

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДВНЗ «ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ»

На правах рукопису

ШАТИНСЬКА ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА

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

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

14.01.10 – педіатрія

Дисертація на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
СИНОВЕРСЬКА ОЛЬГА БОГДАНІВНА

Івано-Франківськ – 2016

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1 АНТРАЦИКЛІНОВІ КАРДІОМІОПАТІЙ У ДІТЕЙ ІЗ ГОСТРОЮ ЛІМФОБЛАСТНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ: КАСКАД ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЗМІН I НАПРЯМИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕНКЦІЇ.....	14
1.1. Історія вивчення, термінологія та сучасні підходи до класифікації вторинних кардіоміопатій.....	14
1.2. Основні механізми розвитку антрациклінових кардіоміопатій у дітей	19
1.3. Основні клінічні прояви та сучасні підходи до діагностики вторинних кардіоміопатій у дітей	29
1.4. Сучасні принципи метаболічного захисту міокарду у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією	33
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	35
2.1. Об'єкт і структура дослідження.....	35
2.2. Методи клінічного етапу дослідження.....	42
2.2.1. Лабораторні методи клінічного етапу дослідження	43
2.2.2. Інструментальні методи клінічного етапу дослідження	45
2.3. Методи експериментального етапу дослідження	48
2.3.1. Лабораторні методи експериментального етапу дослідження ..	48
2.3.2. Цитоморфологічні методи експериментального етапу дослідження	49
2.4. Статистичні методи обробки результатів дослідження	50
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТРАЦИКЛІНОВИХ КАРДІОМІОПАТІЙ У ДІТЕЙ.....	52
3.1. Ранні клінічні прояви антрациклінових кардіоміопатій у дітей із гострою лімфобластною лейкемією	52

3.2. Зміни функціональної активності міокарду у дітей із гострою лейкемією на фоні поліхіміотерапії	56
3.3. Особливості метаболічних порушень у дітей із гострою лімфобластною лейкемією під впливом протокольної хіміотерапії	59
3.4. Порівняльна оцінка клінічних особливостей антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією залежно від кумулятивної дози доксорубіцину.	68
3.4.1. Залежність клінічних симптомів антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лімфобластною лейкемією від кумулятивної дози доксорубіцину	68
3.4.2. Характеристика вегетативного статусу дітей із антрацикліновою кардіоміопатією залежно від кумулятивної дози доксорубіцину.	71
3.4.3. Залежність функціональної активності міокарду у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією від кумулятивної дози доксорубіцину.	78
3.4.4. Залежність біохімічних показників у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією від кумулятивної дози доксорубіцину.	80
РОЗДІЛ 4 АНТРАЦИКЛІНОВА КАРДІОМІОПАТІЯ У ЩУРІВ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МОДЕЛЬ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕНІННОЇ КОРРЕКЦІЇ	93
4.1. Особливості експериментального перебігу модельованої антрациклінової кардіоміопатії у щурів.	93
4.2. Метаболічний статус експериментальних тварин із модельованою антрацикліновою кардіоміопатією залежно від фармакологічної корекції левокарнітином.	95
4.3. Ультраструктура міокарду щурів при моделюванні антрациклінової кардіоміопатії та за умов її метаболічної корекції левокарнітином.	114

РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТАБОЛІЧНОЇ КАРДІОПРОТЕКЦІЇ АНТРАЦИКЛІНОВИХ КАРДІОМІОПАТІЙ У ДІТЕЙ	126
5.1. Аналіз клінічної ефективності кардіопротекторної терапії левокарнітином у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією	126
5.2. Динаміка показників вегетативного статусу у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією на фоні та без кардіопротекції левокарнітином	130
5.3. Оцінка впливу кардіопротекторної терапії на функціональний стан серцево-судинної системи у дітей із гострою лейкемією на фоні поліхімітерапії	135
5.4. Вплив кардіопротекції на динаміку біохімічних показників у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією	140
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	156
ВИСНОВКИ	176
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	178
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	180
ДОДАТКИ	209

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ

- АА – антрациклінові антибіотики;
- АКМП – антрациклінова кардіоміопатія;
- АОЗ – антиоксидантний захист;
- АсАТ – аспартатамінотрансфераза;
- АТ – артеріальний тиск;
- АТФ – аденоzinтрифосfat;
- ВІК – вегетативний індекс Кердо;
- ВПР – вегетативний показник ритму;
- ВНС – вегетативна нервова система;
- ВР – вегетативна реактивність;
- ВСР – варіабельність серцевого ритму;
- ГЛЛ – гостра лімфобластна лейкемія;
- ГФПЗ – гострофазові показники запалення;
- ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;
- ДК – дієнові кон'югати;
- ДР – доксорубіцин;
- (І) ММ ЛШ – (індекс) маса міокарду лівого шлуночка;
- ІН – індекс напруги;
- КДІ – кінцево-діастолічний індекс;
- КМП – кардіоміопатія;
- КХ – коефіцієнт Хільдебранта;
- ЛДГ – лактатдегідрогеназа;
- ЛШ – лівий шлуночок;
- МВ-КФК – м'язово-мозкова фракція креатинфосфокінази;
- МВР – міграція водія ритму;
- МДА – малоновий диальдегід;
- ОМБ – окисні модифікації білків;

ПАРС – показник активності регуляторних систем;

ПОБ (Л) – перекисне окислення білків (ліпідів);

ПХТ – поліхіміотерапія;

СМ – серомукоїд;

СН – серцева недостатність;

СРП – С-реактивний протеїн;

СССВ – синдром слабкості синусового вузла;

СС – саркоплазматична сітка;

ССС – серцево-судинна система;

УОС – ударний об’єм серця;

ФВ – фракція викиду;

ФН – фізичне навантаження;

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси;

ЦП – церулоплазмін;

ЧСС – частота серцевих скорочень.

ВАР – ступінь варіативності значень кардіоінтервалів в ряді;

CV – коефіцієнт варіації;

HF – потужність коливань високої частоти;

L – довжина довшої осі еліпса, яка відповідає варіаційному розмаху;

LF – потужність коливань низької частоти;

LF/HF – симпато-вагальний індекс;

NT-pro-BNP – натрійуретичний гормон (В тип) N-кінцевий поліпептид;

SDNN – стандартне відхилення всіх NN-інтервалів;

Tn-I – тропонін-I;

TP – загальна потужність спектру в частотному діапазоні до 0,4 Гц.

ВСТУП

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 вперше виставляється діагноз гострої лейкемії 300–360 дітям, що складає 4–5 випадків на 100 тис. дитячого населення [78]. Широке впровадження в педіатричну практику протоколів лікування гемобластозів індукувало збільшення числа пацієнтів із повним вилікуванням чи тривалим періодом ремісії [74, 145, 165]. Втім, не дивлячись на сучасні методи діагностики та лікування, захворюваність та смертність від гострої лейкемії залишаються високими, в значній мірі визначається швидкопрогресуючим перебігом захворювання та поліорганністю уражень, значне місце серед яких посідають ускладнення з боку серцево-судинної системи.

Однією із складових поліхімітерапії гострої лімфобластної лейкемії є антрациклінові антибіотики, які проявляють ефективну протипухлинну активність, але є токсичними для нормальних клітин організму, а найбільше для кардіоміоцитів [40, 204]. За статистикою кардіальні ускладнення у дітей при лікуванні складають до 80 % [149, 172]; причому у 3–4 % хворих розвивається дилатаційна кардіоміопатія [97]. Відомо, що летальність від кардіальних причин у хворих, які отримують антрациклінові антибіотики, складає до 7 %, а при розвитку застійної серцевої недостатності – до 79 % [55].

Особливе значення має той факт, що антрациклінові ураження серця довгий час можуть не проявлятись клінічно. Однак, незважаючи на це, патологічний процес прогресує й призводить до розвитку незворотних змін в міокарді і, як наслідок, до застійної серцевої недостатності [81, 140]. При цьому, ризик розвитку серцевої недостатності має чіткий дозозалежний ефект: зростає із збільшенням дози препарату [97, 143], а сама серцева недостатність у більшості випадків є резистентною до терапії, а пошкодження міокарду носить незворотній характер [113, 132]. Існують повідомлення [93], що від індукованої антрациклінами серцевої недостатності, не дивлячись на лікування

протягом 5 років після встановлення діагнозу, померло понад 40 % хворих, а єдиним радикальним способом її лікування є трансплантація серця [120, 232].

Небезпека антрациклінових ушкоджень 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 [125, 206].

На сьогоднішній день для раннього виявлення токсичних ушкоджень серця у дітей, що отримують протокольну хіміотерапію, широко використовують численні неінвазивні методи діагностики, але жоден із них не є специфічним. Крім того, недосконалість існуючих методів діагностики не дозволяє чітко визначити ранні часто доклінічні критерії кардіотоксичності. Виходячи з цього, очевидною є необхідність проведення подальших досліджень для підтвердження ефективності відомих і пошуку нових діагностичних методів за для ефективної діагностики та лікування дітей із антрацикліновою кардіоміопатією [21].

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 і завдання дослідження: 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.

Для реалізації цієї мети були сформульовані наступні **завдання**:

1. 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, аспартатамінотрансферази, 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 щурів.

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

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

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. В роботі застосовували наступні методи дослідження: клінічне спостереження із оцінкою вегетативного статусу, інструментальні (ЕКГ, ЕхоКГ та варіабельність серцевого ритму), біохімічні (дослідження стану перекисного окиснення ліпідів та білків, системи антиоксидантного захисту; визначення рівня гострофазових показників запалення; дослідження анаеробного гліколізу, енергетичного забезпечення та біоелементного статусу; визначення рівня маркерів міокардіального

пошкодження (аспартатамінотрансфераза, лактатдегідрогеназа, креатинфосфокіназа-МВ), імунологічні (визначення рівня Ig A, Ig M, Ig G та циркулюючих імунних комплексів), імуноферментні (визначення рівня маркерів серцевої недостатності (натрійуретичний гормон (В тип) N-кінцевий поліпептид та тропонін-І), електронна мікроскопія міокарду (в експерименті), статистичні методи комп'ютерної обробки результатів.

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 прояви 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 знижаються 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 міофібріл, 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-карнітинвмісним 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 одержаних 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 (вихідний 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 відображену 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.

Впровадження результатів дослідження в практику охорони здоров'я.

Результати дисертаційного дослідження 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, забезпечене їх впровадження в лікарську практику та педагогічний процес. Основні публікації за темою дисертації мають пріоритетний характер.

Апробація результатів роботи.

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 науково-практичній конференції студентів і молодих учених з міжнародною участю «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, 2013), 83 науково-практичній конференції студентів і молодих учених з міжнародною участю «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, 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.

РОЗДІЛ 1

АНТРАЦИКЛІНОВІ КАРДІОМІОПАТІЇ У ДІТЕЙ ІЗ ГОСТРОЮ ЛІМФОБЛАСТНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ: КАСКАД ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЗМІН І НАПРЯМИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕНКЦІЇ

1.1. Історія вивчення, термінологія та сучасні підходи до класифікації вторинних кардіоміопатій

Становлення вчення про м'язові захворювання серця відноситься до початку XIX ст., коли французький вчений J. N. Corvisart (1806) в своїх наукових працях звернув увагу на те, що тривале запалення серця призводить до розвитку серцевої недостатності (СН) і смерті. Після того, як в 1837 році I. F. Soberheim ввів термін «міокардит», який позначав запальне захворювання серця, міокардит тривалий час залишався єдиним визнаним захворюванням серця. Тільки в 30-х роках Г. Ф. Ланг запропонував термін «дистрофія міокарда» для позначення зворотніх метаболічних змін в серцевому м'язі, які розвиваються при ендокринній патології, анеміях та інших захворюваннях незапального генезу. Саме впровадження даного терміну стало початком зародження концепції вторинних кардіоміопатій [59].

Сам термін «кардіоміопатія» (КМП) з'явився в медичному лексиконі в 1957 році з втіленням в практику ультразвукових методик і позначав групу хвороб міокарду невідомої етіології некоронарогоенного походження, що характеризуються СН, прогредієнтним перебігом та часто фатальними наслідками [68].

Перша класифікація КМП була запропонована J. Goodwin (1964), який визначав КМП як захворювання серцевого м'яза невідомої або неясної етіології, а в основу класифікації поклав патофізіологічний (гемодинамічний, клінічний) принцип. Згідно з Goodwin J. F. (1982) [155], КМП класифікують за провідними гемодинамічними або анатомічними ознаками та розрізняють три їх форми: дилатаційну, гіпертрофічну й рестриктивну [105].

В 1980 та 1995 роках комітетом експертів ВОЗ було класифіковано КМП та запропоновано розподіляти їх на дилатацийну, гіпертрофічну, рестриктивну, аритмогенну КМП правого шлуночка, а також некласифіковані КМП (фіброеластоз, систолічна дисфункція з мінімальною дилатацією тощо). Вперше виділено поняття вторинних КМП, що виникають при патологічних станах (інфекція, інтоксикація, супутні захворювання) [82, 92, 98].

Однак, протягом багатьох років навколо питання набутих незапальних уражень серця існувала термінологічна плутанина. Як практичні лікарі, так і науковці такі хвороби позначали різними термінами: «функціональна КМП», «міокардіодистрофія», «інтоксикаційне пошкодження серця» [33].

На сьогодні детерміновано, що вторинні КМП – це незапальні ураження міокарда, в основі яких лежать порушення обміну речовин, пов'язані із процесами утворення енергії та перетворення її серцевим м'язом в механічну роботу, подальшим розвитком дистрофії міокарду і виникненням СН міокардіального типу [34, 39, 154]. В 2006 році на з'їзді Асоціації американських кардіологів була затверджена нова класифікація захворювань, при яких найчастіше розвиваються специфічні (вторинні) КМП [118].

На сьогодні до групи специфічних КМП відносять: ішемічні КМП (дилатацийна КМП із порушенням контрактильною здатністю, але непоясненим ступенем хвороби коронарних артерій чи ішемічних уражень); вальвулярні КМП (пов'язані із шлуночковою дисфункцією); гіпертензивні КМП (пов'язані з гіпертрофією ЛШ в поєднанні з дилатацийною або рестриктивною КМП й СН); запальні КМП, які являють собою міокардити з дисфункцією серця вірусного, бактеріального, рикетсіозного, грибкового, протозойного (хвороба Шагаса) походження; метаболічні КМП: ендокринні (при акромегалії, гіпокортицизмі, тиреотоксикозі, мікседемі, ожирінні, цукровому діабеті, феохромоцитомі); при інфільтративних і гранулематозних процесах, хворобах нагромадження (хвороба Помпе, ліпідоз (хвороба Гоше, хвороба Фабрі)); при дефіциті мікроелементів (калій, магній, селен тощо), вітамінів та поживних речовин (бері-бері, квашиоркор), а також при анеміях; КМП при впливі

токсичних (алкоголь, кокаїн, кобальт, свинець, фосфор, ртуть) та фізичних (радіоактивне випромінювання) факторів; КМП при системних захворюваннях сполучної тканини (дерматоміозит, ревматоїдний артрит, системна склеродермія, системний червоний вовчак); КМП при нейром'язових розладах (атаксія Фрідрейха, синдром Нунан, лентигіноз), м'язових дистрофіях (Дюшена, Бекера, мітонії) та перипортальна (післяпологова) КМП [59, 68].

Фактори, що зумовлюють розвиток вторинних КМП: хронічні інтоксикаційні процеси (поширений карієс, тонзиліт, аденоїди, фарингіт, отит, ураження біліарної, сечостатової системи тощо); хронічні розлади харчування з порушеннями жирового та/або білкового обміну; фізичні фактори (іонізуюча радіація, гіперінсоляція, переохолодження); фізичне навантаження; порушення функціонального стану печінки або нирок [34].

Особливої уваги заслуговують КМП внаслідок застосування протипухлиниої терапії – антрациклінових антибіотиків (АА) та цитостатиків (5-фторурацил, циклофосфамід) [160, 195, 205]. Зокрема, АА (доксорубіцин, даунорубіцин, ідарубіцин, мітаміцин, карміноміцин (карубіцин), епірубіцин (4-епідоксорубіцин, фарморубіцин), віоламіцин, новантрон (мітоксанtron) є ефективними протипухлинними препаратами, які широко використовуються в сучасній онкогематологічній практиці для лікування гемобластозів, лімфопроліферативних захворювань та злойкісних новоутворень різної локалізації у дітей [36, 127, 190]. АА за рахунок низької вибірковості протипухлиниої дії, викликають ряд порушень зі сторони нормально функціонуючих органів і систем: пригнічення системи кровотворення (лейкопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія), ушкодження шлунково-кишкового тракту (стоматит, діарея, блювання, нудота), легень (інтерстиційний пневмоніт) [119, 196, 198]. Втім, найнебезпечнішим та найгрізнішим ускладненням є ураження серця [16, 197, 121].

Залишається дискусійним та недостатньо вивченим механізм ураження серця у хворих із гострою лейкемією [151, 164, 221]. Ряд вчених пов'язують

його з бластною інфільтрацією міокарду, гіпоксією, анемією, перикардитом як наслідок основного захворювання, інші – з використанням АА [13, 80, 225].

Із всіх АА препарат, який найбільш інтенсивно вивчався в якості моделі кардіотоксичного агента, є доксорубіцин (ДР) [97, 159, 168]. Відомо, що ДР вперше був виділений із бактерії *Streptomyces peucetius* компанією Farmitalia Research Laboratories в Мілані на початку 60-х років ХХ століття, одразу ж після того, як був відкритий перший антрациклін – даунорубіцин. Не дивлячись на те, що ці два препарати мають практично однакову структуру (відрізняються наявністю тільки однієї гідроксильної групи) даунорубіцин ефективний лише при гострій лейкемії, тоді як ДР може бути використаний при багатьох типах раку. Науковцями на основі проведених клінічних дослідів в кінці 60-х років було доведено, що ДР проявляє ефективну протипухлину активність, але є токсичним для нормальних клітин організму, а найбільше для серця. Ураження міокарда та порушення функції серцево-судинної системи (ССС) при його використанні доведено численними дослідженнями [137, 194, 208], втім основні механізми розвитку антрациклінових кардіоміопатій (АКМП) у дітей до кінця не з'ясовані [103, 200, 209].

Згідно наукових досліджень Серякова А.П. і співавт. (2010) використання стандартної поліхіміотерапії (ПХТ), на відміну від монохіміотерапії (лейкеран, циклофосфан), забезпечує профілактику виникнення лімфоїдної інфільтрації серця [99]. В той же час, було доведено, що вплив АА у віці до 4-ох років призводить до загибелі великої кількості кардіоміоцитів (КМЦ), відновлення яких в подальшому неможливе навіть у дорослому віці [171, 177, 231]. Більше того, згідно із спільною резолюцією American College of Cardiology та American Heart Association пацієнти, які отримують хіміотерапію, можуть бути віднесені в групу ризику по розвитку СН [93, 180, 136].

Кардіотоксичність АА зростає по мірі підвищення їх кумулятивної дози і проявляється при кумулятивній дозі для ДР більше ніж 550,0 мг/м² [163], епірубіцину – 450,0–660,0 мг/м² [50, 181, 184], мітоксанtronу – 110,0 мг/м², ідарубіцину – 150,0 мг/м², рубоміцину – 350,0–700,0 мг/м² [145, 147]. Відомо,

що кардіотоксичність може розвиватись і не досягнувши граничних кумулятивних доз, що стає особливо відчутним при поєднаному введенні ДР з іншими токсичними протипухлинними препаратами (паклітаксел, доцетаксел, трастузумаб, циклофосфамід, етопозид, дакарбазін та ін.) [97, 143, 185]. Інші вчені [70, 178, 232] зазначають, що ушкодження серця виникає при кумулятивній дозі ДР, що менша навіть за $300,0 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхні тіла. При цьому, при кумулятивній дозі $450,0 \text{ мг}/\text{м}^2$ частота виникнення застійної СН складає 3,0-4,0 % [142], тоді як при дозі $700,0 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхні тіла досягає 30,0 % [24]. Ці дані знайшли своє відображення і в заключенні Європейського товариства кардіологів та Асоціації серцевої недостатності [50, 126, 191].

Небезпека антрациклінових ушкоджень серця полягає не тільки у високій частоті їх розвитку, а й у труднощах діагностики, тривалому латентному перебігу, можливості маніфестації через багато років після завершення протипухлини терапії [125, 206], що і визначає необхідність їх ранньої доклінічної діагностики [93].

Основні фактори ризику виникнення кардіотоксичності АА: ступінь експозиції препарату (інфузія великої дози або великої кумулятивної дози) та швидкість його введення [63, 212], наявність попереднього опромінення середостіння [97, 185, 199], вік менше 15 років [97], супутні захворювання коронарних артерій та клапанів серця [142, 159, 187], артеріальна гіпертензія [97, 142], жіноча стать [97], комбінована терапія [170, 210].

Вчені вважають, що розвиток клінічно-вираженої систолічної СН, зумовленої токсичною дією АА, практично не піддається терапії, так як пошкодження міокарду носять незворотній характер [113, 132].

Звертаючи увагу на зростання поширення гострих лейкемій в дитячій популяції, широке застосування протокольної антрациклінової терапії, високу частоту розвитку АКМП, потрібно створити єдиний комплекс діагностичних критеріїв, що дозволять вчасно діагностувати розвиток, попередити виникнення ускладнень та зменшити ймовірність подального прогресування даної патології.

1.2. Основні механізми розвитку антрациклінових кардіоміопатій у дітей

Протипухлинний ефект АА полягає в їх здатності впливати на ДНК-реплікацію, ДНК-залежний синтез РНК та білка, мітотичну активність клітин [76]. Доведено, що клітини живого організму в S-фазі клітинного циклу найбільш чутливі до дії антрациклінів. Існує два механізми загибелі клітин під впливом даних препаратів: інтеркаляція (активна частина ДР стає між двома сусідніми нуклеотидами, що призводить до стійкої взаємодії між ДНК і препаратом і, в свою чергу, порушує синтез ДНК і транскрипцію) та інгібування ферменту (ДР розміщується між ДНК та ензимом, створюючи тим самим потрійний комплекс, що блокує дію топоізомерази II, яка є ключовим ферментом синтезу ДНК). Крім того, комплекс антрациклінів з ДНК перешкоджає активності деяких ядерних ферментів (хеліказ), які беруть участь в «розкручуванні» подвійної спіралі ДНК в поодинокі, що необхідно для реплікації ДНК. В результаті метаболізму ДР синтезуються вільні радикали кисню, які пошкоджують ДНК, припиняють його синтез, впливають на утворення перекисів, що мають здатність руйнувати ліпіди клітинних мембрани, мітохондрії, ендоплазматичний ретикулум і апарат Гольджі [24].

