

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВІЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

ШАТИНСЬКА ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА



УДК 616.1+616-092+616.155.392+613.95+616-084+616-08

**КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ  
АНТРАЦІКЛІНОВИХ КАРДІОМІОПАТІЙ У ДІТЕЙ ІЗ ГОСТРОЮ  
ЛЕЙКЕМІЄЮ, ЇХ ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Івано-Франківськ – 2016

Дисертацію є рукопис.

Робота виконана у державному вищому навчальному закладі «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Синоверська Ольга Богданівна,**  
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри дитячих хвороб післядипломної освіти.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Хайтович Микола Валентинович,**  
ДВНЗ «Національний медичний університет імені О. О. Богомольця» МОЗ України, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації;

доктор медичних наук, професор  
**Руденко Надія Миколаївна,**  
ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», заступник директора з наукової роботи кардіологічного профілю, «Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика» МОЗ України, завідувач кафедри дитячої кардіології та кардіохірургії.

Захист відбудеться «29» Серпня 2016 р. о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 20.601.03. у державному вищому навчальному закладі «Івано-Франківський національний медичний університет» за адресою: вул. Галицька 2, м. Івано-Франківськ, 76018.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці державного вищого навчального закладу «Івано-Франківський національний медичний університет» за адресою: вул. Галицька, 7а, м. Івано-Франківськ.

Автореферат розісланий «29» Серпня 2016 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
кандидат медичних наук, доцент

О. Е. Кондрин

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** За останнє десятиліття у світі спостерігається зростання онкогематологічної патології, значна частка в якій у дитячій популяції належить гострій лейкемії. Так, в Україні щорічно діагностується гостра лейкемія 300–360 дітям, що складає 4–5 випадків на 100 тис. дитячого населення. Широке впровадження в педіатричну практику протоколів лікування гемобластозів індукувало збільшення числа пацієнтів із повним вилікуванням чи тривалим періодом ремісії (Мукминова С. Ф. та соавт., 2010, Jones R. L. et al., 2014, Ewer M. S. et al., 2015). Втім, не дивлячись на сучасні методи діагностики та лікування, захворюваність та смертність від гострої лейкемії залишаються високими, що в значній мірі визначається швидкопрогресуючим перебігом захворювання та поліорганністю уражень, значне місце серед яких посідають ускладнення з боку серцево-судинної системи.

Однією із складових протокольної хіміотерапії гострої лімфобластної лейкемії є антрациклінові антибіотики, які проявляють ефективну протипухлинну активність, але є токсичними для нормальних клітин організму, зокрема для кардіоміоцитів (Калинкина Н. В., 2011; Sadurska E., 2015). За статистикою кардіальні ускладнення у дітей при лікуванні антрацикліновими антибіотиками складають до 80 % (Lipshultz S. E. et al., 2013; Feijen E. et al., 2015), летальність від них – до 7 % (Комарцева І. О., 2011). При цьому, серцева недостатність, що розвивається, часто є резистентною до терапії, а пошкодження міокарду носить незворотній характер (Хайтович М. В., 2015; Cardinale D. et al., 2015).

Небезпека антрациклінових уражень серця полягає не тільки у високій частоті їх розвитку, а й у труднощах діагностики, тривалому латентному перебігу, можливості маніфестації через багато років після завершення протипухлинної терапії (Scott J. M., 2011; Bahadir A. et al., 2014).

Виходячи з цього, очевидною є необхідність проведення подальших досліджень для підтвердження ефективності відомих і пошуку нових діагностичних методів ефективної діагностики та лікування дітей із антрацикліновою кардіоміопатією (Ватутин Н. Т. и соавт., 2011).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана згідно плану науково-дослідної роботи кафедри педіатрії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» в рамках комплексної НДР на тему «Особливості психосоматичної адаптації у дітей із хронічною соматичною патологією» (номер державної реєстрації 0112U004423). Здобувач є співвиконавцем зазначененої роботи.

**Мета роботи:** підвищення ефективності діагностики та лікування антрациклінових кардіоміопатій на фоні гострої лейкемії у дітей шляхом визначення основних патогенетичних ланок розвитку, встановлення діагностичних критеріїв ураження серця та застосування ефективної медикаментозної корекції у таких пацієнтів.

### Завдання дослідження:

- Проаналізувати клініко-функціональні зміни серцево-судинної системи у дітей із токсичною (антрацикліновою) кардіоміопатією на тлі гострої лімфобластної лейкемії.

2. Встановити ранні діагностичні ЕКГ-критерії, вивчити показники систолічної функції серця, з'ясувати особливості адаптивних реакцій серцево-судинної системи у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією.

3. Дослідити стан енергетичного забезпечення та маркерів запалення, особливості процесів ліпопероксидації, перекисного окиснення білків та антиоксидантного захисту, біоелементного статусу у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією.

4. Встановити діагностичне значення мозкового натрійуретичного гормону та тропоніну-І як маркерів безсимптомної серцевої недостатності, аспартатаміотрансферази, креатинфосфокінази-МВ та лактатдегідрогенази як предикторів міокардіального пошкодження у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією.

5. В експерименті вивчити механізми кардіотоксичності доксорубіцину та морфологічні ознаки його впливу на міокард шурів.

6. Обґрунтувати застосування і вивчити ефективність кардіопротекторної терапії L-карнітином існим препаратом у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією на тлі гострої лімфобластної лейкемії.

*Об'єкт дослідження.* Вторинні (токсичні) кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією на фоні поліхіміoterапії.

*Предмет дослідження.* Особливості клінічного перебігу, функціональні зміни серцево-судинної системи, стан вегетативного гомеостазу, метаболічні механізми дезадаптації, модель антрациклінової кардіоміопатії; фармакологічна корекція ушкоджень серцево-судинної системи.

*Методи дослідження:* клінічне спостереження із оцінкою вегетативного статусу, інструментальні (ЕКГ, ЕхоКГ та варіабельність серцевого ритму), біохімічні (стан перекисного окиснення ліпідів, білків, системи антиоксидантного захисту, анаеробного гліколізу, енергетичного забезпечення, біоелементного статусу, маркерів міокардіального пошкодження), імуноферментні (рівень маркерів серцевої недостатності), електронна мікроскопія міокарду (в експерименті), математичні (статистична комп'ютерна обробка результатів) методи.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В роботі вперше описано ранні клінічні симптоми антрациклінової кардіоміопатії та їх частоту у дітей із гемобластозами. Встановлено, що розвиток антрациклінової кардіоміопатії супроводжується зривом адаптаційних процесів, гіперсимпатикотонією, ішемією міокарду у 31,4 % та систолічною дисфункцією лівого шлуночка – у половини обстежених.

Доведено, що у дітей із гемобластозами існує пряма залежність між розвитком клінічних ознак токсичної кардіоміопатії, кумулятивною дозою антрациклінових антибіотиків та тривалістю їх застосування. Максимально вираженими проявами антрациклінової кардіоміопатії були у пацієнтів із вищою кумулятивною дозою доксорубіцину в кінці першої фази II протоколу хіміотерапії ( $r=0,61$ ,  $p<0,001$ ).

Розширено наукові поняття про кардіогемодинамічні особливості розвитку кардіоміопатій антрациклінового генезу у дітей із лейкемією. Встановлено, що у таких пацієнтів вірогідно знижуються функціональні резерви серцево-судинної системи (зростання індексу напруги до  $807,35\pm53,56$ ); відбувається початкове

ремоделювання лівого шлуночка, що проявляється зростанням індексу маси міокарду на 31,3 %, кінцево-діастолічного індексу – на 27,9 % та супроводжується зниженням його скоротливої спроможності на 23,8 %.

