

ности и психоэмоциональный стресс являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистой патологии, которые следует рассматривать в сочетании с другими общепризнанными факторами кардиоваскулярного риска. Задачей клиницистов является разработка оптимальных воздействий на психосоциальные факторы риска, для чего необходимо чётко идентифицировать наиболее значимые из них, механизмы их неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую патологию, а также проведение превентивных мероприятий, направленных на профилактику АГ и её негативных последствий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, стресс, профессиональный стресс, психосоциальный стресс, инсомния.

УДК [616.155.392+616.12-005.4]-08-07

Надійшла 02.08.2015

I. М. СКРИПНИК, Г. С. МАСЛОВА, Т. В. ЛИМАНЕЦЬ (Полтава)

ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ АНТРАЦИКЛІНІНДУКОВАНОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ

Кафедра внутрішньої медицини 1 ВДНЗ України
«Українська медична стоматологічна академія» <scrin69@yandex.ru>

У статті наведено результати власних досліджень, проведених за аналізом архівного матеріалу історій хвороб хворих на гостру лейкемію (ГЛ), які отримували специфічну поліхіміотерапію з включенням антрациклінових антибіотиків. Показано, що супутня ішемічна хвороба серця у хворих на ГЛ на фоні низьких кумулятивних доз антрациклінів 300 мг/м² призводить до розвитку ранньої антрациклінової кардіотоксичності у 100 %, яка характеризується виникненням безбольової ішемії міокарда. Ураження тканин серця, індуковане антрациклінами, проявляється у змінах біоелектричної активності міокарда у вигляді порушення ритму серця і провідності та посилення ектопічної активності міокарда, депресії інтервалу ST, зниженні вольтажу зубців комплексу QRS.

Ключові слова: антрациклінова кардіотоксичність, гостра лейкемія, ішемічна хвороба серця.

Проведення програмної поліхіміотерапії (ПХТ) гострої лейкемії (ГЛ) ускладнюється супутньою патологією у хворих, в тому числі ішемічною хворобою серця (ІХС), що може стати важливим фактором ризику розвитку загрозливих життю ускладнень. Сучасний підхід до лікування ГЛ передбачає досягнення повної ерадикації пухлинного клону з метою відновлення нормального поліклонового кровотворення, клініко-гематологічної ремісії та тривалої безрецидивної виживаності хворих. Принципово важливим у зв'язку з цим є чітке дотримання рекомендованих протоколами доз та режимів введення цитостатичних препаратів [4]. Неадекватна ПХТ є суттєвим фактором несприятливого прогнозу, що не залежить від варіанта лейкемії, загального стану хворого, наявності супутніх захворювань. Таким чином, проведення специфічного лікування ГЛ відповідно до принципів доза – інтенсивність, сумація інтенсивності дози є пріоритетним завданням онкогематології.

Більшість стандартних комбінованих протоколів лікування ГЛ включає антрациклінові антибіотики (АА), які суттєво змінили можливості терапії хворих на гемобластоз та солідну пухлину. На початку 80-х років було доведено, що включення антрациклінів до трьох препаратів (преднізолон, вінкристин, L-аспарагіназа) до протоколів лікування гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) приводить до збільшення частоти досягнення повної клініко-гематологічної ремісії до 80 % та її тривалості до 24 міс і більше. П'ятирічна безрецидивна виживаність при ГЛЛ збільшилась майже в 2 рази (від 39 до 64 %) [4, 7]. Комбінація даунорубіцину з цитарабіном у програмі «7 + 3», широко використовується для лікування гострої мієлобластної лейкемії (ГМЛ), підвищила частоту досягнення повної клініко-

гематологічної ремісії до 50–82 % [4, 7], збільшила відсоток п'ятирічної безрецидивної виживаності до 20–25 [4].