Найбільш складним і маловивченим залишається патогенез кардіотоксичності АА. На сьогоднішній день експериментальними дослідженнями доведено, що первинними ланками в патогенезі АКМП є множинні патогенетичні фактори, що включають активацію процесів вільнопартичного окислення ліпідів [104, 211, 226], пошкодження мітохондрій [44, 133, 188], порушення енергетичного обміну міокарду [14, 79, 106], порушення функції саркоплазматичного ретикулума (СР) та іонів Ca^{2+} [1, 131, 214], метаболізму жирних кислот та ліпідів [114, 162, 169], синтезу оксиду азоту (NO) [150, 156, 173] та структури ДНК [193, 215, 234], кардіальних протеїнів [130, 235] в КМЦ, експресія кардіальних генів [203, 236], утворення вторинних алкогольних метаболітів [179, 182, 223], активація симпатоадреналової системи [138, 216, 227], пошкодження судин [43, 220] та

дисфункція їх ендотелію [45, 70, 217], ішемія міокарду [21, 175], апоптоз його клітин [174, 224, 228], взаємодія цитокінів [22, 176, 220].

Вільні радикали кисню, які утворюються при метаболічній активації ДР, проявляють токсичну дію на серцевий м'яз шляхом активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) мембрани та інгібування дихального ланцюга мітохондрій [62, 77, 117]. Сучасні наукові дослідження висвітлюють два механізми активації вільних радикалів кисню: власне молекулою антрацикліну або комплексом антрациклін-залізо [104, 143, 207]. Перший механізм пов'язаний зі здатністю ДР проявляти редокс-циклічну активність всередині клітини. При цьому, флавинові редуктази (цитохром Р-450 редуктаза, цитохром b5-редуктаза, НАДН-дегідрогеназа, ксантин-оксидаза) мають властивість відновлювати ДР із форми хіону до семихіону. ДР у формі семихіону стає вільним радикалом та має здатність відновлювати кисень до супероксид-аніону радикалу [104, 218]. Цикл одноелектронного відновлення-окислення ДР може проходити тривалий час, що, в кінцевому результаті, призводить до оксидативного стресу. Доведено, що оксидативний стрес є умовою до зниження концентрації відновленого глутатіону (GSH) у цитоплазмі клітин, внаслідок чого знижується окисно-відновний потенціал [104].

Другий механізм кардіотоксичності ДР пов'язаний з його впливом на іони заліза. Відомо, що ПОЛ – це процес окислення ненасичених жирних кислот фосфоліпідів, які входять до складу клітинних мембрани [53], що відбувається при безпосередній участі заліза. При антрацикліновій терапії продукція вільних радикалів відбувається після формування комплексу антрациклін-залізо [104, 207], а саме трьохвалентний іон заліза (Fe^{3+}) зв'язується внутрішньоклітинно з трьома молекулами ДР та утворює дуже стабільний комплекс ДР- Fe^{3+} , який сприяє виникненню супероксидних (O_2^-) та високотоксичних гідроксильних (OH^-) радикалів. За участю іонів заліза (Fe^{2+} , Fe^{3+}), які виступають каталізаторами, відбувається перетворення менш токсичного супероксидного радикала у високотоксичний (реакція Фентона), що ще більше посилює оксидативний стрес в міокарді [104, 149, 211].

В результаті дослідження кількісного та якісного складу білків плазми крові у тварин з модельованою АКМП було отримано значне зменшення загальної концентрації білка, в основному за рахунок альбумінів [61]. Однак, це лише експериментальні дослідження, а у дітей з АКМП механізм розвитку диспротеїнемії вивчений недостатньо.

В експерименті на щурах, яким вводився ДР, було виявлено спонтанну і ферментативнозалежну активацію ліпопероксидації за рахунок підвищення концентрації дієнових кон'югатів (ДК) і малонового диальдегіду (МДА) – індикаторів ПОЛ [104, 111]. Збільшення кількості МДА в міокарді щурів під впливом доксорубіцину свідчить про збіднення міокарду поліенасиченими жирними кислотами, які є основним субстратом ПОЛ. Міокард втрачає основне джерело синтезу простагландинів, що необхідні для його нормальної діяльності та відіграють важливу роль у процесах адаптації міокарду до навантаження [75]. Крім того, у щурів із АКМП активація процесів ПОЛ у мембрах КМЦ супроводжується пригніченням активності ключових ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ): супероксиддисмутази та каталази [112, 144, 201]. Встановлено, що у дітей із гемобластозами в стадії ремісії мають місце виражена активація ліпопероксидації та зниження активності АОЗ [35]. В той же час, основні характеристики змін та вираженість дисбалансу в системі ПОЛ/АОЗ у дітей із АКМП вивчені недостатньо.

Література останніх років описує дані про патогенетичну роль ушкодження мітохондрій в розвитку токсичних КМП. Вважають, що мітохондрії є тими органелами, в яких при активації ПОЛ ініціюється ланцюг подальших молекулярних розладів [75, 133, 167]. Відмічена тропність АА до кардіоліпіну – фосфоліпіду мітохондріальних мембрани серцевого м'язу. Зокрема, під дією АА підвищується проникливість мембрани КМЦ, яка призводить до порушення структури власне мітохондрій, і, як наслідок, пригнічення дихального ланцюга та зниження концентрації в мітохондріях макроергічних фосфорних сполук [73, 77, 85]. На думку вчених [72, 75], комплекс «ДР-кардіоліпін» пошкоджує внутрішню мітохондріальну мемрану, що призводить до різкого збільшення її

проникності для відновленого нікотинамідинуклеотиду (НАДН) та іонів Ca^{2+} . Доведено, що мітохондрії КМЦ здатні легко віддавати неспарені електрони ДР, тобто відбувається «несанкціоноване витікання» електронів з дихального ланцюга, що спричинює активний синтез синглетного кисню за участю екзогенної НАДФ-дегідрогенази, новий витік активації ланцюгових вільнорадикальних процесів ПОЛ та пригнічення енергетичного метаболізму в міокарді [75]. Вважають, що вільні радикали змінюють мембраний потенціал мітохондрій і тим самим порушують їх функцію [188].

При моделюванні АКМП у щурів було отримано зниження активності сукцинатдегідрогенази, лактатдегідрогенази (ЛДГ), аденоzinтрифосфату (АТФ) та концентрації креатину в гомогенатах серця, що свідчить про пряме пошкодження ДР мітохондрій та енергетичний дефіцит КМЦ [95]. Втім, особливості та глибина антрациклінового ураження мітохондрій у дітей із гострою лейкемією недостатньо опрацьовані.

Показано, що АКМП супроводжується значними змінами майже всіх показників енергетичного обміну міокарду [15, 94]. Відомо, що в міокарді у фізіологічних умовах синтез АТФ, як основного субстрату енергетичного метаболізму, здійснюється через цикли катаболізму глюкози та вільних жирних кислот. На долю жирних кислот припадає 60,0–80,0 % синтезу АТФ, в той час як гліколітичний шлях синтезу АТФ складає 20,0–40,0 % енергії, яка виробляється в серці [79]. Енергія АТФ витрачається на забезпечення скоротливої здатності міокарду і транспорт іонів (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) через сарколему і мітохондріальні мембрани (75,0–80,0 %), збереження об'єму мітохондрій, ресинтез глікогену та активування циклу Кребса (20,0–25,0 %).

Відомо, що окислення глюкози в умовах ішемії є кращим біомеханізмом захисту міокарду. Його метаболізм здійснюється шляхом аеробного та анаеробного гліколізу [106]. Обґрунтовано теорію «глюкозо-жирнокислотного циклу», відповідно до якої їхнє окислювання поєднується між собою і перебуває в реципрокній залежності.

Показано, що енергетичний метаболізм в міокарді при застосуванні АА знижується за рахунок виникнення в КМЦ первинних гіпоксично-ішемічних розладів, які гальмують аеробний гліколіз, порушують процеси енергоутворення та енергоутилізації [19]. Відомо, що при зменшенному поступленні кисню до КМЦ у мітохондріях накопичується велика кількість недоокислених жирних кислот, які мають властивість руйнувати клітинну мембрану [79].

Свідченням ролі анаеробних процесів в генезі ушкодження КМЦ є експериментальні дослідження на щурах, які показали, що концентрація глюкози та глікогену в міокарді тварин після введення ДР була достовірно знижена, що і свідчить про активацію анаеробного гліколізу, який є єдиним джерелом утворення АТФ [132].

Серед пошкоджуючих КМЦ механізмів при АКМП виділяють: інгібування утилізації глюкози під час ішемії та реперфузії; окислення в електронно-транспортному ланцюгу мітохондрій; порушення властивостей мембраних ферментів; пригнічення функції мітохондрій і швидкості утворення АТФ; підвищення проникності мембран до іонів Ca^{2+} , що посилює β -адренергічну відповідь міокарду [79].

При ішемії, зумовленій дією АА, метаболізм КМЦ «перемикається» на використання жирних кислот, що потребує значних витрат енергії [79]. Тривала ішемія міокарду збільшує рівень ацидозу в клітинах, посилюючи енергетичний дефіцит, і, як наслідок, призводить до ще більш виражених функціональних порушень і загибелі клітин [116]. Встановлено, що ДР зумовлює зміни співвідношення насычених і ненасичених жирних кислот за рахунок зменшення ліноленою, збільшення арахідонової та олеїнової кислот, що викликає тенденцію до зниження рівня поліненасичених жирних кислот у ліпідах міокарду [114]. Існують також повідомлення [169], що терапія АА супроводжується підвищеннем концентрації сироваткового холестерину і тригліцеридів та зростанням атерогенного індексу ліпідів. Проте, у дітей процеси порушення карнітинзалежного метаболізму жирних кислот при

АКМП вивчені недостатньо. Описані механізми енергетичного дисметаболізму міокарду вказують на роль АА як основного фактора гіпоксії клітин серця, що сприяє розвитку міокардіодистрофії та загибелі «робочої» тканини серцевого м'язу. У разі відсутності корекції означених явищ в більш пізні періоди життя внаслідок поглиблення структурного некротично-дистрофічного перетворення м'язу, захворювання маніфестує глікозидорезистентною СН за міокардіальним типом [32, 33].

Обговорюється гіпотеза про роль порушення обміну іонів Ca^{2+} в патогенезі АКМП. Встановлено, що під впливом вільних радикалів розвивається дисфункція саркоплазматичного ретикулума, порушується транспорт іонів Ca^{2+} , які відіграють важливу роль в проведенні електричного імпульсу та скороченні серцевого м'язу [71, 222, 229]. В експериментальних дослідженнях виявлена невідповідність між систолічним рівнем іонів Ca^{2+} та величиною систолічного артеріального тиску (АТ), що свідчить про порушення процесу скорочення міофібріл під впливом антрациклінів [49, 71, 233].

Слід зазначити, що порушення функції саркоплазматичного ретикулума продовжує прогресувати навіть після закінчення терапії антрациклінами і залишається одним із факторів розвитку пізньої КМП [37, 138]. Однак, на сьогоднішній день особливості порушення метаболізму та обміну Ca^{2+} у дітей з модельованою АКМП недостатньо вивчені, а питання прогресування СН при порушенні електролітного обміну на фоні КМП залишається відкритим.

Рядом досліджень доведено, що гіпоксія міокарду, яка розвивається при АКМП, призводить до порушення карнітиналежного метаболізму жирних кислот [114, 162]. Це, в свою чергу, веде до накопичення вільних жирних кислот та недоокислених метаболітів – довголанцюгового ацетилкоензиму А (ацетилКоА) і ацетилкарнітину. Накопичення довголанцюгового ацетилКоА призводить до енергодефіциту в результаті пригнічення адениннуклеотидтранслокази. Ацетилкарнітин має властивість пригнічувати Na^+-K^+ -АТФазу, пошкоджувати активність Ca^{2+} -насосу, підвищуючи вивільнення Ca^{2+} із депо в цитоплазму, а також гальмувати Na^+-K^+ -обмін [33].

Крім того, АА індукують експресію NO-синтетази та вивільнення NO в міокарді, що активує продукцію реактивних кисневих субстанцій (O_2^- , H_2O_2) [125, 150, 173] та призводить до нітрування білків та утворення азотистих сполук (пероксинітрату). Встановлено, що оксид азоту має пряму токсичну дію на міокард, активує процеси інтерстиційного росту і фіброзу, а також викликає геометричне ремоделювання серця [2], що знижує скоротливу здатність міокарду [156]. Вважають, що підвищення продукції NO може бути пов'язане з посиленою антрациклінами експресією ізоформи гену NO [122].

Встановлено, що АА взаємодіють з ДНК-токоізомеразою II і безпосередньо з ДНК шляхом утворення ковалентних зв'язків і модифікації її основ, що, на думку вчених, призводить до порушення реплікації і транскрипції ДНК [144, 161, 215]. Слід зазначити, що в результаті лікування АА може розвинутися відстрочена КМП внаслідок пошкодження мітохондріальної ДНК вільними радикалами [234]. В експерименті на щурах було встановлено, що пошкодження ДНК в КМЦ розвивалось через 10 діб після введення адраміцину на фоні високого рівня ПОЛ. При відстроченому повторному дослідженні було виявлено, що пошкодження міокарда на рівні ДНК зберігались, тоді як рівень вільнорадикального окислення повертається до норми. Враховуючи, що активація ядерного ферменту полі-(АДФ-рибоза)-полімерази при окислювальному пошкодженні ДНК є ключовим механізмом дисфункції клітин і тканин [192, 193], було запропоновано відповідну гіпотезу розвитку кардіальних ускладнень при терапії АА. В експерименті на миших вчені показали, що при використанні інгібітора полі-(АДФ-рибоза)-полімерази на фоні введення ДР зменшувалася зона та ступінь ураження міокарда, інтенсивність цитолізу, оптимізувалася скоротлива спроможність лівого шлуночка (ЛШ).

Zima T. та співавт. вважають, що розвиток АКМП пов'язаний з порушенням синтезу кардіальних протеїнів [235]. Під впливом АА знижується експресія зв'язаних із кальцієм білків, зокрема міокардіального типу ріанідинового

рецептора (RyR₂) та зменшується відношення RyR₂/гліцеральдегідфосфатдегідрогеназа мРНК [130].

Широко обговорюється гіпотеза щодо ролі в генезі АКМП порушень експресії генів міокарду [203, 236]. В результаті експериментального введення ДР в серце мишей було виявлено надекспресію гену Egr1 [203], що підтверджує здатність АА впливати на експресію генів в КМЦ.

На думку багатьох дослідників [179, 182, 204], вираженою кардіотоксичною дією володіють вторинні алкогольні метаболіти АА, що утворюються під час ферментативної редукції бокових ланцюгів карбонільної групи за участю ферменту карбонілредуктази, а вираженість кардіотоксичної дії може залежати від активності міокардіальної карбонілредуктази, яка трансформує АА в доксорубіцинол та даунорубіцинол [204].

В сучасній літературі обговорюється також роль адренергічної дисфункції в розвитку АКМП [138, 216, 227]. Так, R. Cirillo та співав. (2009) виявили зниження вираженості контракtilної реакції ЛШ серця щурів при β-адренергічній стимуляції ізопреналіном після введення їм ДР [138]. Доведено, що під впливом АА знижується щільність β-адренорецепторів КМЦ [227].

Існує думка, що антрацикліни також мають здатність стимулювати утворення кардітропних цитокінів [18], приймають участь в синтезі простациклінів, активатора плазміногену і, як наслідок, індукують порушення балансу між коагуляційною та фібринолітичною системами [176, 220].

АА здатні уражати не тільки серце, але і судини [220], впливаючи на судинний тонус шляхом зміни гомеостазу іонів Ca²⁺, експресії мембраних білків та активності ферментів, які беруть участь у скороченні гладких м'язових волокон. Відмічено токсичну дію АА на ендотелій судин [46, 107, 217]. Встановлено, що високі рівні ендотеліну-1, що зберігаються тривало, у поєднанні із зниженням вмісту NO опосередковують виникнення парадоксальної констрикції плечової артерії у відповідь на компресійну пробу [48]. Доведено, що низькі (550,0 мг/м²) кумулятивні дози АА викликають зміни функціонального стану артерій у вигляді порушення швидкості

параметрів кровотоку та судинної реактивності. Найбільш чутливим до токсичної дії АА є показник кінцево-діастолічної швидкості кровотоку [42].

Поза тим, АА здатні впливати на коронарний кровотік [174]. Експериментально доведено, що перфузія серця щура розчином, який містить ДР, призводить до зменшення коронарного кровотоку на 50,0 % [175]. На основі даних добового холтер-моніторингу хворих, які отримували АА, було доведено, що ці препарати здатні викликати дисфункцію ендотелію і, як наслідок, безболючу ішемію міокарду [12, 17, 135]. Встановлено, що при низьких кумулятивних дозах АА ішемія є тахізалежною («demand» silent ischemia), а при високих – вазоспастичною («supply» silent ischemia) [21].

Вивчалась роль апоптозу в індукованій антрациклінами КМП [3, 54, 228]. Відомо, що загибель клітин регулюється запрограмованою активацією ендонуклеаз, які мають властивість розщеплювати ДНК на фрагменти (нуклеосоми) визначеного і сталого розміру. Експериментально показано, що інкубація ізольованих КМЦ щурів із ДР приводить до фрагментації ДНК та розвитку морфологічних ознак апоптозу, які спостерігались в культурах клітин уже через 7 днів. В клітинах накопичувалися кераміди та знижувався рівень сфінгомієліну [123]. Преінкубація КМЦ із L-карнітином гальмувала процеси запрограмованої загибелі клітин, що дозволило припустити взаємозв'язок активації ПОЛ та апоптозу при дії АА [123]. Під впливом АА вільні радикали активують каспазу-3, яка стимулює вивільнення цитохрому С із мітохондрій із наступним запуском апоптозу [224].

Відомо, що транскрипційний фактор GATA-4 є важливим регулятором функції та метаболізму КМЦ та відіграє важливу роль у розвитку гіпертрофії серця та СН. Проведені наукові дослідження продемонстрували, що антрацикліни можуть знижувати активність GATA-4 шляхом зниження рівня протеїну GATA-4 та mRNA, а також безпосередньо впливати на транскрипцію гену GATA-4, що індукує апоптоз КМЦ [64].

Доведено, що ушкодження міокарду при окисному стресі відбувається з участю активації кислої сфінгомієлінази. Так, найбільш імовірним джерелом

накопичення сфінгозину є ферментативний гідроліз сфінгомієліну та цераміду [55]. Тому, на сьогоднішній день активно вивчаються антиапоптичні ефекти в КМЦ за умови гострої антрациклінової інтоксикації шляхом активації периферичних М- і Д-опіатних рецепторів [54]. Встановлено, що активація останніх супроводжується зниженням проявів апоптозу в КМЦ, активацією АОЗ й нормалізацією клітинного об'єму за участю системи NO, сфінгомієлінового шляху, K⁺ATF-каналів [3].

Гістологічні зміни в міокарді при дії АА мають визначену фазність перебігу [20]. Так, при гострому кардіотоксичному ушкодженні відбувається дегрануляція опасистих клітин та пошкодження ядер КМЦ, хроматин конденсується і зменшується в розмірах, відбувається сегрегація гранулярних і фібрилярних компонентів. Такі зміни з'являються приблизно в 50,0 % КМЦ вже через 4 хвилини після введення ДР і утримуються протягом доби [20].

Гістопатологія при підгострому ураженні серця АА характеризується запальними змінами міокарду та перикарду [20].

Хронічна кардіотоксична дія АА морфологічно перебігає із зменшенням кількості міофібріл внаслідок лізису міофіламентів, набуханням мітохондрій та вакуолізацією цитоплазми за рахунок різкого розширення СР [41].

При низьких кумулятивних дозах АА дисфункція «уражених» КМЦ компенсується гіперфункцією сусідніх клітин. Із збільшенням кумулятивних доз відбувається більш глибока маргінація та конденсація ядерного хроматину, збільшення навколоядерного простору, розширення Z-ліній, виникнення ділянок перерозтягнення саркомерів та їх некроз [52]. Описуються випадки літичних процесів в міокарді, а також загибель клітин із розвитком фіброзу під дією АА. Описані зміни призводять до дилатації камер серця, що клінічно проявляється симптомами СН та порушеннями серцевого ритму [114, 213].

Таким чином, розвиток АКМП є багатокомпонентним процесом, що включає найрізноманітніші метаболічні порушення (активація ПОЛ, пошкодження мітохондрій, порушення функції саркоплазматичного ретикулума та іонів Ca²⁺, порушення метаболізму жирних кислот та ліпідів,

дисфункція синтезу NO, кардіальних протеїнів, утворення вторинних алкогольних метаболітів, експресія кардіальних генів, активація симпатоадреналової системи, пошкодження судин та дисфункція їх ендотелію, ішемія міокарду, апоптоз КМЦ, взаємодія цитокінів), ступінь вираженості яких та можливість корекції у дітей вивчені недостатньо.

1.3. Основні клінічні прояви та сучасні підходи до діагностики вторинних кардіоміопатій у дітей

Верифікація діагнозу АКМП викликає певні труднощі, пов'язані із наявністю порушень зі сторони серцево-судинної системи (ССС), що індукуються основним захворюванням та зумовлені інтоксикацією, супутньою анемією, специфічною інфільтрацією та метастазуванням в серце і виникають ще до застосування цитостатичних препаратів [20, 53].

При застосуванні АА структурно-морфологічні зміни в міокарді поглиблюються, що призводить до більш яскравої клінічної маніфестації. Клініка токсичних КМП може розвиватись гостро, підгостро та хронічно за рахунок кумулятивних кардіотоксичних ефектів [93, 97, 164].