Доведено, що кардіотоксичність антрациклінових антибіотиків у дітей із гемобластозами зумовлена розвитком оксидативного стресу (зростання рівня ТБК-активних продуктів на 52,4 % та дієнових кон'югатів втрічі), запальних змін у міокарді (зростання показника серомукоїду на 47,6 % та С-реактивного протеїну в 10 разів), порушенням енергетичного забезпечення кардіоміоцитів (зниження АТФ на 50,7 %) із розвитком міокардіального пошкодження (зростання рівня аспартатамінотрансферази в 3 рази; лактатдегідрогенази на 70,5 % та креатинфосфокінази-МВ на 55,3 %).

В експерименті встановлено, що розвиток антрациклінової кардіоміопатії супроводжується наступними ультраструктурними змінами міокарду: гіпергідратацією клітинних органел кардіоміоцитів та ендотеліоцитів із явищами цитолізу, розщепленням та лізисом міофібрил, вираженим розширенням цистерн і трубочок апарату Гольджі, дезорганізацією гребенів мітохондрій та гемомікроциркуляторними змінами по типу сладж-феномену.

Доведено позитивний вплив на стан серцево-судинної системи дітей із гострою лімфобластною лейкемією доповнення протокольного лікування L-карнітиномінним препаратом, що ґрунтуються на зниженні частоти скарг, збалансуванні регуляторних вегетативних впливів, покращенні біоелектричної та функціональної активності міокарду, нівелюванні проявів оксидативного стресу, запалення та міокардіального пошкодження, стабілізації енергетичного та біоелементного забезпечення.

**Практичне значення отриманих результатів.** Удосконалено діагностичний алгоритм для оцінки клініко-функціональних зрушень та адаптивних можливостей серцево-судинної системи у дітей із гострою лімфобластною лейкемією, що включає вивчення вегетативного статусу (виходний вегетативний тонус, вегетативна реактивність та варіабельність серцевого ритму), проведення ЕКГ- та ЕхоКГ-дослідження перед початком та в кінці кожної фази протокольної хіміотерапії (перша фаза I протоколу (30 доба), кінець mM-протоколу (56 доба) та перша фаза II протоколу (30 доба)).

При появі ЕКГ-змін (синусова тахікардія, екстрасистолія, порушення атріо-вентрикулярної чи внутрішньошлуночкової провідності, ішемія міокарду, пролонгація інтервалу QT), ЕхоКГ-змін (зниження скоротливої спроможності лівого шлуночка, зростання кінцево-діастолічного індексу та індексу маси міокарду лівого шлуночка) діагностується антрациклінова кардіоміопатія. Такий спосіб діагностики захищено інформаційним листом № 386–2014 «Спосіб корекції доксорубіцинової кардіоміопатії у дітей із гострою лімфобластною лейкемією».

Доведено, що з метою ранньої діагностики токсичних кардіоміопатій у дітей із гострою лімфобластною лейкемією слід на 30 добу від початку протокольної хіміотерапії із включенням доксорубіцину проводити визначення рівня креатинфосфокінази-МВ та натрійуретичного гормону (В типу) N-кінцевого поліпептиду. При зростанні рівня креатинфосфокінази-МВ більше ніж 25,0 Од/л та натрійуретичного гормону (В типу) N-кінцевого поліпептиду більше ніж 80,0 пг/мл

діагностується вторинна (антрациклінова) кардіоміопатія. Такий спосіб діагностики захищено інформаційним листом № 386–2014 «Спосіб корекції доксорубіцинової кардіоміопатії у дітей із гострою лімфобластною лейкемією» та Патентом України на корисну модель № 107270 від 25.05.2016 р.

Розроблено схему лікування антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією, що передбачає призначення з 39 доби I протоколу хіміотерапії 20,0 % розчину левокарнітину для орального застосування. Цей спосіб лікування відображене у інформаційному листі № 386–2014 «Спосіб корекції доксорубіцинової кардіоміопатії у дітей із гострою лімфобластною лейкемією» та Патенті України на корисну модель № 107271 від 25.05.2016 р.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практику онкогематологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні м. Івано-Франківська, гематологічного відділення Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру м. Львова, гематологічного відділення Тернопільської міської дитячої комунальної лікарні.

Наукові розробки за матеріалами дисертації використовуються в навчальному процесі кафедри педіатрії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Автором особисто розроблена ідея, опрацьовано основні теоретичні і практичні положення роботи, проведено патентно-ліцензійний пошук, здійснено аналіз наукової літератури, виконано клінічне обстеження дітей, проведено експериментальну частину роботи на тваринах, опрацьовано аналіз первинного матеріалу, написано розділи дисертації. Спільно із науковим керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в лікарську практику та педагогічний процес. Основні публікації за темою дисертації мають пріоритетний характер.

**Апробація результатів дослідження.** Матеріали дисертаційної роботи були висвітлені на науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» (Тернопіль, 2011), 81 науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених» (Івано-Франківськ, 2012), звітній науково-практичній конференції лікарів-інтернів за 2011–2012 навчальний рік (Івано-Франківськ, 2012), 82 та 83 науково-практичних конференціях студентів і молодих учених з міжнародною участю «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, 2013, 2014), XI міжнародно-науковій конференції «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2014), X конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ, 2014).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць: з них 5 статей у рекомендованих ДАК України наукових журналах (одноосібних – 1), 1 стаття в іноземному виданні, 8 тез у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій; отримано 3 деклараційні патенти України на корисну модель; видано 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я України.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 213 сторінках тексту (основний обсяг складає 155 сторінок), ілюстрована 49 таблицями

та 40 рисунками. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (загальна кількість 236, з них 116 кирилицею та 120 латиницею), додатків.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Дисертаційна робота виконана на базі онкогематологічного відділення ОДКЛ м. Івано-Франківська. При виконанні роботи дотримувалися основних положень GCP, зasad Конвенції Ради Європи про права людини та етичних принципів при проведенні наукових досліджень згідно Гельсінської декларації (2000), відповідних положень ВООЗ, Директиви ЄС (1986) №609 та Наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. «Про міри по подальшому вдосконаленню організаційних норм з використанням експериментальних тварин», закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Дослідження проводилося в два етапи: клінічний та експериментальний.

Під час виконання клінічного етапу роботи обстежено 70 дітей із гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ), які отримували лікування згідно I, mM та II протоколів Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental - Berlin-Frankfurt-Münster (ALL IC-BFM) 2009. Всіх пацієнтів із ГЛЛ обстежували на передпротокольному етапі (для визначення змін серцево-судинної системи під впливом ГЛЛ) та в кінці першої фази I протоколу хіміотерапії (для верифікації кардіотоксичності доксорубіцину (ДР)). Комплекс обстежень включав клінічний моніторинг, реєстрацію ЕКГ та ЕхоКГ; дослідження системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), білків (ПОБ) та антиоксидантного захисту (АОЗ); визначення рівня гострофазових показників запалення (ГФПЗ); дослідження анаеробного гліколізу; вивчення біоелементного статусу, маркерів міокардіального пошкодження та серцевої недостатності.

Проведення вказаного комплексу обстежень дозволило на 30 добу дослідження відібрati групу пацієнтів ( $n=47$ ) із дiагностованою антрацикліновою кардіоміопатією (АКМП), повторний комплекс обстежень яким проводили в кінці mM-протоколу та першої фази II протоколу. Дітей із АКМП по кумулятивній дозі ДР було розподiлено на двi групи: I група ( $n=21$ ) – дiти із АКМП, які отримали нижчу кумулятивну дозу ДР ( $100,0\text{--}200,0 \text{ mg/m}^2$ ) (середнiй вiк ( $4,2\pm0,2$ ) (рокiв); середня площа тiла ( $0,67\pm0,03$ ) ( $\text{m}^2$ )); II група ( $n=26$ ) – дiти із АКМП, які отримали вищу кумулятивну дозу ДР ( $300,0\text{--}400,0 \text{ mg/m}^2$ ) (середнiй вiк ( $13,5\pm0,3$ ) (рокiв); середня площа тiла ( $1,53\pm0,02$ ) ( $\text{m}^2$ )).