Механізм протипухлинної дії АА полягає в утворенні розривів однієї або двох ниток ДНК за рахунок інтеркаляції в її структуру між сусідніми парами основ та накопичення антрациклінів у ядрі клітини з порушенням функції ядерних білків, в першу чергу топоізомерази II, що відповідає за розходження ниток ДНК і конденсацію хромосом. Додатково АА пригнічують властивості ферментів геліказ, що викликає порушення процесів реплікації клітин [4]. Проте антрацикліни впливають не лише на субстрат пухлини, але і на всі клітини організму, що призводить до формування токсичних реакцій [13, 14]. Саме виражена кардіотоксичність АА може бути головним лімітуючим фактором проведення цитостатичної терапії в повному обсязі, а іноді вимагає призупинення лікування ще до досягнення оптимального протипухлинного ефекту. За даними численних досліджень [6, 12], в перші десятиліття використання даної групи препаратів летальність від антрацикліноіндукованої серцевої недостатності досягала 10–20 %.

Антрациклінові ушкодження міокарда можуть бути гострими, що виникають в процесі проведення хіміотерапії або в перші дні після її закінчення, та відстроченими, які розвиваються через 1 міс і пізніше після проведення ПХТ. Серцево-судинні ускладнення посідають третє місце серед причин смертності хворих онкологічного профілю, яким проводили специфічну ПХТ з включенням АА [1, 5]. Ризик розвитку уражень серця на фоні лікування АА вищий в осіб віком молодше 18 років та старше 65 років, хворих жіночої статі, у разі супутніх захворювань серцево-судинної системи (ССС), в першу чергу ішемічної хвороби серця (ІХС) та гіпертонічної хвороби. Кардіотоксичність підвищується із збільшенням кумулятивної дози антрациклінів та при їх поєднанні з іншими цитостатичними препаратами в схемах ПХТ [1, 8, 10]. Загальновизнаною кардіотоксичною кумулятивною дозою АА вважають 550 мг/м² доксорубіцину, 1000 мг/м² – епірубіцину, 110 мг/м² – мітоксантрону, 150 мг/м² – ідарубіцину, перевищення якої призводить до різкого збільшення відсотка токсичних уражень міокарда [2]. Встановлено, що розвиток застійної серцевої недостатності при накопиченні кумулятивної дози АА, що включає доксорубіцину від 400 мг/м² до 700 мг/м², збільшується від 5 до 48 %. Є дані про те, що при супутній ІХС та артеріальній гіпертензії ураження міокарда розвивається при значно нижчій кумулятивній дозі АА, що включає доксорубіцину 300 мг/м² [3, 9, 11, 15]. Таким чином, потребує детального вивчення частота, характер розвитку кардіотоксичності АА у хворих на ГЛ з урахуванням кумулятивної дози антрациклінів при супутній ІХС.

Мета дослідження – проаналізувати частоту формування та клінічні особливості гострої антрациклінової кардіотоксичності на фоні низьких кумулятивних доз АА у хворих на ГЛ залежно від наявності супутньої ІХС.

Матеріали і методи. Проведено аналіз 542 історій хвороб 88 хворих на ГЛ, які знаходились на лікуванні в гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М. В. Скліфосовського протягом 2006–2011 рр., серед них 26 (29,55 %) хворих на ГЛЛ, 62 (70,45 %) – на ГМЛ. У структурі захворюваності на ГМЛ, згідно з FAB-класифікацією, виявлено такі форми: M₀₋₂ – гостра недиференційована лейкемія без ознак дозрівання та з ознаками дозрівання – у 24 (38,7 %) хворих; M₃ – гостра промієлоцитарна лейкемія – у 2 (3,2 %); M₄ – гостра мієломонобластна лейкемія – у 19 (30,6 %); M₅ – гостра монобластна лейкемія – у 13 (21 %); M₆ – гостра еритроїдна лейкемія – у 2 (3,2 %); лейкемія, трансформована з МДС, – у 2 (3,2 %) хворих. Серед 88 хворих був 41 чоловік і 47 жінок віком від 17 до 76 років. Згідно з даними архівних історій хвороб, у 21 (23,9 %) хворого діагностована ІХС.