Клініка гострого ураження міокарду (розвивається протягом перших годин після введення АА) проявляється порушенням серцевого ритму (синусова бради-, тахікардія), вазодилатацією, гіпотензією, аритміями неспецифічними змінами сегменту ST і зубця Т на ЕКГ, безсимптомним зниженням фракції викиду (ФВ) ЛШ, гострим міокардитом або перикардитом, транзиторною СН, рідко – раптовою смертю чи інфарктом міокарду [22, 93, 97].

При підгострому пошкодженні міокарду (розвивається протягом 6-8 місяців після закінчення терапії АА) розвиваються порушення аналогічні до таких при гострому пошкодженні. Можливий розвиток міокардитів та перикардитів. Смертність складає до 60,0 % [93, 97].

Хронічне пошкодження міокарду АА має дозозалежний характер. При клініко-інструментальному обстеженні хворих виявляють порушення як

sistolічної, так і діастолічної функції ЛШ, а також диллятацію всіх порожнин серця [11]. В клінічній картині переважають ознаки СН [12].

Відтерміноване пошкодження серцевого м'язу (диллятаційна КМП) являється основним дозозалежним ускладненням дії АА, що розвивається протягом 5 і більше років.

Клінічна картина антрациклінового ураження серця є варіабельною: від безсимптомної дисфункції ЛШ до прогресуючої, в тому числі фатальної СН. До класичних симптомів АКМП відносять: загальну слабкість, серцебиття, задишку, ціаноз, набряки нижніх кінцівок, набухання шийних вен, порушення серцевого ритму (шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків) [97].

Ранні прояви кардіотоксичності можуть виявлятися одразу після першої ін'єкції цитостатика у вигляді різкого зниження АТ. В подальшому, вже на фоні проведення хіміотерапії, у хворих розвиваються браді- чи тахікардія, порушення серцевого ритму та функції ЛШ. Ранньою та найчастіше домінуючою ознакою є тахікардія, яка зберігається навіть при мінімальному фізичному навантаженні. При цьому, на момент появи перших симптомів пацієнт вже може мати запущений патологічний процес [50]. Згідно досліджень Н. В. Калінкіної (2010), зростання частоти серцевих скорочень у хворих, які отримують АА, можна розглядати як фактор ризику розвитку sistolічної дисфункції ЛШ [47, 84].

За даними ЕхоКГ встановлено, що найбільш раннім маркером кардіотоксичної дії АА є збільшення індексу Tei (зростання середньої ЧСС більше 90 за 1 хв. у дітей, старших 12 років, за результатами добового моніторування ЕКГ, передбачає зниження ФВ ЛШ нижче 50,0 %) [47].

При відтермінованих КМП клініка ураження ССС може проявлятись через місяці, а то і роки після закінчення лікування [20]. Так, результат спостереження за хворими, які пройшли курс лікування АА 7 років назад, показав, що зміни з боку ССС мали місце ще у 25,0 % пацієнтів [24]. В дослідженнях Nousianen T. і співавт. (2012) було показано, що зниження ФВ

ЛШ $\geq 10,0\%$ навіть при дозі цитостатиків 200,0 мг/м² супроводжується розвитком диллятаційної КМП майже у 100,0 % хворих [186, 219].

Вважають, що при зниженні ФВ ЛШ більше ніж на 10,0 % від норми, лікування АА повинно бути негайно припинене [157]. Пропонують припиняти терапію АА при зниженні ФВ до 50,0 %, оскільки вважають, що у таких хворих підвищується ймовірність виникнення застійної СН в подальшому [97].

Кардіотоксичність проявляється не тільки змінами систолічної, але і діастолічної функції ЛШ [186, 189, 230]. При 17-річному спостереженні за хворими дітьми, які в дитинстві отримували піврічну антрациклінову терапію, було виявлено вкорочення фази раннього діастолічного наповнення, подовження фази ізоволюмічного розслаблення та активного наповнення шлуночків [186]. При цьому, у 5,0 % обстежуваних відмічалось зниження толерантності до фізичного навантаження, 23,0 % мали різко знижену фракцію систолічного вкорочення передньо-заднього розміру ЛШ [186]. Встановлено, що малі кумулятивні дози антрациклінів викликають діастолічну дисфункцію ЛШ по типу недостатньої релаксації [102, 146, 148]. Проте, при дії високих доз АА (550,0-1000,0 мг/м²) діастолічна дисфункція посилюється і проявляється в «псевдонормалізації» трансмітрального кровоплину, що і стає основою для розвитку систолічної дисфункції ЛШ [129, 152, 153].

Найбільш раннім маркером кардіотоксичної дії АА у пацієнтів, які одержали невеликі дози, є порушення її функції у відповідь на ізометричне навантаження за допомогою стрес-ЕхоКГ у вигляді: збільшення ЧСС $> 50,0\%$, хвилинного об'єму серця $> 25,0\%$ та CI $> 25,0\%$ [46, 134].

В. Ю. Одінець та співавт. (2010) відмітили зниження скоротливої та насосної функції міокарду ЛШ до закінчення II протоколу у 45,8 % дітей із лейкемією. Патологічні зміни характеризувались зниженням ФВ, зменшенням систолічного діаметру ЛШ, зниженням показників ударного і хвилинного об'ємів, розвитком дискінезії та гіпертрофії міокарду ЛШ, його диллятації [81].

Електрокардіографічні дані, характерні для антрациклінової СН, найчастіше проявляються синусовою тахікардією, зниженням амплітуди

комплексу QRS $\geq 30,0\%$, неспецифічними змінами зубця Т, уповільненням внутрішньопередсердної провідності, зростанням індекса Макруза [19, 22, 97], пролонгацією інтервалу Q-T [124] та дисперсією інтервалу S-T [12]. Ранніми маркерами електричної нестабільності міокарду, обумовленої токсичною дією АА на КМЦ, є депресія інтервалу S-T [51, 52, 158], патологічна ВСР [6, 67, 74].

Під впливом невеликих ($<550,0$ мг/м²) кумулятивних доз АА у пацієнтів з'являється електрична негомогенність міокарду і у частини з них (8,2 %) реєструються пізні потенціали шлуночків [46]. У розвитку безболової ішемії та електричної негомогенності міокарду роль відіграють розвиток порушення процесів його реполяризації, зниження ВСР, активація симпатичної та пригнічення парасимпатичної ВНС [14, 37, 38]. Порушення ВСР зумовлене токсичною дією АА на синусовий вузол, зміною вироблення медіаторів нервовими закінченнями, а також станом рецепторів у міокарді [14, 15, 90].

Одним із найточніших методів діагностики АКМП є радіонуклідна вентрикулографія, що виявляє зниження показників раннього діастолічного наповнення ЛШ [97]. Черезшкірна біопсія міокарду правого шлуночка являється найбільш специфічним методом діагностики АКМП до появи клінічних симптомів СН [93, 97]. Оскільки дані методи діагностики дорогі і вимагають праці висококваліфікованих спеціалістів, то на сьогоднішній день в медичній практиці використовуються дуже рідко.

Вивчається інформативність біохімічних методів діагностики і контролю функції серця при терапії АА [93]. Важливе діагностичне та прогностичне значення має вивчення нейрогуморальних маркерів хронічної СН, таких як ренін, альдостерон, норадреналін, ендотелін-1, цитокіни [7, 77, 128].

З'явилися дані про можливість ранньої діагностики та прогнозування негативних наслідків хронічної СН будь-якої етіології за допомогою визначення рівня натрійуретичного гормону [9, 29, 30]. Його виділення відбувається за рахунок розтягнення стінки міокарду та підвищення внутрішньопорожнинного тиску в передсердях та шлуночках [77]. Доведено, що рівень натрійуретичного гормону відображає ступінь діастолічної

дисфункції ЛШ та позитивно корелює із збільшенням кінцево-діастолічного розміру ЛШ [17, 141, 186]. Встановлено, що АА здатні викликати зростання рівня натрійуретичного гормону при невеликих ($550,0 \text{ мг}/\text{м}^2$) кумулятивних дозах [41, 100, 183]. Втім, досліджень присвячених вивченю змін натрійуретичного гормону у дітей із АКМП є недостатньо, а дані, отримані в них, є доволі суперечливими [58, 118].

Кардіальний тропонін-I, як структурний внутрішньоклітинний регуляторний білок, є високоспецифічним маркером міокардіального пошкодження [128]. Описано, що введення ДР в кумулятивній дозі $250,0 \text{ мг}/\text{м}^2$ супроводжувалось вірогідним підвищеннем концентрації тропоніну-I [18]. Через 9 місяців у таких хворих на ЕхоКГ була виявлена диллятація ЛШ і стоншення його стінок. Проте, у дітей із АКМП цих досліджень недостатньо.

Отже, наукові досягнення в медицині щодо діагностики вторинних КМП антрациклінового генезу є масштабними. Слід відмітити, що велика увага приділяється як інструментальній, так і лабораторній діагностиці токсичних уражень міокарду. Проте, огляд наукової літератури виявив невелику кількість наукових досліджень та запропонованих методик діагностики антрациклінового ураження серця у дітей, що знаходяться на ПХТ.

1.4. Сучасні принципи метаболічного захисту міокарду у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією

Огляд наукової літератури показав, що у практиці застосовували метаболічну корекцію АКМП у дорослих мельдонієм фосфатом [69], триметазидином [4], тіотриазоліном [110, 112, 114], дексразоксаном [217] та кверцетином [31, 83, 115].

Результати клінічних та експериментальних досліджень свідчать про ефективність застосування левокарнітину при ССС, в тому числі при вторинних КМП. Враховуючи, що одним із провідних патогенетичних ланок АКМП є мітохондріальна дисфункція, обґрунтованою є терапевтична

ефективність левокарнітину. Доведено, що левокарнітин бере участь у процесах обміну речовин в якості переносника жирних кислот через клітинні мембрани з цитоплазми в мітохондрії з утворенням енергії (у формі АТФ). L-карнітин нормалізує білковий і жировий обмін, відновлює лужний резерв крові, а також збільшує рухову активність і підвищує переносимість фізичного навантаження. L-карнітин допомагає виводити з КМЦ продукти метаболізму, дозволяючи клітинам продовжувати активно функціонувати, а мітохондріям безперешкодно виробляти енергію з жирних кислот. Застосування даного препарату дозволяє покращити функціональний стан міокарду, сприяє усуненню серцевої декомпенсації, зниженню показників смертності [202].

Проте у дітей досліджень щодо можливих шляхів медикаментозної терапії антрациклінового ураження серця є недостатньо, а їхні результати є сумнівними.

Таким чином, вторинні (токсичні) КМП у дітей є важливою проблемою не тільки сьогодення, але і майбутнього. Особливо це стосується АКМП, оскільки рівень захворюваності на лейкемії у дітей невпинно зростає, а АА входять до протокольного лікування усіх її варіантів. Не дивлячись на те, що проведено досить багато наукових та експериментальних досліджень, патогенез АКМП залишається недостатньо вивченим. Поза тим, на сьогоднішній день не створено комплексу діагностичних критеріїв АКМП та ефективних маркерів, які б дали можливість прогнозувати ранні стадії розвитку СН. В клінічній практиці відсутній алгоритм оцінки стану та функціональних резервів ССС у дітей із АКМП. Крім того, нечітко сформульовані принципи доцільності та визначені методи проведення кардіопротекторної терапії з метою профілактики розвитку вторинних КМП у пацієнтів з груп ризику. Все це визначає необхідність проведення подального дослідження.

За матеріалами, викладеними в даному розділі, опубліковано:

1. 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.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота виконана на базі онкогематологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні м. Івано-Франківська. При виконанні роботи чітко дотримувалися основних положень GCP, зasad Конвенції Ради Європи про права людини та етичних принципів при проведенні наукових досліджень, які не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983), законів України.

У відповідності до мети та поставлених завдань була розроблена структура роботи, вибрані об'єкт спостереження і комплекс клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження.

2.1. Об'єкт і структура дослідження

Науковим напрямком даного дослідження був аналіз клініко-функціональних змін ССС у дітей із АКМП; встановлення ранніх діагностичних критеріїв та розробка комплексу обов'язкових обстежень для оптимізації діагностики; обґрунтування, розробка і впровадження диференційованих алгоритмів лікувальних заходів щодо корекції АКМП у дітей із гострою лейкемією.

Дослідження проводилось в два етапи: клінічний та експериментальний.

Клінічний етап дослідження полягав у обстеженні 70 дітей із гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ), що знаходилися на стаціонарному лікуванні в Івано-Франківській ОДКЛ в 2009-2016 р.р. та отримували лікування згідно I, II та III протоколів ALL IC BFM 2009 (рис. 2.1).

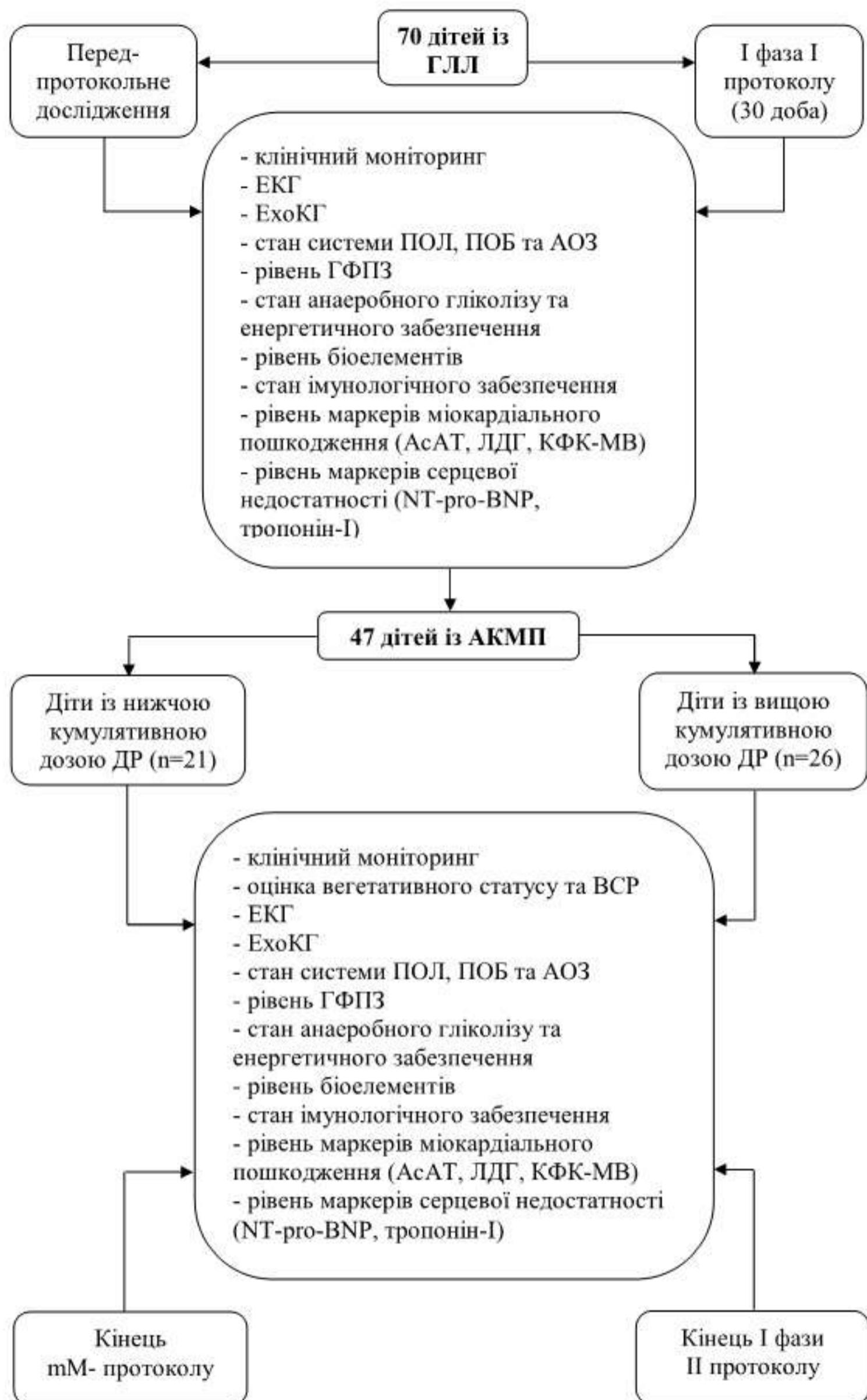


Рис. 2.1 Дизайн клінічного етапу дослідження дітей із гострою лімфобластною лейкемією

Діагноз АКМП верифікували після детального клінічного, лабораторного, інструментального обстеження та вивчення медичної документації відповідно до Наказу №364 МОЗ України від 20.07.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю Дитяча гематологія» та «Протоколу діагностики та лікування кардіоміопатій у дітей» затверженого Наказом МОЗ №362 України від 19.07.2005 р.

Проведено вивчення клінічних особливостей, основних структурно-метаболічних змін СС у дітей із ГЛЛ, що отримують ПХТ; верифікацію основних доклінічних та клініко-функціональних проявів АКМП; проаналізовано ефективність її лікування шляхом застосування левокарнітину.

Всіх пацієнтів із ГЛЛ (n=70) обстежували на передпротокольному етапі (для визначення змін ССС під впливом гострої лімфобластної лейкемії) та в кінці першої фази І протоколу хіміотерапії протокольного лікування (30 день) (для верифікації кардіотоксичності ДР). Комплекс обстежень цих пацієнтів включав клінічний моніторинг, реєстрацію ЕКГ та ЕхоКГ; дослідження системи перекисного окиснення ліпідів (ТБК-активні продукти, ДК), білків (ОМБ) та антиоксидантного захисту (каталаза, церулоплазмін); визначення рівня гострофазових показників запалення (ГФПЗ) (С-реактивний протеїн (СРП), серомукоїд (СМ)); дослідження анаеробного гліколізу (піруват, лактат), енергетичного забезпечення (АТФ); вивчення біоелементного статусу (рівень K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Mg⁺) та імунологічного забезпечення (рівень Ig A, Ig G, Ig M та циркулюючі імунні комплекси (ЦІК)); визначення маркерів міокардіального пошкодження (аспартатамінотрансфераза (АсАТ), ЛДГ, креатинфосфокіназа-МВ (КФК-МВ)) та серцевої недостатності (натрійуретичний гормон (В тип) N-кінцевий поліпептид (NT-про-BNP), тропонін-І (Tn-І)). Результатом даного скринінгового етапу дослідження став відбір групи пацієнтів (n=47) із діагностованою АКМП (67,1 % від всіх обстежених із ГЛЛ).

У дітей із діагностованою АКМП в кінці тМ-протоколу та першої фази ІІ протоколу проводили клінічний моніторинг із оцінкою вегетативного статусу, даних ЕКГ та ЕхоКГ; дослідження стану перекисного окиснення ліпідів та

білків, а також системи антиоксидантного захисту; визначення рівня ГФПЗ; дослідження енергетичного забезпечення, біоелементного та імунологічного статусу; маркерів міокардіального пошкодження (АсАТ, ЛДГ, КФК-МВ) та серцевої недостатності (NT-про-BNP, тропонін-І).

В рамках цього етапу дослідження усі пацієнти із АКМП по кумулятивній дозі доксорубіцину були розподілені на дві групи:

I група (n=21) – діти із АКМП, які отримали нижчу кумулятивну дозу доксорубіцину (100,0-200,0 мг/м²) (середній вік (4,2±0,2); середня площа тіла (0,67±0,03) (м²). Пацієнти цієї групи були розділені на дві підгрупи:

I А (n=11) – діти із АКМП на фоні ГЛЛ, яким на тлі протокольної терапії застосовували кардіопротекторну терапію левокарнітином;

I В (n=10) – діти із АКМП на фоні ГЛЛ без кардіопротекції (протокольна терапія).

II група (n=26) – діти із АКМП на фоні ГЛЛ, які отримали вищу кумулятивну дозу доксорубіцину (300,0-400,0 мг/м²) (середній вік (13,5±0,3); середня площа тіла (1,53±0,02) (м²). Пацієнти цієї групи були розділені на дві підгрупи:

II А (n=13) – діти із АКМП на фоні ГЛЛ, яким на тлі протокольної терапії застосовували кардіопротекторну терапію левокарнітином.

II В (n=13) – діти із АКМП на фоні ГЛЛ без кардіопротекції (протокольна терапія).

Препарат левокарнітин (виробник ТОВ «Ерсель Фарма Україна» державна реєстрація № UA/11554/01/01 від 06.09.2011) застосовували із 39 доби першого протоколу хіміотерапії у вигляді 20,0 % розчину для орального застосування у початковій дозі 50,0 мг/кг/добу, з її подвоєнням через 2 тижні до 100,0 мг/кг/добу в три прийоми за 30 хв. до вживання їжі. Тривалість курсу для дітей із АКМП, які отримали нижчу кумулятивну дозу ДР, становила 60 діб (кінець першої фази та друга фаза I протоколу, 2 тижні після I протоколу, 1 тиждень тМ-протоколу, 2 тижні перед II протоколом хіміотерапії) та для дітей із вищою кумулятивною дозою цитостатика – 90 діб (кінець першої фази та

друга фаза І протоколу, 2 тижні після І протоколу, mM-протокол, 2 тижні перед ІІ протоколом хіміотерапії).

Групу контролю склали 20 практично здорових дітей аналогічного із хворими віку.

Катамнестичне спостереження із клінічним моніторингом стану ССС включених у дослідження пацієнтів із діагностованою АКМП проводили протягом періоду тривалого спостереження (до 3 років). Обстеження функціонального стану ССС (ЕКГ, ЕхоКГ, ВСР) здійснювалося під час планових візитів пацієнтів до гематолога в рамках диспансерного нагляду за дітьми із ГЛЛ або за потребою при появі відповідних скарг (кардіалгії, серцебиття, задишка при фізичному навантаженні, лабільність АТ тощо).

Експериментальний етап дослідження полягав у моделюванні АКМП на тваринах, вивчені кардіотоксичності ДР та морфологічних ознак його впливу на міокард щурів. (рис. 2.2).