Пацiєнти I A ( $n=11$ ) та II A ( $n=13$ ) груп (основнi групи) на фонi протокольної хiмiотерапiї отримували кардiопротекторну терапiю левокарнiтином (виrobник ТОВ «Ерсель Фарма Україна» державна реєстрацiя № UA/11554/01/01 вiд 06.09.2011). Таким пацiєнтам iз 39 доби I протоколу хiмiотерапiї призначався 20,0 % розчин левокарнiтину у дозi  $50,0 \text{ mg/kg/добу}$  всередину, з її подвоєнням через 2 тижнi до  $100,0 \text{ mg/kg/добу}$  в три прийоми за 30 хв. до вживання їжi. Тривалiсть курсу для дiтей із АКМП, які отримали нижчу кумулятивну дозу ДР, становила 60 дiб (кiнець першої фази та друга фаза I протоколу, 2 тижнi пiсля I протоколу, 1 тиждень mM-протоколу, 2 тижнi перед II протоколом хiмiотерапiї), для дiтей iз вищою

кумулятивною дозою – 90 діб (кінець першої фази та друга фаза I протоколу, 2 тижні після I протоколу, mM-протокол, 2 тижні перед II протоколом хіміотерапії). Діти I В (n=10) та II В (n=13) (групи порівняння) отримували протокольну терапію.

Група контролю – 20 практично здорових дітей аналогічного із хворими віку.

Катамнестичне спостереження із клінічним моніторингом включених у дослідження пацієнтів та оцінкою стану серцево-судинної системи (ССС) проводили також протягом періоду тривалого спостереження (до 3 років). Обстеження функціонального стану ССС (ЕКГ, ЕхоКГ, варіабельність серцевого ритму (ВСР)) здійснювалося під час планових візитів пацієнтів із ГЛЛ до гематолога в рамках диспансерного нагляду або за потребою при появі кардіальних скарг.

Експериментальний етап дослідження полягав у моделюванні АКМП на тваринах, вивчені механізмів кардіотоксичності ДР та морфологічних ознак його впливу на міокард щурів. Дослідження проводились на 120 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар масою тіла ( $200\pm20$ ) г. В ході проведення експерименту тварин було розподілено на 4 групи. Перша група – тварини інтактного контролю (30 щурів). Тваринам другої (контрольної) групи (30 щурів) внутрішньоочеревинно щотижнево вводили 0,9 % розчин натрію хлориду в дозі 2,5 мл/кг маси тіла тварини/тиждень протягом чотирьох тижнів та ентерально за допомогою зонда щоденно протягом 42 діб – 0,9 % розчин натрію хлориду в дозі 0,2 мл/200 г маси тіла тварини. До третьої групи ввійшло 30 тварин, яким внутрішньоочеревинно протягом чотирьох тижнів вводили ДР в дозі 5,0 мг/кг маси тіла тварини/тиждень з метою формування АКМП та 0,9 % розчин натрію хлориду ентерально щоденно протягом 42 діб. Четверта група (30 щурів) – тварини з модельованою АКМП, яким додатково ентерально протягом 42 діб вводився розведений у 10 разів ізотонічним розчином натрію хлориду левокарнітин в дозі 50,0 мг/кг маси тіла тварини.

Спостереження за тваринами проводили протягом 28 діб формування патології та впродовж наступних 14 діб після завершення формування АКМП. Матеріал для лабораторного та електронномікроскопічного досліджень забирали на 7, 14, 21 та 28 доби формування патології та на 35 та 42 доби після завершення формування АКМП.

В дослідженні використовували препарат ДР («ARTERIUM», Україна), фізіологічний розчин натрію хлориду («ЮРІЯ-ФАРМ», Україна), 20,0 % розчин левокарнітину (ТОВ «Ерセル Фарма Україна»).

*Методи дослідження.* Кількісне визначення калію та натрію (ммоль/л) в сироватці крові проводили на аналізаторі ЭЦ-60 («Кверти-мед», Україна), кальцію та магнію (ммоль/л) – за допомогою набору реактивів виробництва ТОВ «СІМКО» (Україна).

Рівень серомукоїду (СМ) (ум.од.) у сироватці крові визначали за допомогою набору реактивів (ТОВ НВЛ «Гранум», Харків) для латексної аглютинації; рівень С-реактивного протеїну (мг/л) – за допомогою латексного діагностикуму виробництва BioSystems (Іспанія).

Оцінку стану ПОБ проводили шляхом визначення окисних модифікацій білків (ОМБ) (ум. од.), стану ПОЛ – за вивченням рівня ТБК-активних продуктів (нмоль/мл) та дієнових кон'югатів (ДК) (ум. од.). Стан АОЗ оцінювали за

активністю каталази ( $\text{мгH}_2\text{O}_2/\text{мл}$ ) (за Бахом А. Н., Зубковою С.) та церулоплазміну (ум. од.) за Бабенком Г. О. (1962).

Рівень лактату (ммоль/л) визначали методом реакції з параоксидифенілом; пірувату (мкмоль/л) – калориметричним методом; розрахунок АТФ у сироватці крові (мкмоль/1 г Hb) проводили згідно з рекомендаціями Т. Л. Алейникова.

Рівень АсАТ (Од/л) у сироватці крові визначали кінетичним методом за допомогою реагентів «ТРАНСМЕД» (Україна); активність ЛДГ (Од/л) та креатинфосфокінази-МВ (КФК-МВ) (Од/л) – на аналізаторі Cobas 6000 за допомогою тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія).

Кількісну оцінку рівня натрійуретичного гормону (В типу) N-кінцевого поліпептиду (NT-pro-BNP) (пг/мл) в плазмі крові проводили методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу «ECLA» на автоматичних аналізаторах фірми «Хофман-Ла Рош»; рівня тропоніну-І (нг/мл) – за допомогою імунохемілюмінесцентного аналізатора Immulite 2000 з використанням реагентів Access AccuTnI Reagent Pack (США).

Оцінку вихідного тонусу вегетативної нервової системи (ВНС) проводили шляхом розрахунку індексів Кердо і Хільдебранта (Вейн А. М., 2009). Вегетативну реактивність оцінювали при дослідженні очносерцевого рефлексу (Даньїні-Ашнера) (Макінко Т. С., 2009). ВСР вивчали на апараті «Електрокард» (ВО «Метекол», Україна) (Рак Л. І., 2010).

ЕхоКГ-дослідження проводили на апараті «PHILIPS» En Visor C HD з використанням ехокардіографії (у В- та М- режимах) та доплерехокардіографії з частотою датчика 5–7 мГц.

Електронну мікроскопію міокарду в експерименті проводили на електронному мікроскопі «ПЭМ-125К» при прискорюючій напрузі 75 кВ з наступним фотографуванням при збільшеннях від 2000 до 40000 разів.

Статистичну обробку даних проводили на персональному комп’ютері в операційній системі Windows 7 із застосуванням пакета програм «Microsoft Office Excel» та Statistica 5.5A (StatSoft, USA).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що провідним у дітей з АКМП був кардіальний синдром. В кінці першої фази I протоколу кардіалгії мали 51,4 % (n=36) обстежених із ГЛЛ ( $p<0,001$ ), в тому числі 96,2 % (n=25) пацієнтів, які отримали вищу кумулятивну дозу ДР. Досить часто еквівалентом кардіалгії було відчуття дискомфорту в ділянці серця.

У більшості (51,4 %) (n=36) пацієнтів із ГЛЛ в кінці першої фази I протоколу мала місце аритмія. Відмічалась пряма залежність між кумулятивною дозою цитостатика та виникненням аритмії ( $r=0,57$ ,  $p<0,001$ ).