Хворі на ГЛЛ отримували специфічне лікування з приводу основного захворювання згідно з протоколом ВМФТ програми D. Hoelzer, за якою у I фазі індукції ремісії і у I фазі реіндукції ремісії включено комбінацію преднізолону, доксорубіцину, вінкристину та L-аспарагінази. Хворим на ГМЛ призначали курс ПХТ згідно з режимом «7 + 3» або «5 + 2» (цитарабін і доксорубіцин). При M4-

мієломонобластного і М5-монобластному варіантах ГМЛ призначали схеми «7 + 3 + етопозид» або «5 + 2 + етопозид». З метою порівняння ступеня кардіотоксичності різних комбінацій цитостатичних препаратів, що входять до складу схем ПХТ ГЛ, хворих розподілено на дві групи: I ($n = 26$) – хворі на ГЛЛ; II ($n = 62$) – хворі на ГМЛ.

Оцінювали частоту, характер антрациклініндукованих уражень міокарда в динаміці ПХТ з урахуванням кумулятивної дози АА, що включали доксорубіцин, та супутньої ІХС.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що в структурі захворюваності на ГЛ превалюють нелімфобластні варіанти (70,45 %) порівняно з лімфобластними (29,55 %). Середній вік хворих I групи становив $(36,90 \pm 13,19)$ року, II групи – $(47,70 \pm 14,89)$ року ($P > 0,05$), тобто за віковим критерієм у групах порівняння не відмічалось достовірної різниці. Проте в II групі спостерігалась значно більша кількість хворих віком старше 50 років, ніж у I групі, зокрема 32 (51,6 %) і 6 (23 %) відповідно, що збігається з даними інших дослідників про вікові особливості захворюваності на ГЛ.

Супутню ІХС виявлено у 3 (11,5 %) хворих на ГЛЛ I групи та у 18 (29 %) хворих на ГМЛ II групи. Високий відсоток ІХС у II групі можна пояснити більшою кількістю хворих старшої вікової групи серед хворих на гостру нелімфобластну лейкемію. Клініко-гематологічну ремісію досягнуто у 19 (73,1 %) хворих на ГЛЛ I групи та у 32 (51,6 %) хворих на ГМЛ II групи, з них ранній рецидив відмічено в 11 (57,9 %) та у 13 (40,6 %) хворих відповідно. Пізній рецидив відмічали у 3 (15,8 %) хворих I групи та у 2 (6,3 %) II групи (таблиця). Первинна резистентність до ПХТ встановлена в I групі у 7 (26,9 %), в II групі – у 30 (48,3 %) хворих (див. таблицю). Первинну резистентність до цитостатичного лікування та розвиток рецидивів, особливо ранніх, вважають фактором несприятливого прогнозу ГЛ. Трирічна безрецидивна виживаність зареєстрована у 4 (15,4 %) хворих I групи та у 8 (12,9 %) II групи (див. таблицю). Із загальної кількості хворих груп спостереження померло 8 (30,8 %) в I групі та 47 (75,8 %) у II групі (див. таблицю).

**Статистичні показники ефективності поліхіміотерапії,
яка включала антрациклінові антибіотики**

Показник	I група – хворі на ГЛЛ		II група – хворі на ГМЛ	
	абс. од.	%	абс. од.	%
Всього хворих	26	29,55	62	70,45
Досягнуто ремісій	11	57,9	32	51,6
Зареєстровано рецидив				
ранній	19	73,1	13	40,6
пізній	3	15,8	2	6,3
Трирічна безрецидивна виживаність	4	15,4	8	12,9
Первинна резистентність до ПХТ	7	26,9	30	48,3
Померло	8	30,8	47	75,8

На момент проведення статистичного аналізу відмічали відсутність достовірної різниці між кумулятивною дозою АА у хворих обох груп, що становила $(315,73 \pm 39,66)$ мг/м² проти $(270,66 \pm 23,87)$ мг/м² ($P > 0,05$), або нижче токсичної кумулятивної дози при включенні доксорубіцину – 550 мг/м² у 1,7 і 2 рази відповідно.

Антрациклінову кардіотоксичність оцінювали за змінами біоелектричної активності міокарда при встановленні діагнозу ГЛ та досягненні вищенаведеної кумулятивної дози АА перед початком чергового курсу ПХТ. Отже, у хворих на ГЛ з антрацикліновою кардіотоксичністю реєстрували стійкі ЕКГ-порушення.