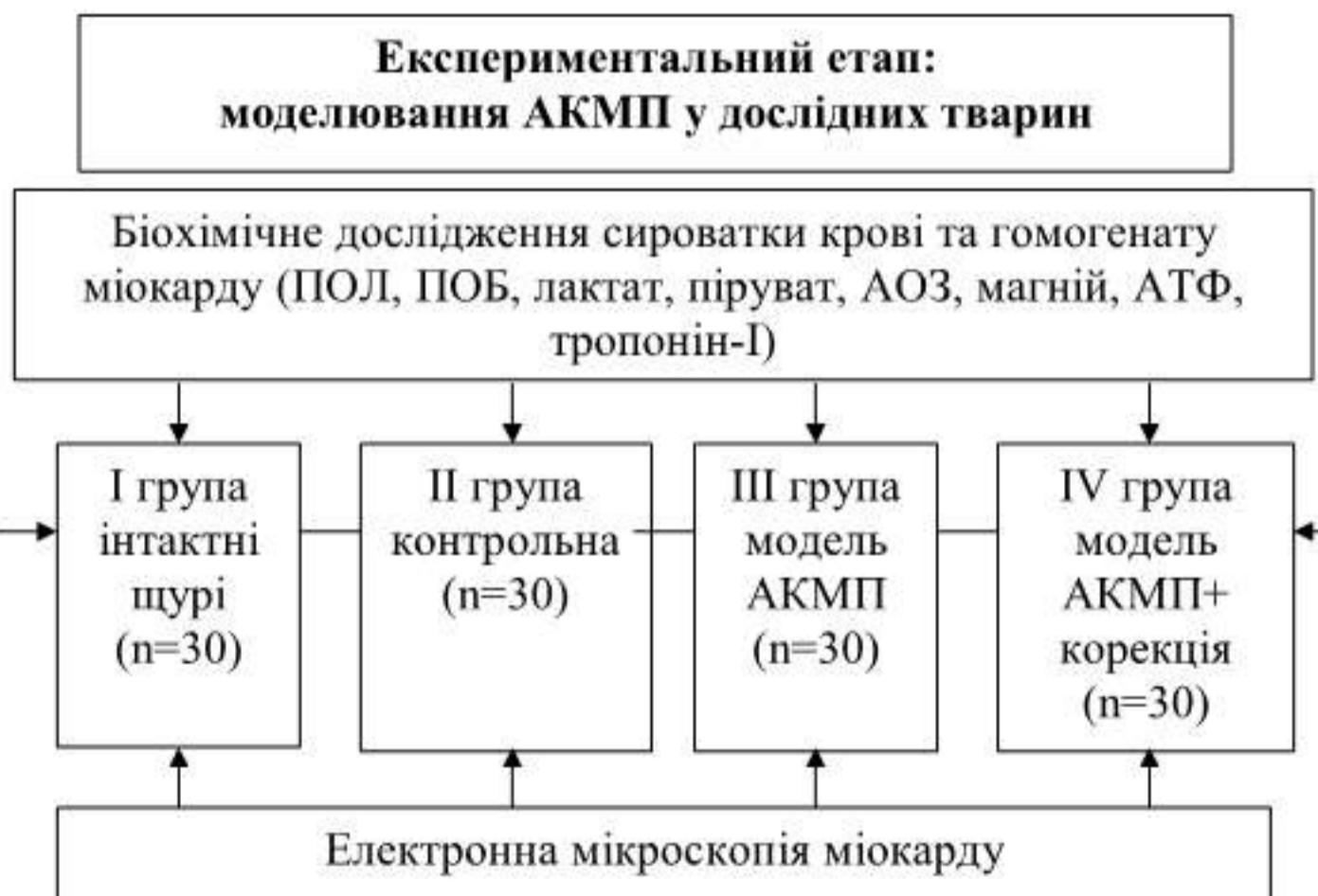


Рис. 2.2 Дизайн експериментального етапу дослідження АКМП

Дослідження проводились на 120 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар масою тіла (200 ± 20) г, яких утримували в спеціально обладнаному, добре вентильованому, достатньо освітлюваному приміщенні, з рівномірним

рівнем температури 20–22 °С. Вологість повітря не перевищувала 50 %. Щурів утримували у клітках одноярусного типу з передньою стінкою з металевої сітки. Забезпечення природним та штучним освітленням було задовільним. Okрім щоденного прибирання кліток, двічі на місяць проводили генеральне прибирання та дезінфекцію розчином формаліну. Щурам було забезпеченено раціональне харчування з необхідною кількістю продуктів тваринного та рослинного походження згідно рекомендацій, наданих у посібнику «Лабораторні тварини, їх розведення, утримання та використання в експерименті» (1986). Утримання, вигодовування та евтаназія відповідали міжнародним вимогам щодо гуманного відношення до тварин (1986).

Усі дослідження на тваринах здійснювали згідно з нормами, встановленими законом України №3447–IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та нормами, прийнятими в Європейській конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і наукових цілей від 20.09.1985 [89], принципів Гельсінської Декларації (2000), 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».

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

Тварин було розподілено на 4 групи (рис. 2.3). Перша група – тварини інтактного контролю (30 щурів). Тваринам другої (контрольної) групи (30 щурів) внутрішньоочеревинно повільно вводили 0,9 % розчин натрію хлориду в дозі 2,5 мл/кг маси тіла тварини один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів та за допомогою зонда внутрішньошлунково щоденно протягом 42 діб – 0,9 % розчин натрію хлориду в дозі 0,2 мл / 200 г маси тіла тварини [27]. До третьої групи ввійшло 30 тварин, яким внутрішньоочеревинно повільно протягом чотирьох тижнів поспіль вводили ДР в дозі 5,0 мг/кг маси тіла тварини/тиждень, з метою формування АКМП [75] та за допомогою зонда

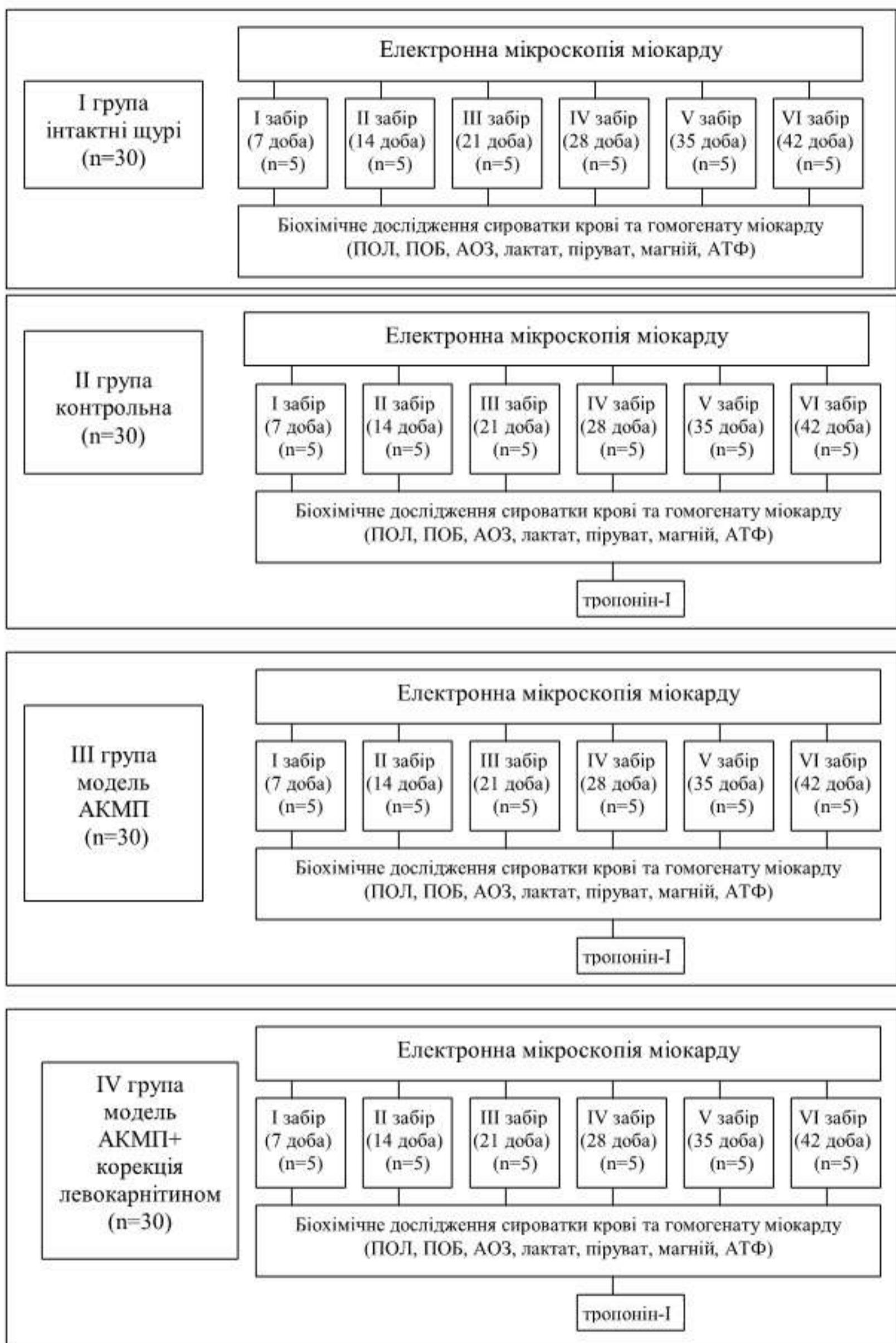


Рис. 2.3 Дизайн методики забору матеріалу в експерименті на тваринах

внутрішньошлунково вводили щоденно протягом 42 діб – 0,9 % розчин натрію хлориду в дозі 0,2 мл / 200 г маси тіла тварини [27]. Четверта група (30 щурів) – тварини з модельованою АКМП, яким ентерально за допомогою зонда протягом 42 діб вводився левокарнітин у вигляді 20,0 % сиропу 1 раз на добу в дозі 50,0 мг/кг маси тіла тварини, попередньо розведений у 10 разів ізотонічним розчином натрію хлориду [26, 57, 202].

Спостереження за тваринами проводили протягом 28 діб формування патології з наступним моніторингом впродовж наступних 14 діб після завершення формування АКМП.

У ході експерименту використовували біохімічні та цитоморфологічні (електронна мікроскопія) методи дослідження. 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. Об'єктами біохімічних досліджень були сироватка крові та гомогенат міокарду лівого шлуночка (враховували те, що при патології ССС найбільше гемодинамічне навантаження йде на цю анатомічну ділянку серця).

Виведення щурів з експерименту здійснювали шляхом евтаназії із застосуванням кетамінового наркозу. Після дислокації шийних хребців у щурів розтинали грудну клітку і видаляли серце. Відпрепаровували міокард ЛШ, відмивали від крові охолодженим 0,9 % розчином KCl, потім висушували фільтрувальним папером та заморожували в рідкому азоті [70, 86]. Гомогенізацію та центрифугування проводили в умовах холоду. При зборі матеріалу дотримано загальноприйнятих правил швидкості висікання та атравматичності.

2.2. Методи клінічного етапу дослідження

Комплексне обстеження дітей, включених у дослідження, складалось з клінічних, лабораторних та функціональних методів. На кожному етапі спостереження застосовувалися традиційні клінічні методи: вивчення скарг та

анамнезу, загальноприйняте фізикальне обстеження та лабораторні аналізи, вивчення ВСР, аналіз показників ЕКГ, ЕхоКГ.

2.2.1. Лабораторні методи клінічного етапу дослідження

Біохімічне дослідження включало вивчення показників біоелементного статусу (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), рівня ГФПЗ (С-реактивний протеїн, серомукоїд), рівня імунологічного забезпечення (Ig G, Ig A, Ig M та ЦІК), дослідження перекисного окиснення білків (ПОБ) (окисні модифікації білків (ОМБ)) та ліпідів (ТБК-активні продукти та ДК), а також стану антиоксидантної системи. Досліджували стан анаеробного гліколізу (за рівнем в сироватці крові пірувату, лактату). Крім того, визначали рівень маркерів міокардіального пошкодження (АсАТ, ЛДГ, КФК-МВ), серцевої недостатності (NT-про-BNP та тропонін-І), а також енергетичного забезпечення (АТФ).

Кількісне визначення калію та натрію (ммоль/л) в сироватці крові проводили на аналізаторі ЭЦ-60 («Кверти-мед», Україна), який вимірює різницю потенціалів між іоноселективним електродом і електродом порівняння та розраховує концентрації іонів у відповідності до градуйованої характеристики.

Кількісне визначення кальцію, магнію (ммоль/л) в сироватці крові проводили за допомогою набору реактивів виробництва ТОВ «СІМКО» (Україна).

Рівень серомукоїду (ум. од.) у сироватці крові визначали за допомогою набору реактивів (ТОВ НВЛ «Гранум», Харків) для латексної аглютинації.

Визначення рівня СРП (мг/л) в сироватці крові проводили реакцією аглютинації за допомогою латексного діагностикуму виробництва BioSystems (Іспанія) [91].

Рівень імуноглобулінів А, М, G (г/л) визначали за допомогою методики Mancini (одномірної радіальnoї імунодифузії в агаровому гелі) [5]. Визначення

рівня циркулюючих імунних комплексів (ум. од.) в сироватці крові проводили за методикою Гашкової (1978) в модифікації Желтвая В.В. (1977) [65].

Оцінку стану перекисного окиснення білків проводили шляхом визначення ОМБ (ум. од.) сироватки крові на основі принципу взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідрозоном (2,4-ДФГ) з утворенням похідних 2,4-динітрофенілгідрозону з використанням 20,0 % розчину трихлороцтової кислоти [28].

Оцінку стану перекисного окиснення ліпідів проводили за вивченням рівня ТБК-активних продуктів (нмоль/мл) та ДК (ум. од.). Рівень ТБК-активних продуктів визначали з використанням тесту із тіобарбітуровою кислотою за методикою Коробейникової Е. Н. (1989) [56]. Рівень ДК визначали шляхом поглинання гептанових та ізопропанольних екстрактів [25].

Стан АОЗ організму оцінювали за активністю ферментів-інгібіторів ліпідної пероксидації – каталази (мгН₂O₂/мл) (за Бахом А. Н., Зубковою С.) та церулоплазміну (ЦП) (ум. од.) сироватки крові за Бабенком Г. О. (1962).

Кількісне визначення молочної кислоти (лактат) (ммоль/л) проводили методом реакції з параоксидифенілом [66]; піровиноградної кислоти (піруват) (мкмоль/л) – колориметричним методом [101].

Рівень неорганічного фосфору в сироватці крові визначали по методиці Фіске-Субарроу за допомогою набору реактивів виробництва ТОВ «СІМКО» (Україна). Розрахунок АТФ (мкмоль/1 г Нв) у тканинах проводили згідно з рекомендаціями Т. Л. Алейникова за формулою: $X = \Delta E \cdot 3,3 \cdot 400 \cdot 100$, де X – концентрація макроергічних сполук в перерахунку на 1 мг АТФ в 100 г сирої тканини (мг/100 г), $\Delta E = E_{\text{досл}} - E_{\text{контр}}$ – вміст фосфору в пробі, розрахованого за калібрувальним графіком (мг), 3,3 · 400 – коефіцієнт перерахунку на 1 г тканини. Перерахунок вмісту АТФ проводили за формулою: в еритроцитах – (отриманий результат / концентрація гемоглобіну) · 10⁻².

Рівень АсАТ (Од/л) у сироватці крові визначали кінетичним методом за допомогою реагентів «ТРАНСМЕД» (Україна).

Активність ЛДГ (Од/л) у сироватці крові визначали кінетичним методом на аналізаторі Cobas 6000 за допомогою тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія).

Визначення активності кардіоспецифічного ізоферменту КФК-МВ (Од/л) в гепаринізованій плазмі крові проводили кінетичним методом, заснованим на блокуванні антитілами М-субодиниць креатинфосфокінази на аналізаторі Cobas 6000 з використанням тест-системи фірми Roche Diagnostics (Швейцарія).

Кількісну оцінку концентрації NT-про-BNP (пг/мл) в плазмі крові дітей проводили методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу «ECLA» з використанням поліклональних антитіл на автоматичних аналізаторах фірми «Хофман-Ла Рош»: Єлексис 1010, 2010, E170 Модулар і тест-системи «Єлексис proBNP» фірми «Roche» (Швейцарія).

Визначення концентрації тропоніну-І (нг/мл) в плазмі крові проводили за допомогою імунохемілюмінесцентного аналізатора Immulite 2000 з використанням реагентів Access AccuTnI Reagent Pack (США).

2.2.2. Інструментальні методи клінічного етапу дослідження

Оцінка вегетативного гомеостазу. Оцінку вихідного тонусу вегетативної нервової системи (ВНС) проводили шляхом розрахунку індексів внутрішньота міжсистемних співвідношень (Кердо і Хільдебранта). Вегетативний індекс Кердо (ВІК), що відображає переважання впливу симпатичної чи парасимпатичної регуляції, розраховували за формулою: $ВІК = (1 - ДАТ/ЧСС) \times 100$, де ДАТ і ЧСС – величина діастолічного артеріального тиску (мм.рт.ст) і частоти серцевих скорочень (уд/хв) [23]. При цьому рівню ейтонії відповідало значення $ВІК=0$; парасимпатикотонії – $ВІК<0$ та симпатикотонії – $ВІК>0$. Коефіцієнт Хільдебранта (КХ), що вказує на збалансованість міжсистемних взаємодій, вираховували за формулою: $КХ=ЧСС/ЧД$, де ЧСС – частота

серцевих скорочень (уд/хв), ЧД – частота дихання (дих/хв). В нормі цей показник становить 2,8- 4,9 [23].

Вегетативна реактивність (ВР) оцінювалась при дослідженні очносерцевого рефлексу (Даньїні-Ашнера). Результати інтерпретували наступним чином: нормальнє уповільнення частоти ритму (на 6-12 за хв.) – нормальнa ВР; значне уповільнення (парасимпатична реакція) – підвищена ВР; відсутність уповільнення ритму – знижена ВР (парадоксальна або перевернута) [60].

Оцінку вегетативного статусу дітей проводили шляхом аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР) [8, 87]. ВСР вивчали на апараті «Електрокард» (ВО «Метекол», Україна). Дані ЕКГ в автоматичному режимі оброблялись програмою для визначення спектральних показників серцевого ритму згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Північно-Американського товариства електрокардіостимуляції та електрофізіології (2009) [10]. Спектральний аналіз проводився методом швидкого перетворення Фур'є. Розраховувались наступні спектральні показники серцевого ритму: SDNN, мс – стандартне відхилення всіх NN-інтервалів (квадратний корінь дисперсії); CV, % – коефіцієнт варіації; ТР, мс^2 – загальна потужність спектру в частотному діапазоні до 0,4 Гц; ВАР, мс – відображає ступінь варіативності значень кардіоінтервалів в досліджуваному ряді; L, мс – довжина довшої осі еліпса, яка відповідає варіаційному розмаху; LF – потужність спектру на частоті 0,04– 0,15 Гц; HF – потужність спектру на частоті 0,15 – 0,4 Гц; LF/HF – симпато-вагальний індекс. Крім того, визначали індекс напруги Баєвського (ІН), що виражає ступінь напруги регуляторних систем організму, за формулою: $\text{ИН} = \text{AMO} * 100\% / (2 * D * MO)$, де АМО – амплітуда моди (%), МО – абсолютний розмір моди (сек), D – розмах варіації кардіоінтервалів (сек).

Оцінка функціонального стану серцево-судинної системи. З метою верифікації клінічного діагнозу та обстеження хворих у комплексі діагностичних заходів проводили ЕКГ в 12 відведеннях (стандартних, грудних

та підсилених однополюсних від кінцівок). Комп'ютерну ЕКГ реєстрували на апараті «Електрокард» (ВО «Метекол», Україна).

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. Проводили оцінку наступних ЕхоКГ-показників: ударний об’єм (УО), ФВ ЛШ, кінцево-діастолічний індекс (КДІ) ЛШ та індекс маси міокарду (ІММ) ЛШ (враховували те, що клінічний етап дисертаційного дослідження включав дітей різних вікових категорій, тому використовували в основному індексовані показники).

КДІ ЛШ ($\text{мл}/\text{м}^2$) розраховували за формулою: КДІ ЛШ = КДО ЛШ /ПТ, де КДО – кінцево-діастолічний об’єм (мл) ЛШ, ПТ – площа тіла (м^2) [88].

ФВ ЛШ (%) розраховували за формулою Тейхольца: ФВ ЛШ = (КДО – КСО) / КДО $\times 100\%$, де КДО – кінцево-діастолічний об’єм (мл), КСО – кінцево-систолічний об’єм (мл).

Ударний об’єм (УО) ЛШ (мл) розраховували за формулою: УО ЛШ = КДО ЛШ – КСО ЛШ, де КДО – кінцево-діастолічний об’єм (мл), КСО – кінцево-систолічний об’єм (мл) ЛШ.

Масу міокарду лівого шлуночка (ММ ЛШ) визначали за формулою Троу (1977) [139]: ММ ЛШ=0,8·{1,04·([КДР ЛШ+Т_{зслш}+Т_{мшп}]³-[КДР ЛШ]³)}+0,6, КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір ЛШ (см), Т_{зслш} – товщина задньої стінки ЛШ (см), Т_{мшп} – товщина міжшлуночкової перегородки (см). ІММ ЛШ ($\text{г}/\text{м}^2$) розраховували за формулою: ІММ ЛШ=ММ ЛШ/ПТ ($\text{г}/\text{м}^2$) [88, 139].

Клінічне обстеження ССС та оцінку вегетативного гомеостазу у дітей із АКМП на фоні ГЛЛ проводили в онкогематологічному відділенні ОДКЛ.

Дослідження функціональної активності ССС (ЕКГ, ВСР) та ЕхоКГ у дітей із АКМП на фоні ГЛЛ проводили на базі відділення функціональної діагностики ОДКЛ.

Визначення рівня серомукоїду, електролітограми (K^+ , Ca^{2+} , Na^+) та АсАТ проводили на базі біохімічної лабораторії ОДКЛ.