Більшість пацієнтів із ГЛЛ вже в кінці I протоколу скаржились на коливання артеріального тиску (31,4 %) (n=22), відчуття нестачі повітря (50,1 %) (n=35), порушення сну (54,3 %) (n=38), дратівлівість (47,1 %) (n=33), підвищену втомлюваність (65,7 %) (n=46) та загальну слабкість (67,1 %) (n=47) ( $p<0,001$ ). Об’ективно у цей період відмічали поширення меж серцевої тупості вліво (57,1 %) (n=40), приглушення серцевих тонів (62,9 %) (n=44), системічний шум (47,1 %) (n=33), задишку при фізичному навантаженні (31,4 %) (n=22) ( $p<0,001$ ).

У половини пацієнтів із ГЛЛ вже після першої фази I протоколу відмічали симпатикотонію ( $p_N < 0,01$ ), дисбаланс міжсистемних взаємодій ( $p_N < 0,05$ ), зниження вегетативної реактивності, напруження регуляторних систем ( $p_N < 0,01$ ), що можуть приводити до дезадаптації ССС (Калінкіна Н. В., 2010). Встановлено зв'язок між проявами вегетативного дисбалансу, кумулятивною дозою антрациклінових антибіотиків (АА) ( $r=0,62$ ) і тривалістю їх застосування ( $r=0,48$ ).

Домінуючими ЕКГ-змінами у дітей із ГЛЛ були синусова тахікардія (62,9 %) (n=44), сповільнення aV-проводінності (45,7 %) (n=32), подовження інтервалу QT (27,1 %) (n=19), депресія сегменту ST (31,4 %) (n=22), вариабельність зубця Т (45,7 %) (n=32), що реєструвались вже протягом першої фази I протоколу.

У дітей із ГЛЛ встановлено зростання кінцево-діастолічного індексу (КДІ) та індексу маси міокарду (ІММ) лівого шлуночка (ЛШ) в кінці першої фази I протоколу ( $p_N < 0,001$ ), з вірогідним переважанням у пацієнтів із АКМП II групи ( $p < 0,05$ ), та зниження скоротливої спроможності ЛШ ( $p_N < 0,001$ ). Так, ударний об'єм ЛШ у дітей із лейкемією на цьому етапі був вірогідно нижчим, ніж при першому візиті ( $p < 0,05$ ) та у групі контролю ( $p_N < 0,05$ ) за рахунок зростання показників кінцево-діастолічного об'єму ЛШ та зниження його глобальної скоротливості. При цьому, показники скоротливої спроможності ЛШ у пацієнтів із АКМП I та II груп вірогідно не відрізнялися. Зниження скоротливої спроможності ЛШ та зростання його морфометричних параметрів ймовірно відбувається за рахунок розвитку запальних змін із переважанням набрякового компоненту в кардіоміоцитах (КМЦ) та є проявом початкового ремоделювання міокарду та підґрунтам до розвитку серцевої недостатності.

У пацієнтів із ГЛЛ на тлі хіміотерапії виявлено виражені зміни метаболічного статусу, що проявлялися активацією процесів ПОЛ, ПОБ та АОЗ. Так, виявлено зростання рівня ТБК-активних продуктів до ( $5,5 \pm 0,1$ ) (нмоль/мл), ДК – до ( $2,87 \pm 0,04$ ) (ум. од) та збільшення активності церулоплазміну до ( $73,4 \pm 1,3$ ) (ум. од) вже в кінці I протоколу ( $p_N < 0,001$ ), що свідчить про розбалансування системи регуляції ліпідного та білкового метаболізму у дітей із АКМП. Із збільшенням кумулятивної дози ДР відмічали зростання дисбалансу в системі ПОЛ-ПОБ/АОЗ ( $p < 0,05$ – $0,001$ ), що підтверджує дані ряду авторів (Каладзе Н. Н. та соавт., 2009; Волкова М. А., 2010) та може свідчити про здатність ДР до кумуляції кардіотоксичності.

Встановлено підвищений рівень СМ та С-реактивного протеїну у пацієнтів із ГЛЛ ( $p_N < 0,001$ ), що в кінці першої фази I протоколу були у 1,3 рази та 2,4 рази ( $p < 0,001$ ) вищими у дітей II групи.

На фоні хіміотерапії у дітей із ГЛЛ вже в кінці першої фази I протоколу відмічено зростання концентрації лактату ( $0,9 \pm 0,1$ ) (ммоль/л) ( $p_N < 0,001$ ), зниження пірувату ( $32,5 \pm 1,3$ ) (мкмоль/л) та АТФ ( $1,71 \pm 0,02$ ) (мкмоль/1 г Нb) ( $p_N < 0,001$ ). У пацієнтів II групи рівень лактату в 1,3 рази ( $p < 0,001$ ) та пірувату в 1,1 рази перевищували аналогічні показники у групі порівняння.

Відмічали вірогідне зниження рівня калію, натрію, магнію та кальцію у дітей із ГЛЛ в кінці першої фази I протоколу хіміотерапії ( $p_N < 0,001$ ). Особливу увагу привертає зниження рівня калію та магнію. Так, рівень останніх був у 1,2 та 2,3 рази,

відповідно, нижчим за такий у здорових ( $p_N < 0,001$ ). Встановлені біоелементні зміни у дітей із АКМП не залежали від кумулятивної дози ДР.

Застосування АА у дітей із ГЛЛ вже на початку терапії призвело до вираженого цитотоксичного ефекту, про що свідчило зростання рівня основних внутрішньоклітинних ферментів (AcAT, ЛДГ, КФК-МВ); підвищення рівня NT-pro-BNP та тропоніну-І ( $p_N < 0,001$ ). Рівні вказаних маркерів переважали у пацієнтів із АКМП II групи ( $p < 0,001$ ) (табл.1).

Таблиця 1  
**Показники маркерів міокардіального пошкодження, серцевої недостатності у дітей із гострою лейкемією під впливом I етапу поліхіміотерапії ( $M \pm m$ )**

Показник	Здорові <sup>1</sup> (n=20)	1 візит <sup>2</sup> (n=70)	1 фаза І П <sup>3</sup> (n=70)	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
AcAT, од.	11,9±0,5	12,0±0,3	42,1±0,4	>0,05	<0,001	<0,001
ЛДГ, од/л	213,0±3,5	307,4±3,4	362,0±3,7	<0,05	<0,05	<0,05
КФК-МВ, од/л	21,2±0,4	29,8±0,4	38,6±0,6	<0,05	<0,001	<0,01
NT-pro-BNP, пг/мл	46,9±3,3	42,4±4,6	214,1±9,0	<0,05	<0,001	<0,001
Tn-І, нг/мл	0,011±0,001	0,010±0,001	0,201±0,001	>0,05	<0,001	<0,001

Примітка.  $p$  – вірогідність відмінності показників між здоровими (1) та дітьми із гострою лейкемією при першому візиті (2) та після першої фази І протоколу хіміотерапії (3).

Отже, у дітей із АКМП кардіотоксичні ефекти ДР пов'язані із тропністю останнього до мембрани КМЦ та розвитком місцевого некрозу (Oliveira P. J. et al., 2014), а зростання показників NT-pro-BNP та тропоніну-І є ранніми маркерами, що відображають альтерацію міокарду.

При ультраструктурному дослідженні міокарду ЛШ, проведенню через 7 діб після введення ДР, виявлено явища набряку та цитолізу КМЦ, розщеплення міофібрил, інвагінацію ядерної оболонки, порушення архітектоніки мітохондрій із дезорганізацією гребенів, помірне розширення цистерн і канальців апарату Гольджі та гранулярної ендоплазматичної сітки. В гемокапілярах спостерігали помірний набряк ендотеліоцитів із значною кількістю мікропіноцитозних пухирців і вакуолей, складчастість базальної мембрани та наявність у просвіті гемокапілярів тромбоцитарних агрегатів.