Перед початком лікування у хворих I і II груп без захворювань ССС зміни стандартної ЕКГ у вигляді синусової тахікардії, гіпоксії міокарда, зниження

процесів реполяризації спостерігали у разі анемії тяжкого ступеня. При супутній ІХС у хворих на ГЛ відмічали типові ЕКГ-зміни незалежно від ступеня анемії з максимальними проявами на фоні концентрації гемоглобіну нижче 70 г/л.

Клінічні прояви кардіотоксичної дії АА виявлено у 2 (7,7 %) хворих І групи та у 8 (12,9 %) ІІ. Скарги характеризувались розвитком або посиленням задишки при фізичному навантаженні, серцебиттям, відчуттям перебоїв у роботі серця, дискомфорту за грудиною, появою болю у ділянці серця стискаючого характеру. Серед 8 хворих на ГМЛ ІІ групи, у яких виявлено симптоми ураження ССС, у 6 (75 %) була ІХС. За результатами аналізу стандартної ЕКГ, на фоні кумулятивної дози АА серед хворих І і ІІ груп ($315,70 \text{ мг/м}^2 \pm 39,66 \text{ мг/м}^2$ і $270,70 \text{ мг/м}^2 \pm 23,87 \text{ мг/м}^2$ відповідно) ураження ССС виявлено відповідно у 14 (53,9 %) і 37 (59,7 %). Проте антрациклінова кардіотоксичність розвивалась у 100 % хворих І і ІІ груп, у яких була супутня ІХС: у 3 (11,5 %) і у 18 (29 %) хворих відповідно та в 11 (47,8 %) хворих І групи й у 19 (43,2 %) ІІ групи без захворювань ССС в анамнезі. В структурі антрацикліноіндукованих змін біоелектричної активності міокарда серед хворих на ГЛЛ І групи відмічали синусову тахікардію у 9 (34,6 %), зниження вольтажу зубців комплексу *QRS* – у 3 (11,5 %), подовження інтервалу *QT* – у 2 (7,7 %), депресію сегмента *ST* – у 7 (26,9 %), ішемію міокарда – у 3 (11,5 %), надшлуночкові екстрасистоли – у 2 (7,7 %), порушення провідності (блокада правої ніжки передсердно-шлуночкового пучка – пучка Гіса, порушення внутрішньошлуночкової провідності) – у 6 (23,1 %) хворих. У структурі ЕКГ-змін серед хворих на ГМЛ ІІ групи зареєстровано синусову тахікардію у 24 (38,7 %), зниження вольтажу зубців комплексу *QRS* – у 13 (21 %), подовження інтервалу *QT* – у 10 (16,1%), депресію сегмента *ST* – у 19 (30,7 %), ішемію міокарда – у 6 (9,7%), надшлуночкові екстрасистоли – у 2 (3,2 %), порушення провідності (блокада правої ніжки передсердно-шлуночкового пучка, порушення внутрішньошлуночкової провідності, атріовентрикулярна блокада, блокада передньої гілки лівої ніжки передсердно-шлуночкового пучка) – у 17 (27,4 %) (рисунок).

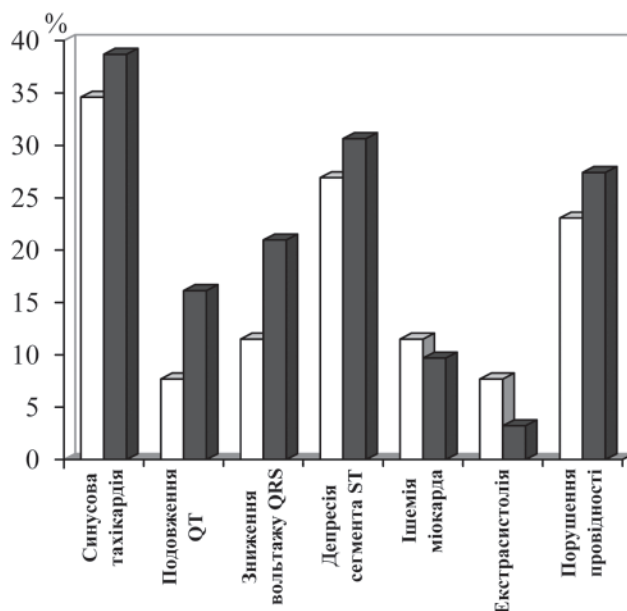


Рис 1. Структура антрацикліноіндукованих уражень міокарда у хворих на гостру лейкемію: □ – ГЛЛ; ■ – ГМЛ