Визначення рівня Ig G, Ig A, Ig M та ЦК проводили на базі імунологічної лабораторії ОДКЛ.

Визначення показників ПОБ, ПОЛ та АОЗ, рівня АТФ, пірувату, лактату, магнію проводили на базі лабораторії кафедри біологічної та медичної хімії ім. академіка Г. О. Бабенка ДВНЗ «ІФНМУ» (зав. кафедри – д.б.н., професор Г. М. Ерстенюк).

Визначення рівня тропонін-І та С-реактивного протеїну проводили на базі сертифікованої медичної лабораторії «Пріма МЕД».

Визначення рівня КФК-МВ, ЛДГ та NT-про-BNP проводили на базі сертифікованої медичної лабораторії «Сінево».

2.3. Методи експериментального етапу дослідження

На експериментальному етапі дослідження використовували біохімічні та цитоморфологічні (електронна мікроскопія) методи дослідження. Об'єктами біохімічних досліджень були сироватка крові та гомогенат міокарду лівого шлуночка. Електронномікроскопічно вивчали міокард лівого шлуночка.

2.3.1. Лабораторні методи експериментального етапу дослідження

У експериментальних тварин в сироватці крові та гомогенаті міокарду на 7, 14, 21 та 28 доби періоду формування та 35 і 42 доби періоду завершення формування КМП вивчали стан ПОЛ (ТБК-активні продукти, ДК), білків (ОМБ) та АОЗ (за рівнем в сироватці каталази та церулоплазміну). Як в сироватці, так і в гомогенаті міокарду досліджували рівень енергетичного забезпечення (АТФ), магнію та продуктів анаеробного гліколізу (лактат, піруват). На 28 добу періоду формування КМП в сироватці крові тварин досліджували рівень маркера міокардіального пошкодження (тропонін-І).

Рівень магнію (ммоль/л) в сироватці крові та гомогенаті міокарду визначали за допомогою набору реактивів виробництва ТОВ «СІМКО» (Україна).

Оцінку стану ПОБ проводили шляхом визначення ОМБ (ум. од.) сироватки крові та гомогенату міокарду на основі принципу взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідрозоном (2,4-ДФГ) з утворенням похідних 2,4-динітрофенілгідрозону з використанням 20,0 % розчину трихлороцтової кислоти [28].

Оцінку стану ПОЛ проводили за вивченням рівня ТБК-активних продуктів (нмоль/мл) та ДК (ум. од.). Рівень ТБК-активних продуктів визначали за методикою Коробейникової Е.Н. (1989) з використанням тесту із тіобарбітуровою кислотою [56]. Рівень ДК визначали шляхом поглинання гептанових та ізопропанольних екстрактів [25].

Стан АОЗ організму оцінювали за активністю ферментів-інгібіторів ліпідної пероксидації – каталази (мгН₂O₂/мл) (за Бахом А. Н., Зубковою С.) та ЦП (ум. од.) сироватки крові за Бабенком Г. О. (1962).

Рівень лактату (ммоль/л) визначали методом реакції з параоксидифенілом [66]; пірувату (мкмоль/л) – колориметричним методом [101].

Рівень неорганічного фосфору в досліджуваних матеріалах визначали по методиці Фиске-Субарроу за допомогою набору реактивів виробництва ТОВ «СІМКО» (Україна). Розрахунок АТФ (мкмоль/1 г білка) у тканинах проводили згідно з рекомендаціями Т. Л. Алейникова.

Визначення концентрації тропоніну-І (нг/мл) в плазмі крові тварин проводили за допомогою імунохемілюмінесцентного аналізатора Immulite 2000 з використанням реагентів Access AccuTnI Reagent Pack (США).

2.3.2. Цитоморфологічні методи експериментального етапу дослідження

Електронна мікроскопія. Шматочки серцевої тканини розміром 1×1×1 мм фіксували в 2,5 % розчині глютаральдегіду на 0,1 М фосфатному буфері з pH 7,4 протягом 1 години. Потім матеріал відмивали від фіксатора 0,1 М фосфатним буфером (pH-7,4). Дофіксацію проводили в 1 % розчині чотириокису осмію з наступною дегідратацією в етиловому спирті зростаючих

концентрацій (30° , 50° , 70° , 80° , 96° , 100°) по 10 хвилин з триазовою заміною в кожній порції. На етапі дегідратації в 70° спирті проводили контрастування тканинних блоків у 2 % розчині ураніл-ацетату.

Після завершення дегідратації тканинні блоки послідовно просочувались в трьох змінах суміші Epon-Araldit (по 1 год. в кожній). Після цього матеріал поміщали в желатинові капсули і заливали смолою з наступною полімеризацією при температурі $+56^\circ\text{C}$ протягом 1 доби.

Зрізи товщиною 20-50 нм отримані на ультрамікротомі «Tesla BS-490», монтували на мідні бленди, з діаметром отвору до 1 мм і контрастували 2 % розчином ураніл-ацетату на 70°C спирті та сумішшю Рейнольдса [108, 109].

Вивчення матеріалу проводили на електронному мікроскопі «ПЭМ-125К» при прискорюючій напрузі 75 кВ з наступним фотографуванням при збільшеннях від 2000 до 40000 разів.

Експериментальне моделювання та медикаментозну корекцію АКМП на щурах проводили на кафедрі патологічної фізіології ДВНЗ «ІФНМУ» (зав. кафедри – д.мед.н., професор Л. М. Заяць).

Визначення показників ПОБ, ПОЛ та АОЗ, рівня АТФ, пірувату, лактату, магнію проводили на базі лабораторії кафедри біологічної та медичної хімії ім. академіка Г. О. Бабенка ДВНЗ «ІФНМУ» (зав. кафедри – д.б.н., професор Г. М. Ерстенюк).

Визначення рівня тропонін-І проводили на базі сертифікованої медичної лабораторії «Пріма МЕД».

Електронномікроскопічне дослідження ультраструктури міокарду щурів проводили на кафедрі анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії ДВНЗ «ІФНМУ» (зав. кафедри – д.мед.н., професор Ю. І. Попович).

2.4. Статистичні методи обробки результатів дослідження

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). Середні величини подані у вигляді ($M \pm m$), де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього. При порівнянні середніх значень використовували критерій Стьюдента. Результати вважали статистично достовірними при значеннях $p < 0,05$.

Результати дослідження підлягали комп'ютерній математично-статистичній обробці згідно методики П. Л. Свердана [96] з використанням методів порівняння двох часток та порівняння дії двох препаратів, проводили кореляційний аналіз. Враховуючи малу кількість вибірки піддослідних тварин, що відбиралась при кожному заборі дослідження, в рамках експериментального етапу нами було проведено статистичний аналіз отриманих результатів за допомогою дисперсійного аналізу (порівняння вибікових факторіальної і випадкової дисперсій).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТРАЦИКЛІНОВИХ КАРДІОМІОПАТІЙ У ДІТЕЙ

3.1. Ранні клінічні прояви антраціклінових кардіоміопатій у дітей із гострою лімфобластною лейкемією

У зв'язку з тим, що у більшості дітей із ГЛЛ ще до призначення протокольної хіміотерапії були наявні симптоми ураження ССС, найчастіше зумовлені проявами основного захворювання, клінічна верифікація симптоматики кардіотоксичного впливу антраціклінових антибіотиків вимагала уточнення та розробки критеріїв її ранньої діагностики. З цією метою проводили передпротокольне дослідження стану ССС та обстеження пацієнтів із ГЛЛ в кінці першої фази I протоколу (30 доба), що дозволило сформувати групу дітей із АКМП.

Встановлено, що у більшості хворих під впливом хіміотерапії виникала поліморфність симптомів ураження ССС, які, в основному, вкладалися в клініку кардіального, астеновегетативного, цереброастенічного синдромів та синдрому серцевої недостатності. При цьому виявлено, що кардіотоксичність антраціклінів на загал проявлялась вже після першого введення цитостатика.

Провідним у дітей з ГЛЛ був кардіальний синдром. При передпротокольному дослідженні скарги на біль в ділянці серця подавали 4,3 % обстежених, проти 51,4 % пацієнтів в кінці першої фази I протоколу ($p<0,001$) (табл. 3.1). Біль в ділянці серця найчастіше був колючого, іноді стискаючого характеру, з переважною локалізацією в прекардіальній зоні та за грудиною. Тривалість болю була варіабельною і складала від кількох хвилин до годин, і навіть діб. Інтенсивність болю, як правило, була помірною. Досить часто еквівалентом кардіалгій було відчуття дискомфорту в ділянці серця.

У більшості хворих із ГЛЛ виявляли аритмічний синдром, який найчастіше проявляється відчуттям серцебиття та перебоями в роботі серця. Суб'єктивні

Таблиця 3.1

Клінічна симптоматика ураження серцево-судинної системи у дітей із гострою лейкемією під впливом І етапу протокольної хіміотерапії

Синдроми та симптоми	1 візит ¹ (n=70)	1 фаза І П ² (n=70)	p ₁₋₂
Кардіальний синдром			
Кардіалгії	3 (4,3)	36 (51,4)	<0,001
Серцебиття	2 (2,9)	36 (51,4)	<0,001
Аритмія	2 (2,9)	36 (51,4)	<0,001
Тахікардія	14 (20,0)	44 (62,9)	<0,001
Брадикардія	2 (2,9)	5 (7,1)	<0,05
Кардіомегалія	2 (2,9)	40 (57,1)	<0,001
Ослаблення серцевих тонів	3 (4,3)	44 (62,9)	<0,001
Систолічний шум	3 (4,3)	33 (47,1)	<0,001
Синдром СН			
Задишка (ФН)	3 (4,3)	22 (31,4)	<0,001
Акроціаноз	1 (1,4)	28 (40,0)	<0,001
Пастозність н/к	1 (1,4)	2 (2,9)	<0,05
Набряки н/к	1 (1,4)	8 (11,4)	<0,05
Ослаблення пульсу	3 (4,3)	46 (65,7)	<0,001
Гепатомегалія	34 (48,6)	37 (52,9)	<0,05
Цереброастенічний синдром			
Потемніння в очах	2 (2,9)	33 (47,1)	<0,001
Головний біль	12 (17,2)	42 (60,0)	<0,001
Головокружіння	8 (11,4)	38 (54,3)	<0,001
Синкопальні стани	3 (4,3)	8 (11,4)	<0,05
Астеновегетативний синдром			
Підвищення АТ	2 (2,9)	22 (31,4)	<0,001
Зниження АТ	29 (41,5)	17 (24,3)	<0,05
Відчуття нестачі повітря	3 (4,3)	35 (50,0)	<0,001
Вегетативні кризи	2 (2,9)	29 (41,4)	<0,001
Покашлювання	-	2 (2,9)	-
Порушення сну	14 (20,0)	38 (54,3)	<0,001
Дратівливість	8 (11,4)	33 (47,1)	<0,001
Зниж. толерантність до ФН	23 (32,9)	36 (51,4)	<0,05
Підвищена втомлюваність	35 (50,0)	46 (65,7)	<0,01
Загальна слабкість	41 (58,6)	47 (67,1)	<0,05

Примітки:

- Всі дані подано у абсолютних цифрах, в дужках подано відсоток осіб із вказаною скарою до загальної кількості пацієнтів у групі.
- p – вірогідність частоти скарг при першому візиті хворого (1) та після першої фази первого протоколу хіміотерапії (2).

відчуття посиленого або почащеного серцебиття в кінці першої фази I протоколу мали місце у 51,4 % дітей, проти 2,9 % обстежених на передпротокольному етапі ($p<0,001$). Відчуття серцебиття виникало найчастіше у відповідь на різноманітні подразники: фізичне чи психоемоційне навантаження, хвилювання, переміщення із горизонтального у вертикальне положення. На відчуття перебойів в роботі серця в кінці першої фази I протоколу скарги подавали більше половини пацієнтів із гострою лімфобластною лейкемією, проти 2,9 % при їх першому зверненні ($p<0,001$). Найчастіше відчуття перебойів в роботі серця виникало в спокої, часто під час проведення інфузійної хіміотерапії, супроводжувалося відчуттям дискомфорту в прекардіальній зоні, психоемоційним дисбалансом, головокружінням та страхом смерті.

Проведення першої фази I протоколу у дітей із ГЛЛ супроводжувалось зростанням частоти виявлення синусової тахікардії втрічі ($p<0,001$). Слід відмітити, що у 7,1 % дітей після першої фази I протоколу було зареєстровано синусову брадикардію ($p<0,05$).

В кінці першої фази I протоколу третина пацієнтів із ГЛЛ скаржилася на задишку при фізичному навантаженні ($p<0,001$), у 40,0 % та 65,7 % дітей на цьому етапі дослідження спостерігали наявність акроціанозу та ослаблення периферичного пульсу, відповідно ($p<0,001$); у 57,1 %, 62,9 % та 47,1 % обстежених встановлено розширення меж відносної серцевої тупості вліво, ослаблення серцевих тонів та систолічний шум на верхівці, відповідно ($p<0,001$).

У пацієнтів із ГЛЛ в кінці першої фази I протоколу відмічали прояви цереброастенічного синдрому. Так, скарги на потемніння в очах, головний біль та головокружіння подавали більше половини обстежених, відповідно, проти 2,9 %, 17,2 % та 11,4 % дітей при першому візиті, відповідно ($p<0,001$). Слід відмітити, що у 11,4 % пацієнтів із ГЛЛ протягом першої фази I протоколу виникали синкопальні стани ($p<0,05$).

Доволі типовим для пацієнтів із ГЛЛ, що отримували протокольну хіміотерапію, виявилося коливання артеріального тиску. Зокрема, після першої фази I протоколу у 31,4 % пацієнтів реєстрували підвищений артеріальний тиск ($p<0,001$), а у 24,3 % – понижений ($p<0,05$).

У значній частки пацієнтів із ГЛЛ відмічали прояви астеновегетативного синдрому, що найчастіше проявлявся відчуттям нестачі повітря та вегетативними кризами (пароксизмами) та із чіткою тенденцією до зростання під впливом ПХТ ($p<0,001$). Як правило, пароксизми провокувались емоційним перенапруженням та характеризувались підвищеною пітливістю, гіпотермією, мігреноподібним головним болем, браді- чи тахікардією, переймоподібним болем в животі тощо.

Серед проявів астеновегетативного синдрому у дітей із ГЛЛ досить часто зустрічалася підвищена втомлюваність та зниження працездатності. Вказані скарги в кінці першої фази I протоколу мали місце у 65,7 % та 67,1 % обстежених, відповідно ($p<0,05$). Встановлено, що у 54,3 % обстежених після I протоколу був порушений сон ($p<0,001$). Порушення сну найчастіше проявлялися безсонням, інверсією формули сну, труднощами із засинанням. Крім того, відмічено, що у пацієнтів із ГЛЛ мали місце скарги на підвищену дратівливість та зниження толерантності до фізичного навантаження, що були вірогідно частіше вираженими в кінці першої фази I протоколу і зустрічались у 47,1 % та 51,4 % обстежених, проти 11,4 % та 32,9 % – при першому візиті, відповідно ($p<0,05$).

Таким чином, проведення первого етапу ПХТ, що включала антрациклінові антибіотики, у частини пацієнтів із гострою лімфобластною лейкемією супроводжувалося розвитком клінічних симптомів ураження серцево-судинної системи. Найбільш маніфестними із них були: тахікардія, ослаблення серцевих тонів та периферичного пульсу, підвищена втомлюваність та загальна слабкість, виявлення яких у пацієнтів із ГЛЛ уособлено чи у поєднанні дозволяє клінічно припустити розвиток антрациклінової кардіоміопатії.

3.2. Зміни функціональної активності міокарду у дітей із гострою лейкемією на фоні поліхіміотерапії

Аналіз даних ЕКГ у пацієнтів із ГЛЛ під час первого етапу ПХТ показав, що однією із домінуючих ЕКГ-змін у обстежених була синусова тахікардія. Вона реєструвалась у 20,0 % обстежених вже при першому візиті та зростала до 62,9 % ($p<0,001$) в кінці першої фази I протоколу (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

ЕКГ-зміни у дітей з гострою лейкемією під впливом поліхіміотерапії

ЕКГ-симптоматика	1 візит ¹ (n=70)	1 фаза I П ² (n=70)	p ₁₋₂
ЧСС, уд/хв (M±m)	95,3±1,2	132,6±1,5	<0,001
Синусова тахікардія	14 (20,0)	44 (62,9)	<0,001
Синусова брадикардія	-	4 (5,7)	-
Дисфункція СВ	-	18 (25,7)	-
Міграція водія ритму	-	35 (50,0)	-
Екстрасистоли SV	-	3 (4,3)	-
НБПНПГ	7 (10,0)	36 (51,4)	<0,001
Сповільн. аV-проводінності	3 (4,3)	32 (45,7)	<0,001
aV-блокада II ст.	-	9 (12,9)	-
Варіабельність зубця Р	1 (1,4)	42 (60,0)	<0,001
↓ амплітуди зубця Р	2 (2,3)	39 (55,7)	<0,001
Вкорочення інтервалу PQ	4 (5,7)	43 (61,4)	<0,001
Пролонгація інтервалу PQ	1 (1,4)	10 (14,3)	<0,05
↓ вольтаж зубця R	-	30 (42,9)	-
↓ вольтаж комплексу QRS	-	12 (17,1)	-
Вкорочення інтервалу QT	-	2 (2,3)	-
Пролонгація інтервалу QT	2 (2,3)	19 (27,1)	<0,01
Депресія сегменту ST	1 (1,4)	22 (31,4)	<0,001
Низькоамплітудні зубці Т	1 (1,4)	32 (45,7)	<0,001
Високоамплітудні зубці Т	-	11 (15,7)	-
Виражений зубець U	-	20 (28,6)	-
↓ вольтаж зубця Т	-	36 (51,4)	-
Порушення реполяризації	18 (25,7)	47 (67,1)	<0,01

Примітки:

1. Всі дані подано у абсолютних цифрах, в дужках подано відсоток осіб із вказаною ознакою до загальної кількості пацієнтів у групі.
2. p – вірогідність частоти ЕКГ-змін при першому візиті (1) та після першої фази первого протоколу хіміотерапії (2).

Встановлено, що частіше у пацієнтів із ГЛЛ під впливом протокольної хіміотерапії розвивалися порушення автоматизму у вигляді дисфункції синусового вузла та міграції водія ритму. Так, в кінці I протоколу вказані ЕКГ-ознаки мали місце у 25,7 % та у 50,0 % обстежених, відповідно, тоді як при першому візиті не зустрічались у жодного з пацієнтів.

Поліхіміотерапія впливала також на серцеву провідність. Так, у 51,4 %, 45,7 % та 12,9 % обстежених в кінці першої фази I протоколу мали місце НБПНПГ, сповільнення аV – провідності та аV – блокада II ступеня (Мобітц 1) ($p<0,001$). Доволі часто мало місце вкорочення інтервалу PQ та подовження інтервалу QT, частота виявлення яких зросла під впливом I етапу ПХТ більше ніж в 10 раз ($p<0,001$).

Проведення хіміотерапії у дітей із ГЛЛ доволі часто супроводжувалося зміною функціональної активності міокарду, що проявлялося депресією сегменту ST. Вказана ЕКГ-ознака в кінці I фази I протоколу зустрічалась у 31,4 % пацієнтів ($p<0,001$).

У більшості дітей, які знаходились на ПХТ, спостерігали зниження вольтажу комплексу QRS та варіабельність змін зубця Т (низькі, сплющені). В кінці першої фази I протоколу остання ЕКГ-ознака мала місце у 45,7 % пацієнтів ($p<0,001$). Типовою ЕКГ-ознакою для дітей із ГЛЛ було порушення процесів реполяризації, яке реєструвалось у 67,1 % обстежених, проти 25,7 % на допротокольному етапі обстеження ($p<0,001$).

Отримані дані вказують на те, що у дітей із ГЛЛ на фоні протокольної хіміотерапії ураження ССС проявляється порушеннями більшості функцій міокарду, що виникають досить рано і у більшості пацієнтів мають місце вже в кінці першої фази I протоколу. Найчастіше вони проявляються у вигляді синусової тахікардії, зміни тривалості інтервалів PQ та QT, депресії сегменту ST, варіабельних змін зубця Т та ін. Така ЕКГ-симптоматика свідчить про дестабілізацію процесів реполяризації-деполяризації міокарду, його ішемію, електролітний дисбаланс тощо. Рання (до 30 доби) поява вказаних ЕКГ-змін

під впливом поліхіміотерапії дає підстави вважати їх ранніми критеріями антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лімфобластною лейкемією.

Аналіз даних ЕхоКГ-обстеження показав зростання об'ємних параметрів ЛШ, що проявлялося вірогідним збільшенням параметрів КДІ ($\text{мл}/\text{м}^2$) у дітей із ГЛЛ вже в кінці першої фази I протоколу, щодо таких до початку протокольної хіміотерапії ($p<0,001$) та у групі контролю ($p_N<0,001$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Особливості ЕхоКГ – параметрів у дітей із гострою лейкемією під впливом I етапу поліхіміотерапії ($\text{M}\pm\text{m}$)

Показники	Здорові ¹ (n=20)	1 візит ² (n=70)	1 фаза I П ³ (n=70)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
КДІ ЛШ, $\text{мл}/\text{м}^2$	$56,3\pm2,7$	$59,3\pm2,9$	$82,2\pm3,9$	-	$<0,001$	$<0,001$
УО ЛШ, мл	$36,9 \pm 2,8$	$34,5\pm2,2$	$28,2\pm2,2$	-	$<0,05$	$<0,05$
ФВ ЛШ, %	$68,5 \pm 3,1$	$66,0\pm3,2$	$50,3\pm2,9$	-	$<0,001$	$<0,001$
ІММ ЛШ, $\text{г}/\text{м}^2$	$46,2 \pm 2,4$	$47,1\pm2,1$	$68,6\pm3,1$	-	$<0,001$	$<0,001$

Примітка.

p – вірогідність різниці ЕхоКГ – параметрів у здорових (1) та дітей із гострою лейкемією при першому візиті (2) та після першої фази первого протоколу поліхіміотерапії (3).

