Во всех случаях наблюдалось снижение ЧСС разной выраженности. После относительно короткого (12–18 мес) периода, для которого была характерна тахикардия (ЧСС – от 90 до 102), ЧСС с течением времени снижалась: через 5 лет – 77–59 уд./мин (медиана – 72), через 7 – от 74 до 54 уд./мин (медиана – 63), через 8 – от 74 до 51 (медиана – 61).

У 17 (33,3%) пациентов обнаружена тенденция к удлинению интервала PQ по мере продления сроков ремиссии. Выявленные изменения могут зависеть от многих факторов: увеличения возраста, нарастания их роста и массы тела, развивающейся тенденции к брадикардии; тем не менее в 4 (7,8%) случаях интервал PQ был 0,23–0,24 при ЧСС от 68 до 70 уд./мин, т. е. отмечалась АВ-блокада 1-й степени.

В 9 (17,6%) наблюдениях регистрировались эктопические очаги возбуждения в виде предсердных экстрасистол; у данных пациентов при записи 25–30 комплексов QRS регистрировалось от 2 до 5 экстрасистол, в одном случае – бигеминия (рис. 3).

Снижение вольтажа зубцов ЭКГ наблюдалось в 29 (56,9%) случаях.

Изменения конфигурации комплексов QRS и зубцов P отсутствовали. При этом ни у одного пациента не было выявлено каких-либо из вышеуказанных изменений ЭКГ, снятых при обследовании в момент установления диагноза.

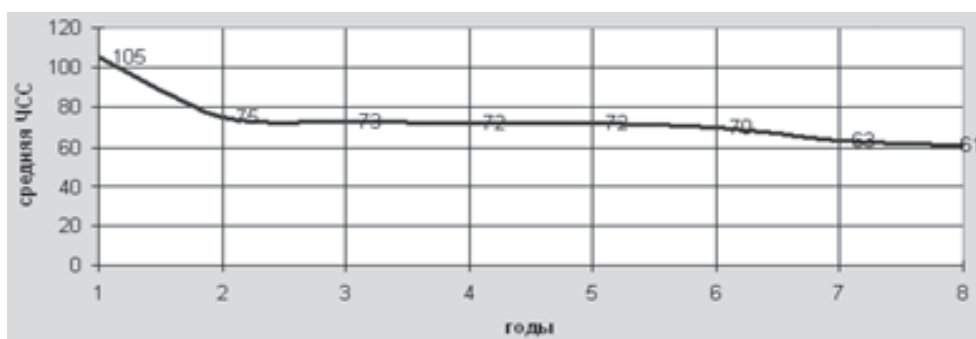


Рис. 1. Динамика ЧСС у больных ОЛ в стадии ремиссии.

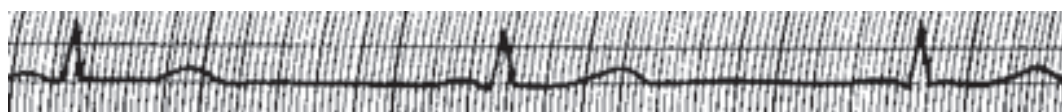


Рис. 2. ЭКГ пациента В. 17 лет. Диагноз: острый лимфобластный лейкоз, ремиссия (I отведение). Длительность ремиссии – 8 лет (ЧСС – 52 уд./мин.).

Всем пациентам проводилась эхокардиоскопия, которая позволила определить следующие параметры ССС. Размеры полостей левого предсердия и левого желудочка находились в нормальных пределах. Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка тоже соответствовала норме. Фракция выброса левого желудочка колебалась от 58 до 73 % (в границах нормальных величин). Масса миокарда, определяемая по стандартной формуле, соответствовала норме (с учетом возрастных и физических показателей обследуемых). Индексы массы левого желудочка и относительной толщины стенок не превышали нормы. Патологического кровотока на митральном и аортальном клапанах сердца по данным ЭХО-КС не выявлено. Та же картина наблюдалась через 5 и 7 лет после наступления ремиссии. В ряде случаев только нагрузочные тесты позволяют обнаружить скрытые нарушения ССС [9], поэтому пациентам проводилась велоэргометрия, в результате которой установлено следующее. Реакция АД на нагрузку была адекватной. Однако у большинства обследованных пациентов (82,3%) определялся гиперкинетический тип реакции ЧСС на нагрузку.

Аналогичным образом была обследована группа из 25 человек (возраст – от 12 до 20 лет; медиана – 14), находившихся на различных этапах лечения либо закончивших к данному моменту лечение, но имевших срок ремиссии менее 5 лет. Вышеуказанные изменения всегда появлялись

в течение первых двух лет от момента наступления ремиссии, причем в большинстве наблюдений (68%) – в промежутке между 6 и 12-м месяцем, т. е. во время поддерживающей химиотерапии.

В качестве группы сравнения были обследованы подростки в возрасте 16 лет (20 девушек и 31 юноша) – учащиеся выпускных классов общеобразовательных школ. В данную группу не включали подростков, имевших те или иные хронические заболевания (в связи с отсутствием таких заболеваний у пациентов основной группы), а также учащихся, регулярно занимавшихся спортом. Поскольку в основной группе все вышеуказанные изменения регистрировались при электрокардиографическом обследовании, то у подростков контрольной группы мы ограничились анализом ЭКГ.

