

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

СЛУЧАЙ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У БОЛЬНОГО, ИЗЛЕЧЕННОГО ОТ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

Панова Т.Н., Залякова Л.В., Кучерова Т.П., Курьянова Л.В., Майорова С.В., Уклистая Е.А.

Кафедра госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики Астраханской государственной медицинской академии

Кардиотоксические эффекты при лечении больных злокачественными новообразованиями (лейкоз, лимфогранулематоз, рак различной локализации) химиопрепаратами антрациклинового ряда достаточно широко отражены в литературе [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Острая кардиотоксичность при быстром внутривенном введении препарата проявляется вазодилатацией, гипотензией, нарушениями ритма сердца. 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 [2, 7, 8]. В последние годы сообщается о возможности более позднего развития этого осложнения. V.J. Ferrans et al. описали тяжелое течение доксирубициновой 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 [4]. У больных внезапно, практически без предвестников, наступает тяжелая левожелудочковая сердечная недостаточность. Морфологические признаки поздних кардиотоксических эффектов - дилатация сердца, интрамуральные тромбозы, уменьшение числа и лизис мышечных волокон, интерстициальный отек и фиброз. Кардиотоксичность антрациклинов является дозозависимой и обусловлена избытком Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме [9]. 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% [10, 11]. Синергический кардиотоксический эффект с рубромицином проявляет винкристин [1].

Мы представляем наблюдение дилатационной кардиомиопатии, развившейся у больного через 12 лет после окончания химиотерапии в связи с острым миелобластным лейкозом.

У больного 3. в 1980 году в возрасте 22 лет выявлен острый миелобластный лейкоз с наличием 98% бластных клеток в крови и тотальной бластной метаплазией костного мозга. При отсутствии ростовых факторов были проведены схемы лечения ВАМП и ЦМП - без эффекта. Полная клинико-гематологическая ремиссия была достигнута после перенесенного острого вирусного гепатита В и 6,5 месяцев лечения трехдневными курсами винкристина, рубромицина и преднизолона (5 курсов с интервалом в 10-14 дней), затем - 1 раз в месяц в течение 7 лет. Получил 83 курса полихимиотерапии (суммарно двадцатикратное превышение дозы рубромицина). Полная клинико-гематоло-

гическая ремиссия длилась всю последующую жизнь больного (19 лет). В 1983 году после очередного курса химиотерапии появились боли в сердце, которые прошли самостоятельно. Окончил ВУЗ, работал инженером, на втором году заболевания у него родилась здоровая дочь (наблюдается до настоящего времени). С 1987 года химиотерапию не получал. Вел активный образ жизни.

В феврале 1999 года перенес простудное заболевание, в марте 1999 года обратился в поликлинику с жалобами на слабость, кашель с мокротой, одышку при физической нагрузке. На ЭКГ обнаружены зубцы QS в отведениях V_1 - V_4 . Госпитализирован в ПИТ кардиологического отделения ГKB №3 г. Астрахани с подозрением на инфаркт миокарда. Здесь неоднократно развивался отек легких. Выявлен правосторонний экссудативный плеврит. Проводился дифференциальный диагноз между миокардитом тяжелого течения и инфарктом миокарда. Выставлен диагноз: ИБС, трансмуральный инфаркт миокарда передне-боковой стенки левого желудочка. Желудочковая экстрасистолия. Рецидивирующий отек легких. Синдром Дресслера.

В июне-июле 1999 года появляются разнообразные нарушения ритма сердца: пароксизмальная предсердная тахикардия, желудочковая экстрасистолия, короткие пароксизмы желудочковой тахикардии. Сохранялся правосторонний плевральный выпот с быстрым накоплением жидкости после плевральных пункций.

В августе развивается ишемический инсульт в бассейне задней правой мозговой артерии.

В сентябре проводится ЭИТ в связи с пароксизмальной мерцательной аритмией, осложнившейся аритмическим шоком.

14.12.99 года больной поступает в ПИТ кардиологического отделения НПМК «Экологическая медицина» с жалобами на резкую одышку, отеки ног, увеличение живота. Больной бледен, выражен цианоз губ. Число дыхательных движений 32 в минуту. В нижних отделах легких слева небольшое количество мелкопузырчатых хрипов, справа дыхание не выслушивается. Границы сердца расширены во все стороны, больше влево. Тоны сердца глухие, систолический шум во всех точках. Мерцательная аритмия без дефицита пульса, ЧСС 84 уд/мин. ДЦ 90/60 мм рт ст. Живот увеличен в объеме за счет асцита. Печень на 8 см ниже края реберной дуги. Голени отечны. На рентгенограммах грудной клетки от 15.12.99 - правосторонняя нижнедолевая пневмония. Экссудативный плеврит справа с умеренным количеством жидкости.