Аналізуючи показники ФВ ЛШ (%) у дітей із ГЛЛ, було встановлено вірогідне зниження скоротливої спроможності ЛШ вже після першої фази I протоколу у порівнянні із даними при першому візиті ($p<0,001$) та у здорових ($p_N<0,001$).

Виявлено, що показник УО ЛШ (мл) у дітей із лейкемією в кінці першої фази I протоколу був вірогідно нижчим, ніж у даній групі при першому візиті пацієнтів ($p<0,05$) та у групі контролю ($p_N<0,05$). Встановлені зміни УО ЛШ зумовлені значним зростанням показників кінцево- діастолічного об'єму ЛШ та зниженням глобальної скоротливості ЛШ.

Відмічено, що показник ІММ ЛШ ($\text{г}/\text{м}^2$) у дітей із ГЛЛ на протокольній хіміотерапії був вірогідно вищим, ніж у даної групи обстежених до початку поліхіміотерапії ($p<0,001$) та у групі контролю ($p_N<0,001$).

Таким чином, у дітей з ГЛЛ на фоні протокольної хіміотерапії вже в кінці першої фази I протоколу чітко прослідовується негативний вплив антрациклінових антибіотиків на міокард лівого шлуночка, що проявляється прогресуючим збільшенням його об'ємних (КДІ ЛШ) та морфометричних параметрів (ІММ ЛШ), систолічною дисфункцією лівого шлуночка (зниження ФВ та УО ЛШ), що є морфо-функціональним проявом альтерації міокарду та передумовою для розвитку надалі серцевої недостатності.

3.3. Особливості метаболічних порушень у дітей із гострою лімфобластною лейкемією під впливом протокольної хіміотерапії

У дітей із ГЛЛ на фоні поліхіміотерапії виявлено порушення окисно-відновних процесів у вигляді активації процесів перекисного окиснення ліпідів та зсуvin в системі антиоксидантного захисту (табл. 3.4). Встановлено, що

Таблиця 3.4

Показники перекисного окиснення ліпідів у дітей із гострою лейкемією під впливом I етапу поліхіміотерапії ($M \pm m$)

Показник	Здорові ¹ (n=20)	I візит ² (n=70)	1 фаза I П ³ (n=70)
ТБК-активні продукти, нмоль/мл	$3,61 \pm 0,03$	$3,52 \pm 0,03$	$5,5 \pm 0,1$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ДК, ум. од.	$0,95 \pm 0,06$	$1,12 \pm 0,04$	$2,87 \pm 0,04$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$

Примітка.

p – вірогідність різниці показників ПОЛ у здорових (1) та дітей із гострою лейкемією при першому візиті хворого (2) та після першої фази первого протоколу поліхіміотерапії (3).

вміст у крові кінцевих продуктів ПОЛ – ТБК-активних продуктів та ДК у дітей із гострою лейкемією в кінці першої фази І протоколу хіміотерапії у 1,6 та 2,6 рази, відповідно перевищував аналогічні показники визначені на допротокольному етапі обстеження цих пацієнтів ($p<0,001$).

Зважаючи на те, що у дітей із гострою лімфобластною лейкемією має місце надмірна активація перекисного окиснення ліпідів, вважали за потрібне оцінити стан перекисного окиснення білків. В процесі дослідження визначено високий рівень окисних модифікацій білків у пацієнтів із гострою лімфобластною лейкемією вже в кінці першої фази І протоколу у порівнянні до здорових ($p_N<0,001$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Показники перекисного окиснення білків у дітей із гострою лейкемією під впливом І етапу поліхіміотерапії ($M\pm m$)

Показник	Здорові ¹ (n=20)	I візит ² (n=70)	I фаза І П ³ (n=70)
ОМБ-356, ум. од.	0,75±0,04	1,06±0,04 $p_{1-2}<0,01$	2,12±0,01 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ОМБ-370, ум. од.	0,63±0,04	0,86±0,04	1,33±0,01 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,01$
ОМБ-430, ум. од.	0,30±0,02	0,48±0,02 $p_{1-2}<0,01$	0,65±0,02 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,05$
ОМБ-530, ум. од.	0,08±0,01	0,14±0,01 $p_{1-2}<0,05$	0,30±0,02 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,01$

Примітка.

p – вірогідність різниці показників ПОБ у здорових (1) та у дітей із гострою лейкемією при першому візиті хворого (2) та після першої фази первого протоколу поліхіміотерапії (3).

Таким чином, отримані дані вказують на те, що у пацієнтів із гострою лейкемією розвивається окисний стрес із нерегульованою окисною

модифікацією білків, накопичення яких в кінцевому результаті може призвести до втрати їхньої біологічної активності.

Активація процесів перекисного окиснення ліпідів та білків у дітей із гострою лейкемією на фоні поліхіміотерапії супроводжувалася напруженням системи антиоксидантного захисту, на що вказувало збільшення активності церулоплазміну і зменшення активності каталази в кінці першої фази I протоколу порівняно з контролем ($p_{N}<0,001$) та результатами цих показників, отриманих при першому візиті пацієнтів ($p<0,001$) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Показники антиоксидантного захисту у дітей із дітей із гострою лейкемією під впливом I етапу поліхіміотерапії ($M\pm m$)

Показник	Здорові ¹ (n=20)	I візит ² (n=70)	I фаза I П ³ (n=70)
Кatalаза, мгН ₂ O ₂ /мл	9,1±0,3	5,3±0,1 $p_{1-2}<0,001$	3,4±0,2 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ЦП, ум. од.	22,7±0,9	52,6±1,3 $p_{1-2}<0,001$	73,4±1,3 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$

Примітка.

p – вірогідність різниці показників АОЗ у здорових (1) та дітей із гострою лейкемією при першому візиті хворого (2) та після першої фази первого протоколу поліхіміотерапії (3).

Таким чином, у дітей із ГЛЛ на фоні протокольної поліхіміотерапії розвивається надмірна активація ПОЛ за рахунок нарощання первинних та вторинних продуктів окиснення, що призводить до зриву і послаблення антиоксидантних систем. Різна спрямованість змін в активності антиоксидантних ферментів, з одного боку, та накопичення метаболітів ПОЛ та ОМБ, з іншого, свідчить про розбалансування системи регуляції ліпідного та білкового метаболізмів та зрушення компенсаторно-адаптивних реакцій у дітей із гострою лейкемією вже в кінці первого етапу ПХТ.

Аналіз ГФПЗ показав, що рівень серомукоїду у обстежених із ГЛЛ в кінці першої фази І протоколу у 1,9 та 1,5 рази, відповідно, перевищував аналогічні показники, визначені у пацієнтів перед початком курсу поліхіміотерапії ($p<0,001$) та у здорових ($p_N<0,001$). Крім того, встановлено, що рівень С – реактивного протеїну після І етапу протокольної хіміотерапії у 10,5 разів перевищував такий у здорових дітей ($p_N<0,001$) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Рівень гострофазових показників у дітей із гострою лейкемією під впливом І етапу поліхіміотерапії ($M\pm m$)

Показник	Здорові ¹ (n=20)	I візит ² (n=70)	I фаза I П ³ (n=70)
СМ, ум. од.	0,14±0,01	0,16±0,01	0,3±0,1 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
СРП, мг/л	2,5±0,2	-	26,3±1,1 $p_{1-3}<0,001$

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у здорових (1) та дітей із гострою лейкемією при першому візиті хворого (2) та після першої фази першого протоколу поліхіміотерапії (3).

Таким чином, зростання рівнів ГФПЗ у дітей із гострою лейкемією на тлі клінічної симптоматики ураження ССС є свідченням альтерації міокарду із деструкцією сполучнотканинного матриксу, що є одним із патогенетичних механізмів кардіотоксичності антрациклінових антибіотиків.

Дослідження стану анаеробного гліколізу у дітей із ГЛЛ в кінці І етапу ПХТ показало різну спрямованість зміни показників рівня трикарбонових кислот. Так, у обстежених в кінці першої фази І протоколу відмічено зростання концентрації лактату та зниження пірувату порівняно із аналогічними показниками у здорових ($p_N<0,001$) (табл. 3.8).

Отримані дані вказують на те, що у дітей із ГЛЛ має місце підвищення активності анаеробного гліколізу як результат кисневої недостатності, що

Таблиця 3.8

**Показники анаеробного гліколізу та АТФ у дітей із гострою лейкемією
під впливом І етапу поліхіміотерапії ($M \pm m$)**

Показник	Здорові ¹ (n=20)	I візит ² (n=70)	I фаза I П ³ (n=70)
Лактат, ммол/л	0,39±0,02	0,26±0,02	0,9±0,1 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Піруват, мкмоль/л	50,1±0,4	48,5±0,6	32,5±1,3 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
АТФ, мкмоль/ 1 г Нв	3,4±0,1	3,32±0,03	1,71±0,02 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у здорових (1) та дітей із гострою лейкемією при першому візиті хворого (2) та після першої фази первого протоколу поліхіміотерапії (3).

призводить до утворення меншої кількості енергії, потрібної для повноцінної роботи серця. За таких умов в результаті гіпоксії міокарду метаболізм глюкози здійснюється без участі кисню (анаеробним шляхом) з наступним утворенням молочної кислоти, що ще більше може поглиблювати ішемію міокарду.

Зважаючи на переважання процесів анаеробного гліколізу у дітей із ГЛЛ під впливом ПХТ, що призводить до дефіциту енергії, вважали за необхідне визначити рівень АТФ як основного донатора енергії. Встановлено, що найнижчий рівень АТФ у дітей із гострою лейкемією був в кінці першої фази I протоколу. Так, рівень енергетичного маркера був у 1,9 та 2,0 рази менший за такий при передпротокольному обстеженні цих пацієнтів ($p<0,001$) та у групі контролю ($p_N<0,001$), відповідно.

Отримані результати вказують на те, що у дітей із АКМП переважають процеси енергоспоживання, які, з однієї сторони, пов'язані із детоксикацією і виведенням токсичних речовин з організму, а з іншої – можуть індукувати

прямий кардіотропний вплив антрациклінових антибіотиків на клітинні елементи КМЦ, в першу чергу мітохондрії.

Слід відмітити, що у дітей із ГЛЛ на фоні I етапу хіміотерапії мали місце і зміни біоелементного статусу, які також можуть бути передумовою до дестабілізації роботи серцевого м'язу. Виражений дисбаланс біоелементів чітко виявляється вже в кінці першої фази I протоколу. Особливу увагу привертає зниження рівня калію та магнію. Так, рівень останніх у 1,2 та 2,3 рази, відповідно, був нижчий за такий у здорових ($p_N < 0,001$) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

**Рівні біоелементів у дітей із гострою лейкемією під впливом
I етапу поліхіміотерапії ($M \pm m$)**

Показники	Вміст біоелементів у сироватці крові, ммоль/л			
	K^+	Na^+	Ca^{2+}	Mg^+
Здорові ¹ (n=20)	3,81±0,02	138,5±0,4	2,22±0,01	0,90±0,01
Діти з ГЛЛ (n=70):				
I візит ²	3,96±0,03	140,4±0,5	2,30±0,02	0,87±0,02
1 фаза I П ³	3,15±0,04 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	133,0±0,3 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	1,91±0,02 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	0,45±0,01 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Примітка.

p – вірогідність різниці показників вмісту біоелементів у здорових (1) та дітей із гострою лейкемією при першому візиті хворого (2) та після першої фази першого протоколу поліхіміотерапії (3).

Зміни показників біоелементного обміну у дітей із ГЛЛ під впливом кардіотоксичної терапії свідчить про порушення внутрішньо- та зовнішньоклітинного електролітного гомеостазу, що може призводити до зміни електrozбудливості кардіоміоцитів і наступного порушення електрофізіологічних характеристик ураженого міокарду.

Аналіз стану імунологічного забезпечення на фоні протокольної хіміотерапії показав зниження активності гуморальної ланки імунної системи у дітей із ГЛЛ у порівнянні із здоровими ($p_N < 0,001$) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Рівні імуноглобулінів у дітей із гострою лейкемією під впливом
І етапу поліхіміотерапії ($M \pm m$)**

Термін проведення дослідження	Ig A, г/л	Ig G, г/л	Ig M, г/л	ЦІК, ум. од.
Здорові ¹ (n=20)	1,6±0,1	11,5±0,3	1,4±0,1	11,9±0,3
Діти з ГЛЛ (n=70):				
I візит ²	1,3±0,1	10,3±0,2	1,1±0,1 $p_{1-2} < 0,01$	11,3±0,3
1 фаза I П ³	0,81±0,03 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	6,1±0,2 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	0,73±0,02 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	7,6±0,3 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у здорових (1) та дітей із гострою лейкемією при першому візиті хворого (2) та після першої фази першого протоколу поліхіміотерапії (3).

Ймовірно, недостатність гуморальної ланки імунітету є результатом вираженої ендогенної інтоксикації, зумовленої основним захворюванням та токсичним впливом АА на всі системи організму. Отримані дані вказують на відносну ареактивність імунної системи дітей із гострою лейкемією, які знаходяться на протокольній хіміотерапії.

Вагомим маркером ушкодження міокарду є зростання рівня внутрішньоклітинних ферментів. Встановлено, що застосування поліхіміотерапії у дітей із ГЛЛ супроводжувалося альтерацією КМЦ, що проявлялося підвищеннем рівня внутрішньоклітинних ферментів. Зокрема, проведення І етапу кардіотоксичної терапії АА супроводжувалося зростанням рівнів показників АсАТ, ЛДГ та КФК-МВ у дітей у порівнянні із такими при першому їх візиті ($p < 0,001$) та у групі контролю ($p_N < 0,001$) (табл. 3.11).

Таким чином, проведення протокольної хіміотерапії, в складі якої є кардіотоксичні АА, супроводжується зростанням рівня внутрішньоклітинних ферментів, що свідчить про пряме ушкодження біоліпідної мембрани КМЦ за

Таблиця 3.11

Показники маркерів міокардіального пошкодження, серцевої недостатності у дітей із гострою лейкемією під впливом

I етапу поліхіміотерапії ($M \pm m$)

Показник	Здорові ¹ (n=20)	1 візит ² (n=70)	1 фаза I П ³ (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-про- BNP, пг/мл	46,9±3,3	42,4±4,6	214,1±9,0	<0,05	<0,001	<0,001
Tn-I, нг/мл	0,011±0,001	0,010±0,001	0,201±0,001	>0,05	<0,001	<0,001

Примітка.

p – вірогідність відмінності різниці показників між здоровими (1) та дітьми із гострою лейкемією при першому візиті (2) та після першої фази первого протоколу поліхіміотерапії (3).

умов такого варіанту терапії та може стати основою для подальшого розвитку серцевої недостатності у пацієнтів із ГЛЛ.

Підтвердженням цього стала оцінка показника натрійуретичного гормону (В типу) N-кінцевого поліпептиду у пацієнтів із ГЛЛ на фоні поліхіміотерапії, що виявляла зростання його рівня в 5 разів вже після I протоколу (p<0,001).

Аналогічну тенденцію відмічено і при аналізі рівня показника тропоніну-I, який в кінці першої фази I протоколу вірогідно зрос у порівнянні із даними цього показника до початку протокольної хіміотерапії (p<0,001) та у групі контролю (p_N<0,001).

Таким чином, застосування ПХТ, до складу якої входять антрацикліни, у дітей із ГЛЛ супроводжується надмірною активацією перекисного окиснення ліпідів та білків, напруженням, а то й зривом систем антиоксидантного захисту, зростанням рівня гострофазових показників запалення на фоні енергетичного дефіциту клітин організму, вираженим біоелементним дисбалансом та зниженням активності гуморальної ланки імунної системи, а

також зростанням рівня внутрішньоклітинних ферментів та маркерів серцевої недостатності, що є метаболічною основою альтерації КМЦ та патогенетичною передумовою для розвитку серцевої недостатності.

Проведення первого етапу дослідження дозволило виділити серед усіх обстежених пацієнтів із гострою лімфобластною лейкемією групу дітей ($n=47$), у яких в кінці першої фази I протоколу було діагностовано розвиток антрациклінової кардіоміопатії. Клінічно розвиток АКМП у дітей із гострою лімфобластною лейкемією проявляється розвитком кардіального, цереброастенічного, астеновегетативного синдромів, синдрому серцевої недостатності та їх поєднанням. Ранніми ЕКГ-ознаками антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лімфобластною лейкемією, що отримують поліхімотерапію, можна вважати дестабілізацію процесів реполяризації-деполяризації міокарду, його ішемію та подовження біоелектричної систоли. До ЕхоКГ-критеріїв розвитку АКМП можна віднести систолічну дисфункцію ЛШ (зниження ФВ та УО ЛШ) та зростання морфометричних (ІММ ЛШ) та об'ємних (КДІ ЛШ) параметрів ЛШ. Встановлено, що у дітей із гострою лейкемією має місце активація процесів перекисного окиснення ліпідів та білків на фоні антиоксидантного зриву та зниження енергетичного забезпечення КМЦ. Дизелектролітні порушення та зміни рівнів трикарбонових кислот поглиблюють зміни електрофізіологічних властивостей міокарду. Встановлено, що проведення протокольної хіміотерапії, до складу якої входять АА, супроводжується активацією запальних факторів та зниженням імунологічного захисту організму. Підтвердженням альтерації міокарду у дітей із гострою лімфобластною лейкемією на фоні поліхімотерапії є зростання рівня внутрішньоклітинних ферментів, що свідчить про раннє міокардіальне пошкодження та може стати передумовою розвитку та прогресування серцевої недостатності на наступних етапах хіміотерапії. Видавалося доцільним встановити залежність між клінічною симптоматикою АКМП та кумулятивною дозою доксорубіцину.

3.4. Порівняльна оцінка клінічних особливостей антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією залежно від кумулятивної дози доксорубіцину

3.4.1. Залежність клінічних симптомів антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лімфобластною лейкемією від кумулятивної дози доксорубіцину

В результаті порівняння даних клінічного моніторингу змін ССС у дітей із АКМП, встановлено, що на частоту появи та інтенсивність клінічної симптоматики впливала загальна кумулятивна доза доксорубіцину. Так, в кінці першої фази I протоколу на кардіалгії, серцевиття та відчуття перебоїв в роботі серця скаржились майже вдвічі більше дітей II групи, ніж пацієнтів I групи ($p<0,001$). Відмічалась пряма залежність між кумулятивною дозою цитостатика та виникненням аритмій ($r=0,57$, $p<0,001$).

Слід відмітити, що в кінці першої фази I протоколу у всіх пацієнтів I групи відмічена тахікардія, тоді як у II групі – у 88,5 % обстежених ($p<0,05$).

Розширення меж відносної серцевої тупості вліво в кінці I протоколу в 1,3 рази частіше були у пацієнтів із вищою кумулятивною дозою ДР ($p<0,01$).

Встановлено, що окремі симптоми синдрому СН в кінці першої фази I протоколу також вірогідно частіше зустрічались у пацієнтів II групи. Зокрема, задишка при фізичному навантаженні, акроціаноз та набряки нижніх кінцівок мали місце у 80,8 %, 61,5 %, та 26,9 % пацієнтів II групи, проти 28,6 %, 57,1 % та 14,3 % пацієнтів I групи, відповідно ($p<0,01-0,05$). Ослаблення периферичного пульсу виявлялось у всіх пацієнтів I групи, тоді як у дітей II групи цей симптом виявлявся втрічі рідше ($p<0,001$).

Прояви цереброастенічного синдрому після першої фази I протоколу також домінували у пацієнтів із вищою кумулятивною дозою ДР. Так, потемніння в очах, головний біль та головокружіння в 1,4 рази, 1,6 рази та 1,2 рази частіше зустрічалися у обстежених II групи, відповідно ($p<0,01-0,001$) (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

**Частота виявлення клінічних симптомів у дітей із АКМП залежно
від кумулятивної дози доксорубіцину**

Синдроми та симптоми	Діти із АКМП				p ₁₋₂	p ₃₋₄	p ₂₋₄			
	І група (n=21)		ІІ група (n=26)							
	I візит ¹	I П ²	I візит ³	I П ⁴						
1	2	3	4	5	6	7	8			
Кардіальний синдром										
Кардіалгії	1 (4,8)	11 (52,4)	1 (3,8)	25 (96,2)	<0,001	<0,001	<0,001			
Серцебиття	-	16 (76,2)	2 (7,7)	23 (88,5)	-	<0,001	<0,05			
Аритмія	-	11 (52,4)	2 (7,7)	25 (96,2)	-	<0,001	<0,001			
Тахікардія	7 (33,3)	21 (100,0)	9 (34,6)	23 (88,5)	<0,001	<0,001	<0,05			
Брадикардія	-	-	1 (3,8)	3 (11,5)	-	<0,05	-			
Кардіомегалія	-	15 (71,4)	-	25 (96,2)	-	-	<0,01			
Ослаблення серцевих тонів	-	19 (90,5)	1 (3,8)	25 (96,2)	-	<0,001	<0,05			
Систолічний шум	-	15 (71,4)	2 (7,7)	21 (80,8)	-	<0,001	<0,05			
Синдром серцевої недостатності										
Задишка (ФН)	1 (4,8)	6 (28,6)	2 (7,7)	16 (80,8)	<0,01	<0,001	<0,001			
Акроціаноз	-	12 (57,1)	-	16 (61,5)	-	-	<0,05			
Пастозність н/к	-	-	-	2 (7,7)	-	-	-			
Набряки н/к	-	3 (14,3)	-	7 (26,9)	-	-	<0,05			
Ослаблення пульсу	-	21 (100,0)	-	7 (26,9)	-	-	<0,001			
Гепатомегалія	18 (85,7)	18 (85,7)	-	25 (96,2)	<0,05	-	<0,05			
Цереброастенічний синдром										
Потемніння в очах	-	14 (66,7)	3 (11,5)	25 (96,2)	-	<0,001	<0,001			
Головний біль	-	11 (52,4)	-	22 (84,6)	-	-	<0,01			

«Продовж. табл. 3.12»

1	2	3	4	5	6	7	8
Головокружіння	6 (28,6)	17 (81,0)	6 (23,1)	25 (96,2)	<0,001	<0,001	<0,001
Синкопальні стани	-	-	2 (7,7)	7 (26,9)	-	<0,05	-
Астеновегетативний синдром							
Підвищення АТ	-	2 (9,5)	1 (3,8)	20 (76,9)	-	<0,001	<0,001
Зниження АТ	18 (85,7)	15 (71,4)	11 (42,3)	2 (7,7)	<0,05	<0,001	<0,001
Відчуття нестачі повітря	-	13 (61,9)	3 (11,5)	22 (84,6)	-	<0,001	<0,05
Вегетативні кризи	1 (4,8)	11 (52,4)	-	18 (69,2)	<0,001	-	<0,05
Покашлювання	-	-	-	1 (3,8)	-	-	-
Порушення сну	6 (28,6)	18 (85,7)	8 (30,8)	20 (76,9)	<0,001	<0,001	<0,05
Дратівливість	5 (23,8)	17 (81,0)	3 (11,5)	16 (80,8)	<0,001	<0,001	<0,05
Знижена толерантність ФН	13 (61,9)	14 (66,7)	16 (61,5)	18 (69,2)	<0,05	<0,05	<0,05
Підвищена втомлюваність	15 (71,4)	11 (52,4)	20 (76,9)	25 (96,2)	<0,05	<0,01	<0,001
Загальна слабкість	16 (76,2)	21 (100,0)	25 (96,2)	26 (100,0)	<0,001	<0,05	рівні

Примітки:

1. Всі дані подано у абсолютних цифрах, в дужках подано відсоток осіб із вказаною скарою до загальної кількості пацієнтів у групі.
2. р – вірогідність частоти скарг пацієнтів I та II груп при першому візиті (1, 3) та після першої фази першого протоколу поліхімітерапії (2, 4).