Ультраструктурні зміни прогресували із зростанням часу експерименту. Так, на 28-у добу відмічали виражену деструкцію гребенів, фрагментацію і руйнування мембрани мітохондрій, лізис міофібрил; локальний тромбоз гемокапілярів еритроцитарними агрегатами, розширення периваскулярного простору; агрегацію і маргінацію ядерного хроматину (рис. 1а). У тварин, що отримували левокарнітин, на цьому етапі відмічали помірні ознаки внутрішньоклітинного набряку, мінімальні явища дезорганізації органел, мітохондріальної дисфункції, змін в ультраструктурі ендотеліоцитів та гемореологічних властивостей (рис. 1б).

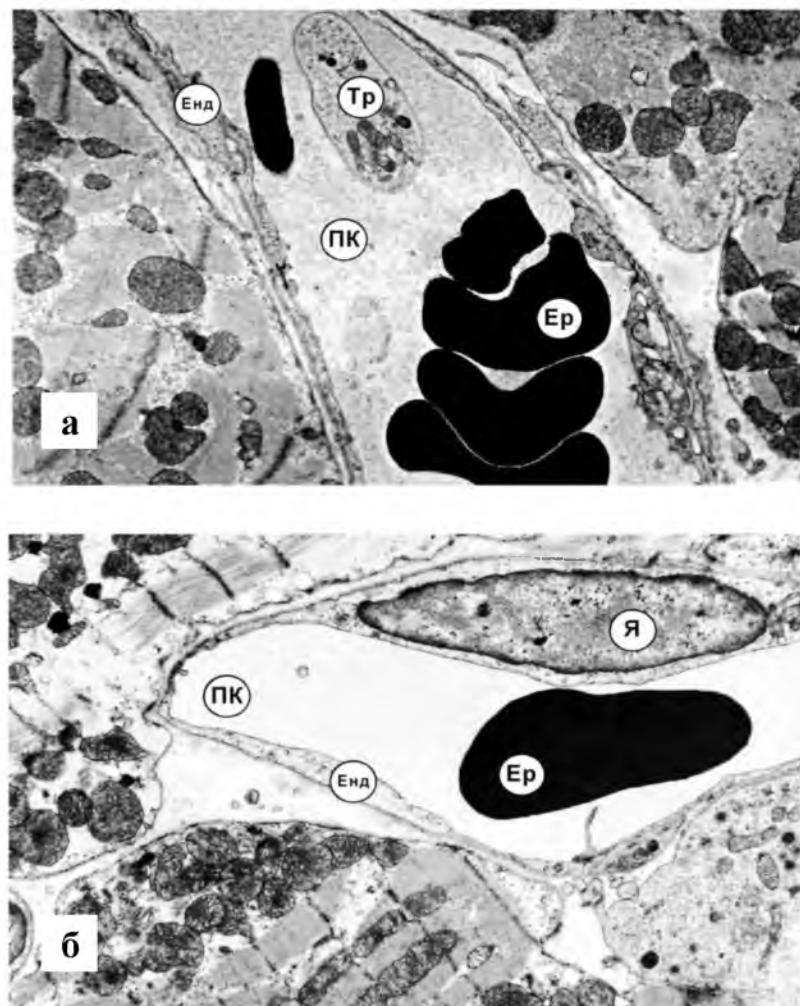


Рис. 1 Ультраструктурний стан гемокапілярів ЛШ на 28 добу формування АКМП (1а – без кардіопротекції; 1б – на фоні кардіопротекції): Ер – еритроцит; ПК – просвіт капіляра; Енд – ендотеліоцит; Тр – тромбоцит; Я – ядро. Електронномікроскопічна фотографія. Зб. 10000.

Враховуючи результати клінічного та експериментального етапів дослідження встановлено патогенетичні ланки АКМП у дітей із ГЛЛ (рис. 2).

Фармакокорекція АКМП левокарнітином у дітей із ГЛЛ зменшила ступінь вираженості та частоту появи клінічних синдромів ураження ССС. Встановлено, що на фоні терапії левокарнітином кардіалгії утримувались у 8,3 % (n=2) пацієнтів із АКМП, проти 82,6 % (n=19) обстежених без кардіопротекції ( $p<0,001$ ), аритмія – у 8,3 % (n=2), проти 82,6 % (n=19) ( $p<0,001$ ).

На етапі завершення хіміотерапії кількість обстежених, які отримували кардіопротекцію, із кардіомегалією (12,5 %) (n=3), приглушеннем серцевих тонів (16,7 %) (n=4), системічним шумом в серці (8,3 %) (n=2), була вірогідно нижчою, ніж серед пацієнтів групи порівняння (91,3 % (n=21), 95,7 % (n=22) та 82,6 % (n=19) обстежених, відповідно) ( $p<0,001$ ).

Під впливом терапії левокарнітином відмічали зниження проявів симпатикотонії, оптимізацію типу реагування та зростання числа пацієнтів із збалансуванням регуляторних механізмів ( $p<0,05$ ).



Рис. 2 Патогенетичні ланки антрациклінової кардіоміопатії у дітей із ГЛЛ

Проведення метаболічного захисту левокарнітином дозволило зменшити прояви електричної нестабільності та ішемії міокарду у 71,4 % та 91,6 % пацієнтів, відповідно ( $p<0,001$ ).

В кінці першої фази II протоколу у дітей, які отримували левокарнітин, відмічали вірогідно нижчі параметри показників КДІ та ІММ ЛШ ( $p<0,001$ ); показник фракції викиду ЛШ зріс на 10,3 % та був в 1,3 рази вищим від такого, визначеного у обстежених, які не отримували кардіопротекції.

Фармакокорекція левокарнітином дозволила зменшити прояви оксидативного стресу ( $p<0,001$ ) із вірогідною відмінністю з пацієнтами, які не отримували кардіопротекції ( $p<0,001$ ), за рахунок зменшення ТБК-активних продуктів у 1,7 рази, ДК – у 2,9 рази, ОМБ та церулоплазміну – у 3 рази.

В кінці II протоколу хіміотерапії після кардіопротекції у дітей I групи відмічали зменшення рівня СМ – у 2,5 рази, С-реактивного протеїну – у 9 разів ( $p<0,001$ ) із достовірною відмінністю із обстеженими без метаболічної терапії ( $p<0,001$ ).

Отримані в результаті терапії левокарнітином рівні лактату та АТФ у дітей із АКМП практично не відрізнялися від аналогічних у здорових.

Метаболічна кардіопротекція у пацієнтів із АКМП індукувала зменшення рівнів маркерів міокардіального пошкодження ( $p<0,001$ ), втім досягнути рівня даних показників у групі контролю все ж не вдалося ( $p_N<0,05$ ).

Таким чином, кардіопротекторна терапія левокарнітином у пацієнтів із АКМП покращила діяльність ССС та зменшила прояви токсичного ураження міокарду. Зокрема, мінімізувалися суб'єктивні прояви міокардіальної дисфункції, нормалізувалась функціональна активність міокарду (покращення процесів реполяризації, провідності, зменшення проявів ішемії), зменшилися прояви систолічної дисфункції ЛШ на тлі оптимізації його морфометричних параметрів, що дозволяє попередити ремоделювання серцевих камер. Під впливом такого варіанту терапії відмічено зменшення проявів оксидативного стресу та активності прозапальних маркерів, досягнуто збалансування енергетичного забезпечення міокарду, зниження рівня маркерів міокардіального пошкодження та серцевої недостатності.

## ВИСНОВКИ

1. Захворюваність та смертність від гострої лімфобластної лейкемії залишаються високими, не дивлячись на сучасні методи діагностики та лікування. Це в значній мірі зумовлено швидкопрогресуючим перебігом захворювання та поліорганністю уражень, значне місце серед яких посідають ускладнення з боку серцево-судинної системи, зокрема кардіоміопатії. Останні найчастіше індуковані застосуванням кардіотоксичних препаратів та складають до 80 %, що обґруntовує медико-соціальну значимість проблеми. Існуючі теорії патогенезу антрациклінової кардіоміопатії у дітей висвітлюють лише окремі аспекти її розвитку. Тому пошук нових патогенетичних ланок, ранніх клініко-діагностичних маркерів та їх ефективної корекції шляхом удосконалення існуючих лікувальних заходів залишаються актуальними.