Отже, особливістю клінічної симптоматики ранньої кардіотоксичності антрациклінів можна вважати низьку інтенсивність або відсутність типового больового ішемічного синдрому, розвиток та посилення задишки, відчуття перебоїв у роботі серця, що супроводжуються змінами біоелектричної активності міокарда

у вигляді порушення ритму серця і провідності, збільшенням ектопічної активності, депресією сегмента *ST*, зниженням вольтажу зубців комплексу *QRS*.

Висновки. 1. Супутня ІХС призводить до розвитку ранньої антрациклінової кардіотоксичності у 100 % хворих на ГЛ у динаміці ПХТ на фоні низьких кумулятивних доз АА до 300 мг/м² незалежно від курсу хіміотерапії. 2. Для антрацикліндукованих уражень міокарда характерна відсутність специфічної клінічної симптоматики, в більшості випадків порушення біоелектричної активності серця не супроводжується типовим больовим ішемічним синдромом з розвитком безбольової ішемії міокарда. 3. ЕКГ-зміни при формуванні антрациклінової кардіотоксичності характеризуються порушенням ритму серця і провідності, збільшенням ектопічної активності міокарда, депресією інтервалу *ST*, зниженням вольтажу зубців комплексу *QRS*.

Список літератури

1. Анохин В. Н., Чушкин М. И., Колганов А. В. Антрациклиновая кардиомиопатия // Терапевт. арх. – 2011. – № 10. – С. 72–76.
2. Ассоциация сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов. Кардиоваскулярные побочные эффекты противоопухолевых препаратов // Здоров'я України: Темат. номер. – 2012. – № 1. – С. 40–43.
3. Калинкина Н. В. Антрациклиновая кардиомиопатия // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 2. – С. 116–122.
4. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М. А. Волковой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2007. – 1120 с.
5. Крячок І. А., Титоренко І. Б. Кардіотоксичність при проведенні хіміотерапевтичного лікування у хворих похилого віку із неходжкінськими лімфомами // Клин. онкология. – 2014. – № 1. – С. 1–5.
6. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Самоцатова Е. В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях: Руководство для врачей. – М.: Медпрактика-М, 2009. – 448 с.
7. Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н. Лечение острых лейкозов. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 224 с.
8. Самура Б. Б. Сердечно-сосудистые осложнения химиотерапии онкогематологических заболеваний: современные подходы к профилактике и лечению // Запорож. мед. журн. – 2013. – № 3. – С. 84–89.
9. Фандеев О. А., Васечкин С. С., Алехин М. Н. и др. Клиническое значение кардиотоксичности антрациклинов: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению // Кардиология. – 2011. – № 7. – С. 40–46.
10. Carver J. R., Shapiro C. L., Ng A. et al. Clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. For the ASCO Cancer Survivorship Expert Panel. American Society of Clinical Oncology // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 3991–4008.
11. Felker G. M., Tompson R. E., Hare J. M. et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy // N. Eng. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 1077–1084.
12. Green D. M., Hyland A., Chund C. S. et al. Cancer and cardiac mortality among 15 – year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 3207–3215.
13. Jensen B. V., Skovsgaard T., Nielsen S. L. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long – term observational study of outcome in 120 patients // Ann. of oncology. – 2002. – Vol. 13. – P. 699–709.
14. Lefrak E. A., Pitha J., Rosenheim S., Gottlieb J. A. A clinicopathologic analysis of Adriamycin cardiotoxicity // Cancer. – 1973. – Vol. 32. – P. 302–314.
15. Lymanets T., Skrypnyk I., Maslova G. The free radical oxidation role in the development of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with acute leukemia in the presence of concomitant ischemic heart disease // Hematologica. – 2015. – Vol. 100 (Suppl. 1). – P. 641.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА КАК ФАКТОР РИСКА АНТРАЦИКЛИНИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