При цьому, у 26,9 % дітей II групи в кінці першої фази I протоколу відмічали синкопальні стани.

Діти із ГЛЛ, що отримали вищу дозу доксорубіцину, характеризувалися склонністю до підвищення артеріального тиску ($p<0,001$), із нижчою кумулятивною дозою – до артеріальної гіпотензії ($p<0,001$).

В кінці першої фази І протоколу у 76,9 % пацієнтів II групи реєстрували підвищений артеріальний тиск, тоді як у 71,4 % обстежених I групи артеріальний тиск був знижений.

Домінування частоти появи та вираженості клінічних симптомів у пацієнтів із вищою кумулятивною дозою доксорубіцину відмічена і відносно інших проявів астеновегетативного синдрому. Так, відчуття нестачі повітря, вегетативні кризи, порушення сну, дратівливість, знижена тolerантність до фізичного навантаження та підвищена втомлюваність вірогідно частіше відмічались у обстежених II групи ($p<0,05$).

Слід відмітити, що між появою клінічних симптомів кардіального, цереброастенічного, астеновегетативного синдромів та СН встановлено кореляційний зв'язок із прямим зростанням при збільшенні тривалості застосування ($r=0,42-0,64$) та кумулятивної дози доксорубіцину ($r=0,61$).

Отже, ранніми клінічними ознаками антрациклінових кардіоміопатій є тахікардія, ослаблення серцевих тонів та периферичного пульсу, лабільність артеріального тиску, підвищена втомлюваність та загальна слабкість, що маніфестиють в кінці першої фази І протоколу із максимальною вираженістю у пацієнтів із вищою кумулятивною дозою доксорубіцину ($r=0,45-0,62$).

3.4.2. Характеристика вегетативного статусу дітей із антрацикліновою кардіоміопатією залежно від кумулятивної дози доксорубіцину

Оцінка вихідного вегетативного тонусу встановила переважання впливу симпатичної регуляції на діяльність серцево-судинної системи серед пацієнтів із АКМП вже в кінці першої фази І протоколу. Так, показник ВІК у дітей із АКМП на вказаному етапі обстеження вірогідно відрізнявся від аналогічного, визначеного у здорових склавши $(34,6\pm2,1)$ ($p_N<0,01$). Найбільшого відхилення показник вегетативного індексу Кердо досягнув у дітей I групи, при цьому він вірогідно відрізнявся від аналогічного показника, визначеного в II групі ($p<0,05$) (рис.3.1).

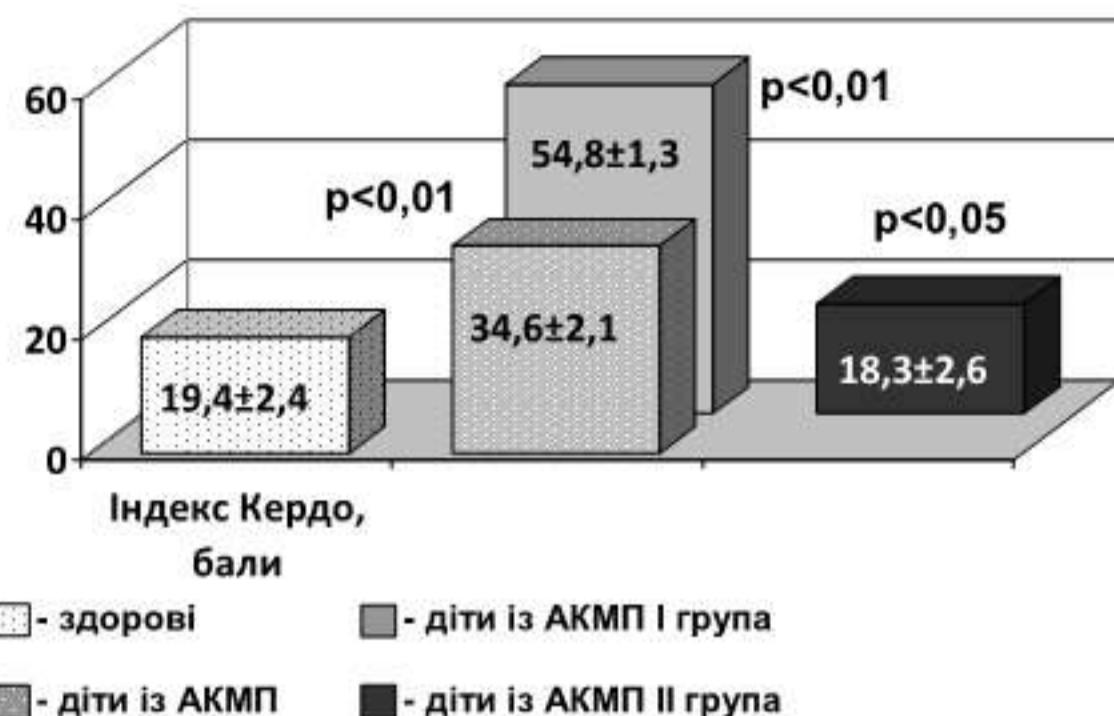


Рис. 3.1 Стан вихідного вегетативного тонусу (за індексом Кердо) у дітей із АКМП в кінці першої фази первого протоколу залежно від кумулятивної дози доксорубіцину

Аналіз рівня міжсистемних співвідношень за розрахунком коефіцієнта Хільдебранта у дітей із АКМП показав його зростання в кінці першої фази I протоколу ХТ (рис.3.2). Так, КХ у дітей із АКМП на даному етапі дослідження,

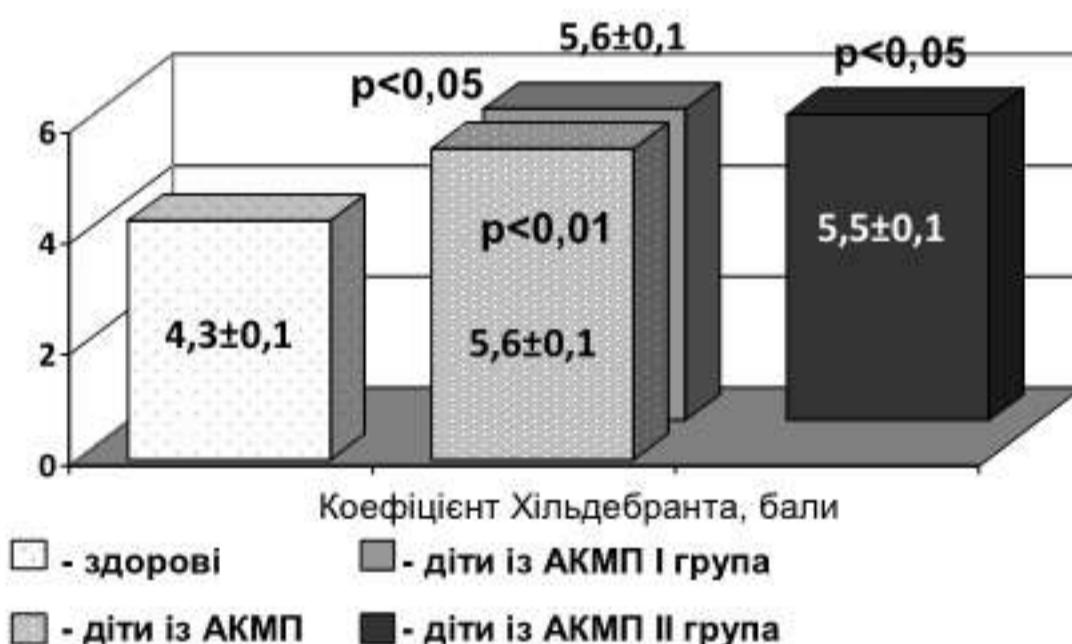


Рис. 3.2 Рівні міжсистемних співвідношень (за коефіцієнтом Хільдебранта) у дітей із АКМП в кінці першої фази первого протоколу залежно від кумулятивної дози доксорубіцину

склавши ($5,6 \pm 0,1$), вірогідно відрізнявся від аналогічного у групі контролю ($p_N < 0,05$). Слід відмітити, що у пацієнтів обох груп коефіцієнт Хільдебранта був практичному на одному рівні.

Оцінка результатів рефлекторної проби Даньїні-Ашнера у дітей із АКМП виявила знижену вегетативну реактивність у більшості пацієнтів. При цьому, парадоксальна вегетативна реактивність вірогідно частіше зустрічалась у дітей із вищою кумулятивною дозою доксорубіцину ($p < 0,05$) (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Вегетативна реактивність за результатами проби Даньїні-Ашнера у дітей із АКМП залежно від кумулятивної дози доксорубіцину

Термін проведення дослідження	Здорові ¹ (n=20)	Діти із АКМП		p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
		I група ² (n=21)	II група ³ (n=26)			
1 фаза I П:						
Нормальна	17 (85,0)	1 (4,8)	-	<0,01	-	-
Парадоксальна	2 (10,0)	19(90,5)	25 (96,2)	<0,01	<0,01	<0,05
Підвищена	1 (5,0)	1 (4,8)	1 (3,8)	-	-	-

Примітки:

1. Всі дані подано у абсолютних цифрах, в дужках подано відсоток осіб із певним типом вегетативної реактивності до всіх пацієнтів у групі.
2. p – вірогідність відмінності типів вегетативної реактивності у здорових (1) та дітей із АКМП I (2) та II (3) груп.

Таким чином, у пацієнтів із АКМП має місце синдром вегетативної дисфункції із переважанням тонусу симпатичної ланки вегетативної нервової системи та дисбаланс міжсистемних взаємодій, що маніфестує вже після першої фази I протоколу хіміотерапії. Дітям із АКМП властивою є знижена вегетативна реактивність із переважанням парадоксального типу реагування. Слід вказати, що кумулятивна доза цитостатика істотно не впливала на вираженість вегетативних змін та ступінь реагування нервової системи.

Аналізуючи вегетативний статус дітей із АКМП та їхніх здорових однолітків провели оцінку основних спектральних показників ВСР (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

**Спектральні показники ВСР у дітей із АКМП в кінці першої фази I
протоколу поліхіміотерапії (M±m)**

Показники	Положення тіла		
	горизонтальне	сидяче	горизонтальне
Здорові¹ (n=20):			
SDNN, мс	48,2±1,3	40,0±1,5	64,4±1,1
CV, %	6,1±0,1	6,6±0,2	7,8±0,1
TP, мс ²	2712,5±311,0	1722,7±135,2	4019,3±149,3
BAP, мс	223,6±4,5	193,0±6,8	255,8±4,6
LF/HF	2,4±0,3	5,2±0,3	1,2±0,1
IH	140,2±6,4	300,9±19,5	91,8±2,9
VPR	6,1±0,2	10,6±0,5	5,0±0,1
ПАРС		0,7±0,1	
1 фаза I П² (n=47):			
SDNN, мс	24,8±1,5 p ₁₋₂ <0,001	27,5±2,1 p ₁₋₂ <0,05	27,7±2,0 p ₁₋₂ <0,001
CV, %	3,6±0,2 p ₁₋₂ <0,001	4,2±0,2 p ₁₋₂ <0,001	4,5±0,2 p ₁₋₂ <0,001
TP, мс ²	818,1±103,9 p ₁₋₂ <0,01	947,9±107,9 p ₁₋₂ <0,05	1288,0±171,3 p ₁₋₂ <0,001
BAP, мс	131,3±6,8 p ₁₋₂ <0,001	132,9±7,4 p ₁₋₂ <0,001	137,7±7,7 p ₁₋₂ <0,001
LF/HF	3,3±0,2	4,8±0,2	2,7±0,1 p ₁₋₂ <0,001
IH	735,3±32,4 p ₁₋₂ <0,001	965,0±47,0 p ₁₋₂ <0,001	644,0±27,5 p ₁₋₂ <0,001
VPR	18,6±0,8 p ₁₋₂ <0,001	24,3±1,0 p ₁₋₂ <0,001	17,3±0,8 p ₁₋₂ <0,001
ПАРС		8,86±0,16 p ₁₋₂ <0,001	

Примітка.

p – вірогідність різниці спектральних показників ВСР у здорових (1) та дітей із АКМП після першої фази первого протоколу (2).

Так, у здорових сумарний показник варіабельності величин інтервалів RR (SDNN) (мс) в положенні лежачи знаходився в межах (48,2±1,3) (мс); а в положенні сидячи зменшився і становив (40,0±1,5) (мс). Щодо аналізу параметрів загальної потужності (TP) спектру ВСР у здорових, то найнижча

ТР була у сидячому положенні і становила ($1722,7 \pm 135,2$) (мс²), тоді як у горизонтальному положенні підвищилась і складала ($4019,3 \pm 149,3$) (мс²). При цьому, співвідношення низькочастотної компоненти до високочастотної (LF/HF) в положенні лежачи становило ($2,4 \pm 0,3$), тоді як при зміні положення тіла підвищувалось майже вдвічі. Встановлено, що у здорових максимальний стрес-індекс був у сидячому положенні, а при переході у горизонтальне положення повертається до нормативних значень.

Аналіз ВСР у дітей із АКМП показав різке підсилення активності центрального контуру регуляції за рахунок зниження показника SDNN вже в кінці першої фази I протоколу ($p_N < 0,05-0,001$). При цьому, у дітей II групи звищою кумулятивною дозою ДР у вихідному (горизонтальному) аналогічного показника у групі контролю ($p_N < 0,001$). Отримані результати вказують, що у дітей із ГЛЛ проведення протокольної ХТ супроводжується вираженою активацією симпатичної ланки вегетативної нервової системи.

Дослідження коефіцієнту варіації (CV, %) у дітей із АКМП показало зниження даного показника по відношенню до здорових в кінці першої фази I протоколу ($p_N < 0,001$) незалежно від положення тіла та без вираженої відмінності між показниками у пацієнтів I та II груп.

Аналізуючи сумарну потужність спектру ВСР (ТР, мс²) встановлено, що абсолютний рівень активності регуляторних систем у дітей із АКМП був знижений, про що свідчить вірогідне зменшення показника ТР у пацієнтів обох груп вже в кінці першої фази I протоколу у порівнянні із здоровими ($p_N < 0,05-0,001$).

Показник максимальної амплітуди регуляторних впливів ВНС (ВАР, мс) в кінці першої фази I протоколу був вірогідно знижений у дітей із АКМП з максимальним відхиленням від такого у здорових у пацієнтів з звищою кумулятивною дозою доксорубіцину ($p_N < 0,001$) (табл. 3.15).

Показник відношення середніх значень низькочастотних та високочастотних компонентів (LF/HF) ВСР у дітей, які знаходились на протокольній хіміотерапії, вірогідно перевищував аналогічний показник у

Таблиця 3.15

Показники ВСР у дітей із АКМП залежно від кумулятивної дози доксорубіцину ($M \pm m$)

Показники	Положення тіла	I група (n=21)	II група (n=26)	Здорові ³ (n=20)
		1 фаза I П ¹	1 фаза I П ²	
1	2	3	4	5
SDNN, мс	Гориз.	20,1±1,1 p ₁₋₃ <0,001	18,3±0,9 p ₂₋₃ <0,001	48,2±1,3
	Сидяч.	17,1±0,9 p ₁₋₃ <0,001	23,4±1,2 p ₂₋₃ <0,001	40,0±1,5
	Гориз.	21,3±0,9 p ₁₋₃ <0,001	16,3±0,3 p ₂₋₃ <0,001	64,4±1,1
CV, %	Гориз.	3,7±0,2 p ₁₋₃ <0,001	2,6±0,1 p ₂₋₃ <0,001	6,1±0,1
	Сидяч.	3,3±0,2 p ₁₋₃ <0,001	3,1±0,2 p ₂₋₃ <0,001	6,6±0,2
	Гориз.	4,1±0,2 p ₁₋₃ <0,001	3,5±0,2 p ₂₋₃ <0,001	7,8±0,1
TP, мс ²	Гориз.	346,6±34,3 p ₁₋₃ <0,05	417,8±63,6 p ₂₋₃ <0,01	2712,5±311,0
	Сидяч.	259,3±22,4 p ₁₋₃ <0,001	784,0±132,6 p ₂₋₃ <0,05	1722,7±135,2
	Гориз.	361,2±35,5 p ₁₋₃ <0,001	631,2±91,7 p ₄₋₇ <0,001	4019,3±149,3
BAP, мс	Гориз.	104,1±4,2 p ₁₋₃ <0,001	87,2±3,9 p ₂₋₃ <0,001	223,6±4,5
	Сидяч.	91,2±3,8 p ₁₋₃ <0,001	113,3±8,8 p ₄₋₇ <0,01	193,0±6,8
	Гориз.	99,7±4,2 p ₁₋₃ <0,001	96,5±3,9 p ₂₋₃ <0,001	255,8±4,6
LF/HF	Гориз.	4,6±0,4	2,5±0,2 p ₂₋₃ <0,05	2,4±0,3
	Сидяч.	5,0±0,4	4,9±0,3	5,2±0,3
	Гориз.	3,3±0,3 p ₁₋₃ <0,001	2,1±0,2 p ₄₋₇ <0,05	1,2±0,1
IH	Гориз.	695,7±35,7 p ₁₋₃ <0,001	962,3±51,4 p ₂₋₃ <0,001	140,2±6,4
	Сидяч.	1072,8±62,1 p ₁₋₃ <0,001	1125,5±82,4 p ₂₋₃ <0,001	300,9±19,5
	Гориз.	828,7±40,3 p ₁₋₃ <0,001	613,5±35,9 p ₂₋₃ <0,001	91,8±2,9

«Продовж. табл. 3.15»

1	2	3	4	5
ВПР	Гориз.	$19,7 \pm 0,8$ $p_{1-3} < 0,001$	$23,4 \pm 1,3$ $p_{2-3} < 0,001$	$6,1 \pm 0,2$
	Сидяч.	$26,7 \pm 1,7$ $p_{1-3} < 0,001$	$30,0 \pm 1,5$ $p_{2-3} < 0,001$	$10,6 \pm 0,5$
	Гориз.	$23,8 \pm 1,1$ $p_{1-3} < 0,001$	$19,0 \pm 1,1$ $p_{2-3} < 0,001$	$5,0 \pm 0,1$
ПАРС		$9,0 \pm 0,2$ $p_{1-3} < 0,001$	$9,0 \pm 0,3$ $p_{2-3} < 0,001$	$0,7 \pm 0,1$

Примітка.

p – вірогідність різниці показників ВСР у здорових (3) та дітей із АКМП I та II груп після першої фази первого протоколу поліхіміотерапії (1, 2).

здорових вже після первого протоколу ХТ ($p_N < 0,001$). При цьому, у дітей I групи показник LF/HF був найвищим, що вказує на переважання у них впливу симпатичної ланки вегетативної нервової системи.

У пацієнтів із АКМП визначено чітке напруження регуляторних систем організму, про що свідчить вірогідне зростання ІН Баєвського вже після першої фази I протоколу ($p_N < 0,001$). Максимального вираження показник ІН досягнув у пацієнтів II групи з вищою кумулятивною дозою доксорубіцину.

У дітей обох обстежуваних груп із АКМП встановлено високий показник активності регуляторних систем (ПАРС) та вегетативного показника ритму (ВПР), що відрізнялися від таких у здорових ($p_N < 0,001$). Отримані дані свідчать про зрив адаптаційних реакцій, виснаження регуляторних систем організму у дітей із АКМП. Встановлено кореляційний зв'язок середньої сили між проявами вегетативного дисбалансу та кумулятивною дозою антрациклінових антибіотиків ($r=0,62$) і тривалістю їх застосування ($r=0,48$).

Таким чином, проведений аналіз особливостей вегетативного статусу у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією показав дозозалежну централізацію регуляторних механізмів та підвищення симпатичної активності вегетативної нервової системи, постійне напруження якої може призводити до перенапруження, а в подальшому й до виснаження регуляторних систем.

3.4.3. Залежність функціональної активності міокарду у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією від кумулятивної дози доксорубіцину

Аналіз даних ЕКГ у пацієнтів із антрацикліновою кардіоміопатією залежно від кумулятивної дози доксорубіцину показав, що однією із домінуючих ЕКГ-змін у обстежених була синусова тахікардія. Встановлено, що вказана ЕКГ-ознака після першої фази I протоколу мала місце у всіх пацієнтів I групи та у 88,5 % II групи ($p<0,001$). Слід відмітити, що синусова брадикардія в кінці першої фази I протоколу була характерною тільки для пацієнтів із антрацикліновою кардіоміопатією II групи.

Також відмічено, що в кінці першої фази I протоколу дисфункція синусового вузла (СВ), МВР, НБПНПГ, сповільнення аV-проводності та аV-блокада II ступеня вірогідно частіше зустрічались у пацієнтів із вищою кумулятивною дозою ДР ($p<0,05-0,001$).