При ЭХОКС от 17.12.99 в сравнении с 26.03.99: диаметр правого желудочка - 3,3см (был 1/9); диаметр левого желудочка - 4,5см (был 3,2); диаметр аорты - 3,1см; ТП - 0,7см; ТЗСЛЖ - 0,8см; ДЦ - 7,0см; СД - 6/4см (был 6/1); КЦО - 505мл (был 270мл); КСО - 375мл (был 185мл); ФИ - 19% (была 32%).

Заключение: Дилатация всех камер сердца. Рубцово-ишемическая дискинезия и акинезия передне-перегородочного, верхушечного сегментов. Трикуспидальная регургитация 3 ст. Митральная регургитация 2 ст.

В крови: эритроцитов $4,7 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 160 г/л, тромбоцитов $210 \times 10^9/л$, лейкоцитов $8,0 \times 10^9/л$, п-6%, с-80%, л-9%, м-5%, СОЭ - 6 мм/час, гематокрит 51%, билирубин общий 27,44 мкм/л, прямой 19,73 мкм/л, непрямой 7,71 мкм/л, АСТ 1,6 ед, АЛТ 2,7 ед. Фибриноген по Рутбергу 399,6 мг%, фибриноген В (+), ПТИ 67%. Холестерин 4,0 мм/л, Л-липопротеиды 3,0 г/л, общие липиды 4,2 мм/л, натрий плазмы 121 мм/л, калий плазмы 2,32 мм/л.

Лечение: лазикс струйно в/в 120 мг, верошпирон по 2 таб. 4 раза в день, нитросорбид, ланикор 1/2 таб в день, аспирин 125 мг в день, хлористый калий 4% 200 мл в/в, гепарин 5000 ед 2 раза п/к живота, сульфокамфокаин, пенициллин 4 млн/сут.

17.12.99 года резко усилилась одышка до 40 дыханий в минуту, количество хрипов в легких не увеличилось, дыхание стало жестким. Появился резко выраженный цианоз верхней половины туловища. ЧСС 120 уд/мин. АД 90/60 мм рт ст. Заподозрен восходящий тромбоз ветвей легочной артерии. 19.12.99 года появился идиовентрикулярный ритм, наступила клиническая смерть. Реанимационные мероприятия не имели успеха. Зафиксирована биологическая смерть.

На секцию направлен с диагнозом: Дилатационная кардиомиопатия. Мерцательная аритмия. Недостаточность кровообращения III ст. Тромбоз ветвей легочной артерии. Правосторонняя нижнедолевая гипостатическая пневмония. Правосторонний экссудативный плеврит. Острый миеобластный лейкоз в стадии ремиссии.

Патологоанатомическое исследование: В правой плевральной полости 2,5 л желтоватой отечной жидкости. С поверхности разрезов легочной ткани стекает большое количество пенистой отечной жидкости, окрашенной жидкой кровью с ржавым оттенком. Справа и слева из сосудов мелкого и среднего калибра выдавливаются темно-красные, тусклые тромботические массы в виде червячков. В периферических отделах нижних долей небольшие, тусклые, темно-красные, плотные конусовидные участки размерами до 4 х 2,5 см.

В полости перикарда 150 мл светлой отечной жидкости. Размеры сердца 13 - 10 - 9 см, вес - 720 г. Эпикард и

эндокард тонкие, прозрачные. Полости сердца расширены. Трабекулярные и сосочковые мышцы левого желудочка утолщены. Толщина стенки левого желудочка 2,0 см, правого желудочка - 0,6 см, межжелудочковой перегородки - 1,4 см. На разрезе ткань миокарда красно - коричневого цвета, дрябловатая, с участками неравномерного кровенаполнения и диффузными, мелкими белесоватыми прослойками, преимущественно - в передне-верхушечно-боковой зоне левого желудочка. Интима аорты цвета слоновой кости, гладкая, стенка эластичная. Коронарные артерии с широким просветом и тонкими стенками.