2. Клінічні прояви антрациклінової кардіоміопатії у дітей характеризуються розвитком кардіального (62,9 %), астеновегетативного (67,1 %) синдромів та синдрому серцевої недостатності (65,7 %), із зростанням частоти їх появи при збільшенні тривалості застосування ( $r=0,42-0,64$ ) та кумулятивної дози доксорубіцину ( $r=0,61$ ). Ранніми клінічними ознаками антрациклінової кардіоміопатії є тахікардія, ослаблення серцевих тонів та периферичного пульсу, лабільність артеріального тиску, підвищена втомлюваність та загальна слабкість, що маніфестиють в кінці першої фази I протоколу із максимальною вираженістю у пацієнтів із вищою кумулятивною дозою доксорубіцину ( $r=0,45$ ).

3. Ранніми проявами ураження міокарду у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією є зміни функціональної активності міокарду (ішемія міокарду (31,4 %) ( $n=22$ ), синусова тахікардія (62,9 %) ( $n=44$ ) та пролонгація інтервалу QT (27,1 %) ( $n=19$ ); прояви систолічної дисфункції міокарду з прогресуючим збільшенням кінцево-діастолічного індексу лівого шлуночка на 27,9 % та зростанням індексу маси міокарду – на 31,3 %, ймовірно за рахунок розвитку запальних змін із переважанням набрякового компоненту в кардіоміоцитах; вегетативна дисфункція із симпатикотонією, дисбалансом м'язсистемних взаємодій, зниженням церебральних ерготропних впливів, що зумовлюють напруження регуляторних та адаптаційних систем організму та нарощають співвідносно до кумулятивної дози антрациклінових антибіотиків ( $r=0,62$ ) та тривалості протокольної хіміотерапії ( $r=0,48$ ).

4. У дітей із антрацикліновою кардіоміопатією встановлено розбалансування оксидативної та антиоксидантної систем (активація ліпідної, білкової пероксидації та антиоксидантних ферментів), зростання рівня гострофазових показників запалення (серомукоїду на 47,6 % та С-реактивного протеїну в 10 разів), підвищення активності анаеробного гліколізу та дисбаланс трикарбонових кислот (зростання концентрації лактату у 2,3 рази та зниження пірувату у 1,5 рази); дефіцит енергетичного забезпечення на 50,7 %; зниження концентрації калію на 16,1 %, кальцію на 14,2 % та магнію вдвічі.

5. Розвиток антрациклінових кардіоміопатій у дітей із гострою лімфобластною лейкемією супроводжується зростанням рівня маркерів міокардіального пошкодження (аспартатамінотрансферази більш, ніж в 3 рази, лактатдегідрогенази – на 70,5 % та креатинфосфокінази-МВ – на 55,3 %) та серцевої недостатності (підвищений вміст натрійуретичного гормону (В типу) N-кінцевого поліпептиду у 4,5 рази та тропоніну-І до  $(0,201 \pm 0,001)$  (нг/мл) ( $p < 0,001$ )) вже в кінці першої фази I протоколу. Максимальне зростання показників даних маркерів властиве пацієнтам із антрацикліновою кардіоміопатією, які отримали вищу кумулятивну дозу доксорубіцину, в кінці протокольної хіміотерапії ( $r=0,52$ ).

6. Експериментальними дослідженнями доведено, що кардіотоксичний вплив доксорубіцину на міокард шурів визначається прямою альтеративною дією на кардіоміоцити, що проявляється дезорганізацією гребенів мітохондрій із розвитком мітохондріальної дисфункції, набряком та цитолізом кардіоміоцитів, розщепленням та лізисом міофібрил, вираженим розширенням цистерн і трубочок апарату Гольджі, набряком ендотеліоцитів, локальним тромбозом гемокапілярів із розвитком сладж-феномену. Експериментальне застосування препарату метаболічної дії левокарнітину у шурів із модельовою антрацикліновою кардіоміопатією створює виражений кардіопротекторний ефект шляхом зменшення проявів гіпергідратації кардіоміоцитів та ендотеліоцитів, індукції метаболічного захисту клітинних органел, в першу чергу мітохондрій, та оптимізації реологічних характеристик у гемокапілярах.

7. Застосування метаболічного препарату левокарнітину зменшує прояви кардіального синдрому у 80,1 %, астеновегетативного – у 85,9 % та синдрому серцевої недостатності – у 93,6 % пацієнтів із антрацикліновою кардіоміопатією. Під впливом кардіопротекторної терапії зменшуються ознаки вегетативної дисфункції за рахунок зниження активності симпатичної ланки вегетативної нервової системи на 18,4 % та збалансування центрально-периферичних регуляторних механізмів; зменшуються прояви систолічної дисфункції лівого шлуночка (зростання фракції викиду на 10,3 %); відбувається нормалізація його морфометричних параметрів. Застосування левокарнітину зменшує частоту проявів оксидативного стресу вдвічі, активність прозапальних маркерів втрічі та підвищує енергетичну активність міокарду на 59,4 %. Терапія L-карнітиномісним препаратом знижує рівень маркерів міокардіального пошкодження на 21,7 % та серцевої недостатності – на 34,8 %.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки клініко-функціональних зрушень та адаптивних можливостей серцево-судинної системи у онкохворих дітей із антрацикліновою кардіоміопатією доцільно в арсенал діагностичних методів включати вивчення вегетативного статусу (вихідний вегетативний тонус, вегетативна реактивність та варіабельність серцевого ритму), ЕКГ- та ЕхоКГ- дослідження. Комплекс запропонованих методів дослідження доцільно проводити перед початком та в кінці кожної фази протокольної хіміотерапії (перша фаза I протоколу (30 доба), кінець mM-протоколу (56 доба) та перша фаза II протоколу (30 доба).

2. З метою ранньої діагностики та попередження розвитку токсичних кардіоміопатій у дітей із гострою лімфобластною лейкемією слід на 30 добу від початку протокольної хіміотерапії із включенням доксорубіцину проводити ЕКГ- та ЕхоКГ-контроль, визначення рівня креатинфосфокінази-МВ та натрійуретичного гормону (В типу) N-кінцевого поліпептиду. При появі ЕКГ-змін (синусова тахікардія, екстрасистолія, порушення атріо-вентрикулярної чи внутрішньошлуночкової провідності, порушення процесів реполяризації, ішемія міокарду, пролонгація інтервалу QT), ЕхоКГ-змін (зниження скоротливої спроможності лівого шлуночка, зростання кінцево-діастолічного індексу та індексу маси міокарду лівого шлуночка), зростанні рівня креатинфосфокінази-МВ більше ніж 25,0 Од/л та натрійуретичного гормону (В типу) N-кінцевого поліпептиду більше ніж 80,0 пг/мл діагностується вторинна (токсична, антрациклінова) кардіоміопатія.

3. Пацієнтам із діагностованою антрацикліновою кардіоміопатією доцільно з 39 доби I протоколу хіміотерапії призначати 20,0 % розчин левокарнітину для орального застосування у початковій дозі 50,0 мг/кг/добу всередину, з її подвоєнням через 2 тижні до 100,0 мг/кг/добу. Тривалість курсу для пацієнтів, які отримали кумулятивну дозу доксорубіцину 100,0–200,0 мг/м<sup>2</sup> становить 60 діб (кінець першої фази та друга фаза I протоколу, 2 тижні після I протоколу, 1 тиждень mM-протоколу, 2 тижні перед II протоколом), а для дітей із кумулятивною дозою 300,0–400,0 мг/м<sup>2</sup> – 90 діб (кінець першої фази та друга фаза I протоколу, 2 тижні після I протоколу, mM-протокол, 2 тижні перед II протоколом).

## СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шатинська Т. В. Клінічні особливості антрациклінових кардіоміопатій у дітей із гострою лейкемією / Т. В. Шатинська, О. Б. Синоверська // Галицький лікарський вісник. – 2013. – Т. 20, № 1. – С. 96–99 (Здобувач самостійно провела підбір і клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, підготувала статтю до друку).
2. Шатинська Т. В. Ультраструктура міокарда щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії / Т. В. Шатинська, О. Б. Синоверська, Л. М. Заяць // Галицький лікарський вісник. – 2013. – Т. 20, № 2. – С. 124–127 (Здобувач провела експеримент на тваринах, статистичну обробку отриманих даних, підготувала статтю до друку).

3. Шатинська Т. В. Стан вегетативного гомеостазу у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією / Т. В. Шатинська, О. Б. Синоверська, С. Б. Шкандрій // Здоров'я ребенка. – 2014. – № 2 (53). – С. 39–43 (Здобувач самостійно провела підбір і клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, підготувала статтю до друку).

4. Shatynska T. V. Cardioprotection features in modeling anthracycline cardiomyopathy in rats / T. V. Shatynska, L. M. Zajac, O. B. Synoverska // Young Scientist. – 2014. – №7 (10). – Р. 133–135 (Здобувач провела експеримент на тваринах, статистичну обробку отриманих даних, підготувала статтю до друку).

5. Шатинська Т. В. Діагностичні маркери антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією / Т. В. Шатинська // Лікарська справа. – 2014. – № 4. – С. 20–26 (Здобувач самостійно провела підбір і клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, підготувала статтю до друку).

6. Shatynska T. V. Metabolic myocardial protection in children with anthracycline cardiomyopathy / T. V. Shatynska, O. B. Synoverska // The Pharma Innovation Journal. – 2015. – Vol. 4, Issue 6. – Р. 64–69 (Здобувач самостійно провела підбір і клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, підготувала статтю до друку).

7. Куцуль Т. В. Сучасні аспекти патогенезу антрациклінових кардіоміопатій у дітей / Т. В. Куцуль, О. Б. Синоверська // Галицький лікарський вісник. – 2011. – Т. 18, № 3. – С.125–128 (Здобувач провела збір матеріалу, його аналіз, оформила статтю до друку).

8. Куцуль Т. В. Мікроциркуляторні зміни в генезі доксорубіцинової кардіоміопатії / Т. В. Куцуль, Л. М. Заяць // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. – № 1 (16). – С 187 (Здобувач самостійно провела експеримент на тваринах, статистичну обробку отриманих даних, оформлення матеріалу до друку).

9. Шатинська Т. В. Ультраструктурна організація кардіоміоцитів і гемокапілярів серця при доксорубіциновій кардіоміопатії / Т. В. Шатинська, Н. Ю. Водославська, Л. М. Заяць // Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених: 81 міжнарод. наук.-практ. конф., 29-30 берез. 2012 р.: тези допов. – Івано-Франківськ, 2013. – С. 75–76 (Здобувач провела експеримент на тваринах, статистичну обробку отриманих даних, оформлення матеріалу до друку).

10. Шатинська Т. В. Ранні клініко-діагностичні критерії антрациклінових кардіоміопатій у дітей / Т. В. Шатинська, О. Б. Синоверська // Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених: 81 міжнарод. наук.-практ. конф., 29-30 берез. 2012 р.: тези допов. – Івано-Франківськ, 2013. – С. 114–115 (Здобувач самостійно провела клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, оформлення матеріалу до друку).

11. Шатинська Т. В. Стан серцево-судинної системи та вегетативного гомеостазу у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією / Т. В. Шатинська, О. Б. Синоверська // Звітна науково-практична конференція лікарів-інтернів за 2011–2012 навчальний рік: тези допов. – Івано-Франківськ, 2012. – С. 99–100 (Здобувач самостійно провела клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, оформлення матеріалу до друку).

12. Шатинська Т. В. Динаміка змін ультраструктури міокарда шурів при доксорубіціновій кардіоміопатії / Т. В. Шатинська, Л. М. Заяць, О. Б. Синоверська // Інновації в медицині: 82 міжнарод. наук.-практ. конф., 18-19 квіт. 2013 р.: тези допов. – Івано-Франківськ, 2013. – С. 204–205 (Здобувач провела експеримент на тваринах, статистичну обробку отриманих даних, оформлення матеріалу до друку).
13. Шатинська Т. В. Мозковий натрійуретичний пептид як маркер ранньої діагностики антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією / Т. В. Шатинська, Ю. І. Алексеєва, О. Б. Синоверська // Інновації в медицині: 83 міжнарод. наук.-практ. конф., 27-28 берез. 2014 р.: тези допов. – Івано-Франківськ, 2014. – С. 139–140 (Здобувач самостійно провела клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, оформлення матеріалу до друку).
14. Шатинська Т. В. Медикаментозна корекція антрациклінової кардіоміопатії у шурів / Т. В. Шатинська, Л. М. Заяць, О. Б. Синоверська // Актуальні питання сучасної медицини: XI міжнарод. наук. конф., 17-18 квіт. 2014 р.: тези допов. – Харків, 2014. – С. 105–106 (Здобувач провела експеримент на тваринах, статистичну обробку отриманих даних, оформлення матеріалу до друку).
15. Шатинська Т. В. Діагностичне значення маркерів міокардіального пошкодження у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією / Т. В. Шатинська, О. Б. Синоверська // Актуальні проблеми педіатрії : Х конгрес педіатрів України, 6–8 жовт. 2014 р.: тези допов. – Київ, 2014. С. 86–87 (Здобувач самостійно провела клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, оформлення матеріалу до друку).
16. Патент на корисну модель UA № 77186. МПК A61K 31/41 (2006.01). Спосіб лікування вторинних кардіоміопатій / Шатинська Т. В., Синоверська О. Б.; заявники та патентовласники Шатинська Т. В., Синоверська О. Б. – № u201201159; заявл. 06.02.12; опубліковано 11.02.13, Бюл. №3 (Здобувач провела патентний пошук, експеримент на тваринах, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, підготувала патент до друку).
17. Патент на корисну модель UA № 107270 U МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб діагностики антрациклінових кардіоміопатій / Шатинська Т. В., Синоверська О. Б.; заявники та патентовласники Шатинська Т. В., Синоверська О. Б. – № u201512502; заявл. 17.12.15; опубліковано 25.05.16, Бюл. №10 (Здобувач провела патентний пошук, обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, підготувала патент до друку).
18. Патент на корисну модель UA № 107271 U МПК (2016.01) A61K 31/00 A61P 9/00 A61P 31/00. Спосіб лікування антрациклінових кардіоміопатій / Шатинська Т. В., Синоверська О. Б.; заявники та патентовласники Шатинська Т. В., Синоверська О. Б. – № u201512503; заявл. 17.12.15; опубліковано 25.05.16, Бюл. №10 (Здобувач провела патентний пошук, експеримент на тваринах, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, підготувала патент до друку).
19. Спосіб корекції доксорубіцінової кардіоміопатії у дітей із гострою лімфобластною лейкемією / Синоверська О. Б., Шатинська Т. В. // Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 386–2014. – 2015. – м. Київ (Здобувач самостійно провела обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, підготувала матеріал до друку).

## АНОТАЦІЯ

**Шатинська Т. В. Клінічні особливості, механізми розвитку антрациклінових кардіоміопатій у дітей із гострою лейкемією, їх профілактика та лікування.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет», Івано-Франківськ, 2016.

Дисертація присвячена одному із актуальних завдань педіатрії – вивченю механізмів розвитку, особливостей клінічного перебігу та лікування уражень міокарду у дітей із гострою лейкемією, які знаходяться на протокольній хіміотерапії, в складі якої є кардіотоксичні антрациклінові антибіотики.