И. Н. Скрытник, А. С. Маслова, Т. В. Лыманец (Полтава)

В статье приведены результаты собственных исследований, проведённых на основании анализа архивного материала историй болезней пациентов с острой лейкемией (ОЛ), которые

получали специфическую полихимиотерапию с включением антрациклиновых антибиотиков. Показано, что сопутствующая ишемическая болезнь сердца у больных ОЛ на фоне низких кумулятивных доз антрациклинов 300 мг/м² приводит к развитию ранней антрациклиновой кардиотоксичности у 100 %, которая характеризуется возникновением безболевого ишемии миокарда. Поражение тканей сердца, индуцированное антрациклинами, проявляется нарушением биоэлектрической активности миокарда в виде нарушений ритма сердца и проводимости, усилением эктопической активности миокарда, депрессией интервала *ST*, снижением вольтажа зубцов комплекса *QRS*.

Ключевые слова: антрациклиновая кардиотоксичность, острая лейкемия, ишемическая болезнь сердца.

ISCHEMIC HEART DISEASE AS A RISK FACTOR OF THE ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY

I. M. Skrypnyk, G. S. Maslova, T. V. Lymanets (Poltava, Ukraine)

Ukrainian Medical Stomatological Academy

The article presents the results of the own studies conducted on the archival material analysis of patients with acute leukemia histories who received specific chemotherapy with anthracycline antibiotics inclusion. Shown that the presence of concomitant ischemic heart disease in patients with acute leukemia on the background of anthracyclines low cumulative doses 300 mg/m² leads to early anthracycline cardiotoxicity in 100 % of patients, which is characterized by the painless myocardial ischemia occurrence. Anthracycline-induces heart tissue injury manifested with the myocardium bioelectric activity disorders, like arrhythmias and ectopic activity and increased myocardial *ST* interval depression, complex *QRS* decreased voltage.

Key words: anthracycline cardiotoxicity, leukemia acute, ischemic heart disease.

УДК 616.36–003.826

Надійшла 14.07.2015

Н. В. ДИННИК, А. С. СВИНЦІЦЬКИЙ, Г. А. СОЛОВЙОВА, Л. С. ГВОЗДЕЦЬКА (Київ)

МОДИФІКАЦІЯ СПОСОБУ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця <dynka@ukr.net>

У статті наведено результати дослідження впливу фізичної активності хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) на індекс вісцерального ожиріння та неінвазивний біомаркер запалення і апоптозу клітин печінки фрагментів М30 цитокератину 18. Встановлено статистично достовірне зниження індексу вісцерального ожиріння та рівня фрагментів М30 цитокератину 18 через 12 тиж спостереження у групі, в якій проводили само- та лікарський контроль за щоденною фізичною активністю із застосуванням крокоміру. Проте індекс маси тіла (ІМТ) та відсотковий вміст жиру в організмі, виміряні за допомогою біоелектричної імпедансометрії, суттєво не змінилися. Зміна сидячого способу життя на щоденну ходьбу довжиною 10 000 кроків на добу зменшує не лише ступінь вісцерального ожиріння, але й рівень запалення та апоптозу клітин печінки хворих на НАЖХП навіть за відсутності зниження маси тіла та ІМТ. Визначення фрагментів М30 цитокератину 18 може бути корисним не лише у верифікації ступеня запалення та апоптозу клітин печінки хворих на НАЖХП, а його можна використати для оцінки ефективності терапії у динаміці. Застосування крокоміру можна рекомендувати пацієнтам з НАЖХП, оскільки це підвищує дотримання ними рекомендацій з посилення фізичної активності.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, модифікація способу життя, фізична активність, індекс вісцерального ожиріння, неінвазивний біомаркер цитокератин 18.