Гистологическое исследование: сердце - резкая гипертрофия миокардиоцитов и гиперосматоз их ядер, дистрофические и некробиотические изменения преимущественно перинуклеарной зоны с распространением к периферии. Участки депаренхимизации миокарда с замещением соединительной тканью. Некоторые мышечные волокна с явлениями мелкоглыбчатого и мелкозернистого распада. Очаговая интерстициальная лимфогиоцитарная инфильтрация. Единичные лейкоциты. Мелкие участки кардиосклероза различной зрелости.

Легкие - тромбоз мелких сосудов нижних долей с воспалительной реакцией сосудистой стенки, гистологическая картина геморрагического инфаркта. Гемосидероз.

Патологоанатомическое заключение: Дилатационная кардиомиопатия. Осложнения: Декомпенсированная хроническая недостаточность кровообращения. Двухсторонний гидроторакс. Анасарка. Венозное полнокровие почек, селезенки. Мускатная печень. Гемосидероз легких. Отек легких. Двухсторонний восходящий тромбоз легочных сосудов, геморрагические инфаркты нижних долей легких, дистрофические изменения паренхиматозных органов.

Смерть больного наступила от декомпенсированной недостаточности кровообращения.

Таким образом, у больного в течение 10 месяцев остро развилась и бурно прогрессировала резистентная к проводимому лечению недостаточность кровообращения, возникали тромбоэмболические осложнения и разнообразные нарушения ритма сердца, регистрировались зубцы QS на ЭКГ, что служило поводом для проведения дифференциальной диагностики заболеваний со сходной симптоматикой (ИБС, миокардит, дилатационная кардиомиопатия).

Приведенное наблюдение демонстрирует развитие у больного дилатационной кардиомиопатии через 19 лет после наступления полной клинико-гематологической ремиссии и через 12 лет после окончания химиотерапии винкристином и рубромицином по поводу острого миеобластного лейкоза, что свидетельствует о необходимости наблюдения таких больных кардиологом в течение многих лет после окончания цитостатической терапии.

Литература

1. Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. БПВ. М: Медицина; 1982.
2. Calzas J., Lianes P., Cortes Funes H. Heart pathology of extracardiac origin (YII). Heart and neoplasms. Rev.Esp.Cardiol. 1998; 51 (4): 314-331.
3. Cordioli E., Tondini C., Pizzi C., Massarelli G. Silent myocardial

infarction in a patient treated with radiation therapy and polychemotherapy for Hodgkin's lymphoma. Cardiologia 1997; 42 (6): 635-638.

4. Ferrans V.J., Clark J.R., Zhang J.Y. et al. Pathogenesis and prevention of doxorubicin cardiomyopathy. Tsitologiya 1997; 39 (10): 928-937.

5. Kakadekar F.H., Sandor G.G., Flyer C. et al. Differences in dose scheduling as a factor in the etiology of anthra-cycline-induced cardiotoxicity in Ewingsarcoma patients. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997; 28 (1): 22-26.
6. Niitsu N., Kato M./Shikoshi K., Umeda M. Doxorubicin-induced myocardial damage in elderly patients with hematologic malignancies. *Hippon-Ronen-Igakkai-Zasshi* 1997; 34 (1): 38-42.
7. Weiss M.A., Drullinsky P., Maslak H. et al. A phase I trial of a single high dose of idarubicin combined with high dose cytarabine as induction therapy in relapsed or refractory adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1998; 12 (6): 865-868.
8. Jensen B.V., Nielsen S.L., Jensen T.S. Angiotensin converting enzyme inhibitor in treatment of epirubicin induced dilatated cardiomyopathy. *Ugerskr.Laeger.* 1997; 159(13): 1945-1949.
9. Takahashi S., Denvir M.A., Harder L. et al. Effects of in vitro and in vivo exposure to doxorubicin (adriamycine) on caffeine-induced Ca^{2+} release from sarcoplasmic reticulum and contractile protein function in «chemically-skinned» rabbit ventricular trabeculae. *Jpn.J.Pharmacol.* 1998; 76(4): 405-408.
10. Lihshultz S.E. Monitoring for anthracycline cardiotoxicity. *Pediatrics* 1994; 93 (3): 433-437.
11. Lipshultz S.E., Colan S.D., Gelber R.D. et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N.Engl.J.Med.* 1991; 324 (12): 808-815.

Поступила 09/02-2001

* * *