Экстрасистолы при одинаковом числе регистрируемых комплексов были зафиксированы в 2 случаях у 9 лиц в основной группе, однако в отношении этого показателя не представляется возможным делать заключение без данных суточного мониторинга. В группе сравнения ЧСС колебалась в пределах 65–85 уд./мин (75 ± 10) против 51–74 уд./мин ($62,5 \pm 11,5$) в основной группе (различия статистически значимы). В группе сравнения снижение вольтажа зубцов ЭКГ наблюдалось у 5 обследованных, в основной – у 29.

Установлено, что хорошо известные тяжелые нарушения функции ССС возникающие во время проведения курса ле-

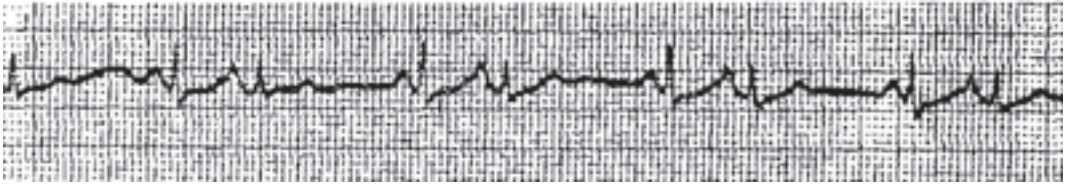


Рис. 3. ЭКГ (II отведение) пациента С. 20 лет. Диагноз: острый лимфобластный лейкоз, ремиссия. Длительность ремиссии – 6 лет.

чения высокоагрессивной цитотоксической терапии, в отдаленном периоде отсутствуют, т.е. грубые функционально-морфологические изменения проходят практически бесследно. Однако выявляемые в целом функциональные изменения следует рассматривать как следовые реакции в связи с ранее проводившейся терапией, так как данные изменения не являются вариантом нормы.

ВЫВОДЫ

1. Цитостатическая терапия ОЛ оказывает кардиодепрессивный эффект, который во время и после лечения проявляется негативным влиянием на миокард, подобно токсической миокардиодистрофии, отрицательным влиянием на проводящую систему сердца, что проявляется урежением частоты сердечных сокращений: через 5 лет наблюдения с момента наступления ремиссии медиана частоты сердечных сокращений равна 72 уд./мин, через 7 – 63 уд./мин, через 8 – 61 уд./мин.

2. У пациентов в фазе ремиссии ОЛ длительностью от 5 до 11 лет отсутствуют нарушения ССС, которые могут на данном периоде определять состояние здоровья лиц указанной категории.

3. Выявленные изменения носят в основном выраженный функциональный характер и, надо полагать, являются следствием проведенного лечения, а не самого лейкозного процесса, поскольку они отсутствовали как при установлении диагноза, так и на ранних этапах цитостатической терапии (индукция, консолидация ремиссии), а развивались преимущественно после 6 и более месяцев лечения.

4. Чувствительным методом исследования, позволяющим своевременно выявить изменения ССС, является электрокардиография, которая с учетом доступности, простоты и минимальных экономических

затрат расценивается как оптимальный метод в динамической оценке состояния ССС у лиц данной категории.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варфоломеева С.П., Добренков К.В. // *Вопр. гематол. онкол., патол. в педиатрии.* – 2004. – №2. – С. 81 – 85.
2. Гордеев В.И., Александрович Ю.С. // *Методы исследования развития ребенка: качество жизни – новый инструмент развития детей.* – СПб, 2001.
3. Green D.M., Grigoriw Y.A. et al. // *J. Oncol.* – 2001. – Vol. 19 (7). – P. 1926– 1934.
4. Hudson M.M., Castellino S. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 15(6). – P. 2011–2055.
5. Lipshultz S.E., Colan S.D., Gelber R.D. et al. // *Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 324. – P. 808–815.
6. Linet M.S., Ries L.A.G. et al. // *National. Cancer. Institute.* – 1999. – Vol. 91 (12). – P. 1051–1058.
7. Singal P., Liskovic N. // *Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 900–905.
8. Steen G., Mirro J. *Childhood cancer – handbook from St. Jude childreasearch hospita.* Cambridge: Perseus Publishing; 2000.
9. Steinhilber L.J., Steinherz P.G., Tan C.T. et al. // *J. Med. Assoc.* – 1998. – Vol. 266. – P. 1670–1677.
10. Silber J., Jakacki R., Larsen R., et al. In: *Cardiac toxicity after treatment of childhood cancer.* – New York, 1997. – P. 95–102.
11. Swain S., Whaley F., Ewer M. // *Cancer.* – 2003. – Vol. 97. – P. 11.
12. Swain S., Whaley F., Ewer M. // *Cancer.* – 2003. – Vol. 91. – P. 11.

Поступила 08.02.07.

LONG TERM CITOSTATIC CARDIOTOXIC TREATMENT CONSEQUENCES IN ACUTE LEUCOSIS

J.V. Suchorukov, E.P. Svedentsov, I.A. Dokshina, I.V. Varsegov, L.V. Gogolev

Summary

We observed 51 patients with a more than 5 year acute leucosis remission. All those patients during treatment were given cardiotoxic medicines. The study showed that patients undergoing intensive chemotherapy of acute leucosis need to be examined carefully to reveal possible specific damage of the cardiovascular system in order to carry out prophylactic actions and treatment.