Автором в проведенному дослідженні встановлено ранні клініко-діагностичні критерії антрациклінових кардіоміопатій у дітей із гострою лейкемією на фоні протокольної хіміотерапії.

Запропоновано алгоритм інструментально-лабораторної діагностики токсичної кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією.

Проведено експериментальне моделювання антрациклінової кардіоміопатії на тваринах та вивчено механізми впливу метаболічної кардіопротекції левокарнітином на міокард щурів за умови токсичної кардіоміопатії.

Розроблено та впроваджено в практику спосіб фармакотерапії антрациклінової кардіоміопатії у дітей на фоні гострої лейкемії.

**Ключові слова:** діти, кардіоміопатія, доксорубіцин, антрациклінові антибіотики, діагностика, лікування, щурі.

## АННОТАЦИЯ

**Шатинская Т. В. Клинические особенности, механизмы развития антрациклиновых кардиомиопатий у детей с острой лейкемией, их профилактика и лечение.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Государственное высшее учебное заведение «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Ивано-Франковск, 2016.

Диссертация посвящена одной из актуальных задач педиатрии – изучению основных механизмов развития, особенностей клинического течения и лечению поражений миокарда у детей с острым лейкозом, которые находятся на протокольной химиотерапии, в состав которой входят кардиотоксические антрациклиновые антибиотики.

Автором в проведенном исследовании установлены ранние клинико-диагностические критерии антрациклиновых кардиомиопатий у детей с острой лимфобластной лейкемией. Показано, что наиболее манифестными клиническими симптомами у обследованных пациентов являются: тахикардия, ослабление сердечных тонов и периферического пульса, повышенная утомляемость и общая слабость. Изучен и подтвержден дозозависимый куммулятивный эффект антрациклиновых антибиотиков в их влиянии на сердце. Отмечено доминирование частоты появления и выраженности клинических симптомов поражения сердечно-

сосудистой системы у пациентов, получивших более высокую куммулятивную дозу доксорубицина.

Предложен диагностический алгоритм оценки клинико-функциональных сдвигов и адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы у детей с острой лейкемией. Проведенным исследованием установлено, что ранними проявлениями поражения миокарда у детей с острой лейкемией является дестабилизация процессов реполяризации-деполяризации миокарда, его ишемия и начальное ремоделирование левого желудочка, которое проявляется увеличением объемных и морфометрических параметров на фоне снижения сократительной способности левого желудочка.

Доказано, что кардиотоксическая химиотерапия антрациклиновыми антибиотиками приводит к развитию оксидативного стресса, дисбаланса в системе антиоксидантной защиты и энергетического дефицита кардиомиоцитов, к росту уровня острофазовых показателей воспаления на фоне выраженных изменений в биоэлементном статусе.

Впервые изучены уровни внутриклеточных ферментов и маркеров бессимптомной сердечной недостаточности. Установлено, что повышение уровня этих показателей является метаболической основой альтерации кардиомиоцитов. Доказано, что с нарастанием куммулятивной дозы доксорубицина у детей с антрациклиновой кардиомиопатией повышается риск развития сердечной недостаточности.

Проведено экспериментальное моделирование антрациклиновой кардиомиопатии на животных и изучены механизмы влияния метаболической кардиопротекции на миокард крыс при токсической кардиомиопатии. Доказано, что мишеними кардиотоксического влияния доксорубицина являются органеллы кардиомиоцитов и структурные элементы гемокапилляров. Основные изменения происходят в митохондриях, ядре, аппарате Гольджи и гранулярной эндоплазматической сетке кардиомиоцитов. Электронномикроскопически отмечен лизис митохондрий в результате выраженного отека матрикса и гребней, разрушения внешней и внутренней пластинок. В гемокапиллярах отмечали умеренный отек эндотелиоцитов, эритроцитарный сладж-феномен. Установлено, что каскад патологических изменений в кардиомиоцитах начинал развиваться уже на 7 сутки моделирования антрациклиновой кардиомиопатии и прогрессировал по мере возрастания продолжительности введения и куммулятивной дозы доксорубицина.

Разработан и внедрен в практику способ фармакотерапии антрациклиновой кардиомиопатии у детей с острой лейкемией. Доказано, что применение левокарнитина позволило оптимизировать деятельность сердечно-сосудистой системы и уменьшить проявления токсического поражения миокарда от применения кардиотоксических антрациклиновых антибиотиков за счет воздействия как на регулирующие механизмы сердечной деятельности, так и на метаболизм миокарда. Установлено, что применение кардиопротекторной терапии левокарнитином сбалансировало регуляторные влияния вегетативной нервной системы на сердечную деятельность за счет уменьшения симпатикотонии и напряжения регуляторных механизмов вегетативной деятельности, оптимизации функциональной активности

миокарда. Отмечали улучшение процессов реполяризации, проводимости миокарда и уменьшение проявлений его ишемического поражения. Предложенная кардиопротекция индуцировала уменьшение проявлений систолической дисфункции левого желудочка и оптимизировала его морфометрические параметры. Под влиянием такого варианта терапии отмечено уменьшение проявлений оксидативного стресса и активности провоспалительных маркеров, достигнуто сбалансированное энергетическое обеспечение миокарда, снижение уровня маркеров миокардиального повреждения и сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** дети, кардиомиопатия, доксорубицин, антрациклические антибиотики, диагностика, лечение, крысы.

#### ANNOTATION

**Shatynska T. Clinical features and mechanisms of anthracycline cardiomyopathy in children with acute leukemia, their prevention and treatment.** – Manuscript copyright.

Thesis for candidate degree in specialty 14.01.10 – pediatrics. State Higher Educational Institution «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, 2016.

The thesis is devoted to one of the urgent tasks of Pediatrics – study of development mechanisms, clinical course and treatment of myocardial lesions in children with acute leukemia who are on the protocol chemotherapy, which includes anthracycline antibiotic.

The author in the study found early clinical diagnostic criteria of anthracycline cardiomyopathy in children with acute leukemia on the background of protocol chemotherapy.

It was proposed the algorithm of instrumental-laboratory diagnosis of toxic cardiomyopathy in children with acute leukemia.

It was conducted the experimental simulation of anthracycline cardiomyopathy in animals and studied the mechanisms of influence of levokarnityn metabolic cardioprotection on rat's myocardium in condition of toxic cardiomyopathy.

It was developed and implemented in practice a way of pharmacotherapy of anthracycline cardiomyopathy in children with background of acute leukemia.

**Key words:** children, cardiomyopathy, doxorubicin, anthracycline antibiotics, diagnosis, treatment, rats.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

- АА – антрациклінові антибіотики;  
АКМП – антрациклінова кардіоміопатія;  
АОЗ – антиоксидантний захист;  
АТФ – аденозинтрифосфат;  
ВНС – вегетативна нервова система;  
ВСР – варіабельність серцевого ритму;  
ГЛЛ – гостра лімфобластна лейкемія;  
ГФПЗ – гострофазові показники запалення;  
ДК – дієнові кон'югати;  
ДР – доксорубіцин;  
ІММ – індекс маси міокарду;  
КДІ – кінцево-діастолічний індекс;  
КМЦ – кардіоміоцит;  
КФК-МВ – м'язово-мозкова фракція креатинфосфокінази;  
ЛШ – лівий шлуночок;  
ОМБ – окисні модифікації білків;  
ПОБ (Л) – перекисне окиснення білків (ліпідів);  
СМ – серомукоїд;  
ССС – серцево-судинна система;  
NT-pro-BNP – натрійуретичний гормон (В тип) N-кінцевий поліпептид;  
Tn-I – тропонін-I.

Підписано до друку 25.08.2016. Формат 60x84/16

Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 0,9. Тираж 100 примірників. Зам. №43  
Тираж здійснено у видавництві ДВНЗ «Івано-Франківський  
національний медичний університет».

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи  
до Державного реєстру видавців, виготовників і розповсюджувачів  
видавничої продукції ДК №2361 від 05.12.2005 р.  
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2