Встановлено, що вкорочення інтервалу PQ після першої фази I протоколу зустрічались в 1,4 рази, а симптом подовженого інтервалу QT – в 1,1 рази частіше у дітей I групи ($p<0,05$).

Депресія сегменту ST в кінці I фази I протоколу мала місце у 57,7 % обстежених II групи (вища кумулятивна доза доксорубіцину) та 14,3 % – I групи (нижча кумулятивна доза цитостатика) ($p<0,001$) (табл. 3.16). Встановлено кореляційний зв'язок середньої сили між зміною функціональної активності міокарду (його ішемія) та кумулятивною дозою антрациклінових антибіотиків ($r=0,62$).

Таким чином, аналіз отриманих результатів ЕКГ-обстеження пацієнтів із антрацикліновою кардіоміопатією дозволяє стверджувати, що зміни функціональної активності міокарду значно переважають у дітей, які отримали вищу кумулятивну дозу доксорубіцину. Це стає підтвердженням того, що із зростанням дози цитостатика підвищується ризик ранніх та відстрочених кардіальних ускладнень антрациклінової терапії, в тому числі серцевої недостатності.

Таблиця 3.16

ЕКГ- зміни у дітей із АКМП залежно від кумулятивної дози доксорубіцину

ЕКГ-симптоми	Діти із АКМП				p_{1-2}	p_{3-4}	p_{2-4}			
	І група (n=21)		ІІ група(n=26)							
	I візит ¹	I фаза I П ²	I візит ³	I фаза I П ⁴						
ЧСС, уд/хв (M±m)	107,9± 1,4	141,1± 3,0	102,2± 1,2	122,9± 1,1	<0,001	<0,001	<0,001			
Синусова тахікардія	5 (23,8)	21 (100,0)	8 (30,8)	23 (88,5)	<0,001	<0,001	<0,05			
Синусова брадикардія	-	-	1 (3,8)	2 (7,7)	-	<0,05	-			
Дисфункція СВ	-	7(33,3)	-	10(38,5)	-	-	-			
МВР	-	16(76,2)	-	18(69,2)	-	-	-			
Екстасист. SV	-	-	-	1 (3,8)	-	-	-			
НБПНПГ	3 (14,3)	18 (85,7)	5 (19,2)	21 (80,8)	<0,001	<0,001	<0,05			
Спово́льнення аV-проводінності	3 (14,3)	13 (14,3)	-	14 (53,8)	<0,05	-	<0,001			
aV-блокада Пст.	-	2 (9,5)	-	7 (26,9)	-	-	-			
Варіабельність Р	-	20(95,2)	-	20(76,9)	-	-	-			
↓ амплітуди Р	-	17(81,0)	2(7,7)	20(76,9)	-	-	-			
Вкорочення PQ	2(9,5)	20(95,2)	2(7,7)	18(69,2)	<0,001	<0,001	<0,001			
Пролонгація PQ	1(4,8)	1 (4,8)	-	8 (30,8)	Рівні	-	<0,001			
↓ вольтаж R	-	11(52,4)	-	17(65,4)	-	-	<0,05			
↓ вольтаж QRS	-	12(57,2)	-	18(69,2)	-	-	<0,05			
Вкорочення QT	-	1 (4,8)	-	1 (3,8)	-	-	<0,05			
Пролонгація QT	1(4,8)	19(90,5)	1(3,8)	21(80,8)	<0,001	<0,001	<0,05			
Депресія сегм. ST	-	3 (14,3)	-	15(57,7)	-	-	<0,001			
Низькоампліт.Т	1(4,8)	15(71,4)	-	18(96,2)	<0,001	-	<0,001			
Високоампліт.Т	-	5 (23,8)	-	3 (11,5)	-	-	<0,05			
Виражений U	-	7 (33,3)	-	11(42,3)	-	-	<0,05			
↓ вольт. зубця Т	-	15(71,4)	-	19(73,1)	-	-	<0,05			
Порушення реполяризації	9 (42,9)	21 (100,0)	6 (23,1)	24 (92,3)	<0,001	<0,001	<0,05			

Примітки:

- Всі дані подано у абсолютних цифрах, в дужках подано відсоток осіб із вказаною ознакою до загальної кількості пацієнтів у групі.
- p – вірогідність відмінності між показниками пацієнтів І та ІІ груп при першому візиті (1, 3) та після першої фази первого протоколу ПХТ (2, 4).

Аналіз змін основних показників серцевої діяльності у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією за даними ЕхоКГ показав їх певну залежність від кумулятивної дози доксорубіцину.

Слід відмітити, що показники кінцево-діастолічний індекс лівого шлуночка та індекс маси міокарду лівого шлуночка у пацієнтів із антрацикліновою кардіоміопатією обох груп в кінці першої фази I протоколу були вірогідно вищими від аналогічного показника у здорових ($p_{N}<0,001$). При цьому, у обстежених II групи вказані показники вірогідно перевищували такий у дітей I групи ($p<0,05$).

При цьому, показники ударного об'єму ЛШ та ФВ ЛШ шлуночка у пацієнтів із АКМП із різною кумулятивною дозою доксорубіцину вірогідно не відрізнялися (табл. 3.17).

Отже, проведення даного етапу дослідження дозволяє стверджувати, що у пацієнтів із антрацикліновою кардіоміопатією незалежно від кумулятивної дози антрациклінових антибіотиків розвиваються виражені міокардіальні порушення. ЕхоКГ-зміни у дітей із діагностованою АКМП стосуються зниження скоротливої здатності лівого шлуночка та зростання його морфометричних параметрів, ймовірно за рахунок розвитку запальних змін із переважанням набрякового компоненту в кардіоміоцитах та є проявом початкового ремоделювання міокарду та підгрунтям до розвитку серцевої недостатності. Проте, слід відмітити, що такі показники, як КДІ ЛШ та ІММ ЛШ все ж таки були вірогідно вищими у пацієнтів II групи ізвищою кумулятивною дозою доксорубіцину.

3.4.4. Залежність біохімічних показників у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією від кумулятивної дози доксорубіцину

При порівнянні рівня показників продуктів ПОЛ в кінці першої фази I протоколу хіміотерапії встановлено, що найвищий їх рівень був

Таблиця 3.17

Особливості ЕхоКГ – параметрів у дітей із АКМП залежно від кумулятивної дози доксорубіцину ($M \pm m$)

Показники	Здорові ¹ (n=20)	Діти із АКМП (n=47)				p ₁₋₃	p ₁₋₅	p ₂₋₃	p ₄₋₅	p ₃₋₅					
		І група (n=21)		ІІ група (n=26)											
		I візит ²	I фаза I П ³	I візит ⁴	I фаза I П ⁵										
КДІ ЛШ, мл/м ²	56,3±2,7	60,1±2,9	78,7±2,3	62,4±2,1	85,3±2,0	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05					
УО ЛШ, мл	36,9 ±2,8	35,9±2,2	29,7±2,1	34,6±2,3	28,1±2,2	<0,05	<0,5	<0,05	<0,05	-					
ФВ ЛШ, %	68,5 ±3,1	66,0±3,2	51,4±2,4	66,0±3,4	50,4±2,7	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-					
ІММ ЛШ, г/м ²	46,2 ±2,4	48,8±2,7	64,6±2,1	47,2±2,5	71,2±2,4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05					

Примітка.

p – вірогідність різниці ЕхоКГ - параметрів у здорових (1) та дітей із АКМП І та ІІ груп при першому візиті (2, 4) та після першої фази первого протоколу поліхіміотерапії (3, 5).

у дітей II групи із антрацикліновою кардіоміопатією. Так, рівень ТБК-активних продуктів та дієнових кон'югатів у обстежених із вищою кумулятивною дозою ДР в 1,3 рази ($p<0,05$) перевищував аналогічні показники у дітей, які отримали нижчу кумулятивну дозу кардіотоксичного цитостатика (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

**Показники перекисного окиснення ліпідів у дітей
із АКМП залежно від кумулятивної дози доксорубіцину ($M\pm m$)**

Термін проведення дослідження	Здорові ¹ (n=20)	Діти із АКМП	
		I група ⁴ (n=21)	II група ⁵ (n=26)
I візит²			
ТБК-активні продукти, нмоль/мл	3,61±0,03	3,3±0,1	3,53±0,04
ДК, ум. од.	1,03±0,06	0,75±0,02	1,72±0,04 $p_{1-2}<0,001$ $p_{4-5}<0,001$
1 фаза I П³			
ТБК-активні продукти, нмоль/мл	3,62±0,03	4,72±0,10 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,01$ $p_{4-5}<0,05$	6,1±0,2 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{4-5}<0,05$
ДК, ум. од.	1,01±0,06	2,5±0,1 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,05$	3,2±0,1 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{4-5}<0,001$

Примітка.

p – вірогідність різниці показників ПОЛ у здорових (1) та дітей із АКМП I (4) та II (5) груп при першому візиті (2) та після першої фази першого протоколу поліхімітерапії (3).

Отримані результати вказують на активізацію процесів ліпопероксидациї у дітей із гострою лейкемією на фоні вищої кумулятивної дози доксорубіцину.

Аналіз рівня окисних модифікацій білків в кінці першої фази I протоколу у дітей із АКМП обох клінічних груп показав, що рівень останніх переважає у дітей із вищою кумулятивною дозою антрациклінового антибіотика ($p<0,05$) (табл. 3.19). Підвищення активності окисного стресу у дітей II групи

Таблиця 3.19

**Рівень показників перекисного окиснення білків у дітей
із АКМП залежно від кумулятивної дози доксорубіцину ($M \pm m$)**

Термін дослідження	Здорові ¹ (n=20)	Діти з АКМП	
		I група ² (n=21)	II група ³ (n=26)
I візит⁴			
ОМБ-356, ум. од.	0,75±0,04	0,88±0,01	1,38±0,01 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,05$
ОМБ-370, ум. од.	0,63±0,04	0,60±0,01	1,09±0,01 $p_{1-3}<0,05$
ОМБ-330, ум. од.	0,30±0,02	0,24±0,03	0,61±0,03 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,05$
ОМБ-430, ум. од.	0,08±0,01	0,14±0,02 $p_{1-2}<0,05$	0,15±0,03
1 фаза I П⁵			
ОМБ-356, ум. од.	0,75±0,04	2,12±0,01 $p_{1-2}<0,001$ $p_{4-5}<0,001$	2,38±0,01 $p_{1-3}<0,001$ $p_{4-5}<0,001$
ОМБ-370, ум. од.	0,63±0,04	1,12±0,01 $p_{1-2}<0,001$ $p_{4-5}<0,05$	1,55±0,01 $p_{1-3}<0,001$
ОМБ-330, ум. од.	0,30±0,02	0,58±0,04 $p_{1-2}<0,001$ $p_{4-5}<0,05$	0,73±0,04 $p_{1-3}<0,001$
ОМБ-430, ум. од.	0,08±0,01	0,31±0,03 $p_{1-2}<0,001$ $p_{4-5}<0,01$	0,30±0,01 $p_{1-3}<0,01$

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у здорових (1) та дітей із АКМП I (2), II (3) груп при першому візиті (4) та після першої фази первого протоколу ПХТ (5).

свідчить про доцільність виокремлення їх у групу ризику по розвитку СН.

Прогресуюча активація ПОЛ у дітей із АКМП на фоні кардіотоксичної хіміотерапії супроводжувалася напруженням системи АОЗ. Проведення І етапу ХТ показало переважання дисбалансу АОЗ у дітей II групи. Так, рівень ЦП у

дітей із вищою кумулятивною дозою ДР в 1,4 рази перевищував такий у дітей I групи ($p<0,001$) (табл. 3.20).

Таблиця 3.20

Показники антиоксидантного захисту у дітей із АКМП залежно від кумулятивної дози доксорубіцину ($M\pm m$)

Термін проведення дослідження	Здорові ¹ (n=20)	Діти з АКМП	
		I група ⁴ (n=21)	II група ⁵ (n=26)
I візит²			
Кatalаза, мгН ₂ O ₂ /мл	9,1±0,3	3,7±0,2 $p_{1-2}<0,001$	6,2±0,2 $p_{1-2}<0,001$ $p_{4-5}<0,001$
ЦП, ум. од.	22,7±0,9	44,9±2,2 $p_{1-2}<0,001$	56,3±1,9 $p_{1-2}<0,001$
1 фаза I П³			
Кatalаза, мгН ₂ O ₂ /мл	9,1±0,3	2,4±0,2 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,05$	3,5±0,2 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{4-5}<0,001$
ЦП, ум. од.	22,7±0,9	60,0±2,1 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,05$	83,1±1,8 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{4-5}<0,001$

Примітка.

p – вірогідність різниці показників АОЗ у здорових (1) та дітей із АКМП I (4), II (5) груп при першому візиті (2) та після першої фази первого протоколу поліхіміотерапії (3).

Активність каталази в кінці першої фази I протоколу у дітей із АКМП обох клінічних груп була вірогідно меншою, ніж у здорових ($p<0,001$). При цьому, рівень останнього показника був мінімальним у дітей із АКМП I групи ($p<0,001$). Ймовірно, низький рівень антиоксидантної активності пов'язаний із незрілістю систем організму у дітей I групи, оскільки крім низької кумулятивної дози ДР, вони є пацієнтами із групи молодшого віку.

Аналіз ГФПЗ показав, що рівень серомукоїду у обстежених із АКМП в кінці першої фази I протоколу був підвищеним та вірогідно відрізнявся від

аналогічного у пацієнтів перед початком курсу протокольної ХТ ($p<0,001$) та у здорових ($p_N<0,001$). При цьому, у дітей із максимальною кумулятивною дозою доксорубіцину рівень даного показника був найвищим і при цьому вірогідно відрізнявся від аналогічного у обстежених I групи ($p_N<0,001$). Встановлено, що рівень прозапальних маркерів (серомукоїду та С-реактивного протеїну) в кінці I етапу дослідження був у 1,3 рази та 2,4 рази ($p<0,001$), відповідно вищим у дітей II групи. (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Рівень гострофазових показників у дітей із АКМП залежно від кумулятивної дози доксорубіцину ($M\pm m$)

Термін проведення дослідження	Здорові ¹ (n=20)	Діти з АКМП	
		I група ² (n=21)	II група ³ (n=26)
I візит⁴			
СМ, ум. од.	0,11±0,01	0,22±0,01	0,26±0,01
СРП, мг/л	2,4±0,2	-	-
1 фаза I П⁵			
СМ, ум. од.	0,12±0,01	0,32±0,01 $p_{1-2}<0,001$ $p_{4-5}<0,001$	0,41±0,01 $p_{4-5}<0,001$
СРП, мг/л	2,4±0,2	15,8±0,7 $p_{1-2}<0,001$	38,7±1,8 $p_{2-3}<0,001$

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у здорових (1), дітей із АКМП I (2) та II (3) груп при першому візиті (4) та після першої фази первого протоколу ПХТ (5).

Вивчаючи активність анаеробного гліколізу у дітей із АКМП, які отримали різні кумулятивні дози доксорубіцину, встановлено, що у дітей із вищою дозою кардіотоксичного цитостатика зміни гліколізу максимально виражені. Так, в кінці першої фази I протоколу у дітей II групи рівень лактату в 1,3 рази ($p<0,001$) та пірувату в 1,1 рази перевищували аналогічні показники у обстежених із нижчою кумулятивною дозою доксорубіцину (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

**Рівень показників анаеробного гліколізу та АТФ у дітей
із АКМП залежно від кумулятивної дози доксорубіцину (M±m)**

Термін проведення дослідження	Здорові ¹ (n=20)	Діти з АКМП	
		I група ⁴ (n=21)	II група ⁵ (n=26)
I візит²			
Лактат, ммол/л	0,39±0,02	0,3±0,1	0,3±0,1
Піруват, мкмоль/л	50,1±0,4	44,2±0,4 $p_{1-4}<0,001$	49,7±1,1
АТФ, мкмоль/ 1 г Нв	3,4±0,1	3,26±0,04	3,42±0,05
1 фаза I П³			
Лактат, ммол/л	0,39±0,02	1,03±0,01 $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	1,32±0,04 $p_{1-5}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{4-5}<0,01$
Піруват, мкмоль/л	50,1±0,4	23,6±0,5 $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	25,9±0,6 $p_{2-3}<0,001$
АТФ, мкмоль/ 1 г Нв	3,4±0,1	1,80±0,08 $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	1,61±0,03 $p_{1-5}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{4-5}<0,05$

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у здорових (1), дітей із АКМП I (4) та II (5) груп при першому візиті (2), після першої фази I протоколу ПХТ (3).

Таким чином, отримані результати вказують, що у пацієнтів із АКМП переважають процеси кисневої недостатності КМЦ, що створюють умови та поглиблюють ранні прояви розвитку ішемії міокарду та максимально виражені у дітей із вищою кумулятивною дозою доксорубіцину.

Підтвердженням енергетичної недостатності у дітей II групи є також низький рівень АТФ. Так, в кінці I етапу обстеження рівень макроергічної сполуки був низьким у обох клінічних групах у порівнянні із здоровими ($p_N<0,001$), проте у обстежених II групи він був нижчим ($p<0,05$).

Біоелементні порушення у дітей із АКМП обох клінічних груп мали подібну тенденцію щодо зміни рівня електролітів після першого етапу поліхіміотерапії. В першу чергу, це стосується рівнів калію, кальцію та магнію, які були вірогідно нижчими за такі у здорових дітей ($p_{N}<0,001$) (табл. 3.23).

Таблиця 3.23

Показники біоелементного статусу у дітей із АКМП залежно від кумулятивної дози доксорубіцину ($M\pm m$)

Термін проведення дослідження	Здорові ¹ (n=20)	Діти з АКМП	
		I група ⁴ (n=21)	II група ⁵ (n=26)
I візит²			
K ⁺ , ммоль/л	3,81±0,02	4,0±0,1 $p_{1-2}<0,05$	4,0±0,1 $p_{1-2}<0,05$
Na ⁺ , ммоль/л	138,8±0,4	143,2±1,4	139,5±0,3
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,32±0,01	2,3±0,1	2,31±0,03
Mg ⁺ , ммоль/л	0,91±0,01	0,81±0,03 $p_{1-2}<0,05$	0,81±0,01 $p_{1-2}<0,001$
1 фаза I П³			
K ⁺ , ммоль/л	3,81±0,02	3,3±0,1 $p_{2-3}<0,05$ $p_{1-3}<0,001$	3,1±0,1 $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Na ⁺ , ммоль/л	138,8±0,4	130,7±0,4 $p_{2-3}<0,01$ $p_{1-3}<0,001$	134,2±0,1 $p_{2-3}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{4-5}<0,05$
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,32±0,01	2,01±0,02 $p_{2-3}<0,05$ $p_{1-3}<0,001$	1,9±0,1 $p_{2-3}<0,01$ $p_{1-3}<0,001$
Mg ⁺ , ммоль/л	0,91±0,01	0,41±0,01 $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$	0,52±0,01 $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$

Примітка.

p – вірогідність різниці показників вмісту біоелементів у здорових (1) та дітей із АКМП I (4) та II (5) груп при першому візиті (2), після першої фази первого протоколу ПХТ (3).

Отримані результати вказують, що дизелектролітні зміни в міокарді на фоні кардіотоксичної ХТ не залежать від кумулятивної дози ДР. Патогенетично ці

механізми пов'язані із змінами внутрішньо- та зовнішньоклітинного електролітного гомеостазу КМЦ на фоні токсичного впливу АА, що в свою чергу може привести до зміни електrozбудливості міокарду.

Аналіз показників імунологічного захисту у дітей із АКМП, показав, що вони вірогідно відрізняються від у здорових ($p_{N}<0,01-0,001$). Проте, аналіз залежності рівня останніх у дітей із АКМП від кумулятивної дози цитостатика показав схильність до імунологічної ареактивності у дітей I групи (табл. 3.24).

Таблиця 3.24

Рівні імуноглобулінів у дітей із АКМП залежно від кумулятивної дози доксорубіцину ($M\pm m$)

Термін дослідження	Здорові ¹ (n=20)	Діти із АКМП	
		I група ⁴ (n=21)	II група ⁵ (n=26)
I візит²			
Ig A, г/л	1,6±0,1	0,71±0,03 $p_{1-4}<0,01$	1,50±0,03 $p_{4-5}<0,001$
Ig G, г/л	11,5±0,3	8,3±0,2 $p_{1-4}<0,01$	9,6±0,1 $p_{1-5}<0,05$
Ig M, г/л	1,4±0,1	0,81±0,03 $p_{1-4}<0,001$	1,4±0,1 $p_{4-5}<0,001$
ЦІК, ум. од.	11,9±0,3	10,6±0,4	12,6±0,3
1 фаза I П³			
Ig A, г/л	1,6±0,1	0,41±0,02 $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}<0,01$	0,81±0,03 $p_{1-5}<0,01$ $p_{4-5}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Ig G, г/л	11,5±0,3	4,8±0,2 $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	6,3±0,1 $p_{1-5}<0,001$ $p_{4-5}<0,01$ $p_{2-3}<0,001$
Ig M, г/л	1,4±0,1	0,6±0,1 $p_{1-4}<0,001$	0,72±0,03 $p_{1-5}<0,001$ $p_{4-5}<0,05$ $p_{2-3}<0,01$
ЦІК, ум. од.	11,9±0,3	7,5±0,7 $p_{1-4}<0,01$	7,2±0,4 $p_{1-5}<0,001$

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у здорових (1) та дітей із АКМП I (4) та II (5) груп при першому візиті (2), після першої фази I протоколу ПХТ (3).

Рівень ЦІК у дітей I та II груп не відрізнявся між собою, проте був вірогідно нижчим від такого у групі контролю ($p_N < 0,01-0,001$).

Таким чином, недостатність гуморальної ланки імунітету у дітей I групи пов'язана, з однієї сторони, із незрілістю захисних систем організму, з іншої – із вираженою симптоматикою ендогенної інтоксикації, зумовленої основним захворюванням та токсичним впливом АА на всі системи організму.

У дітей із АКМП проведення першого етапу кардіотоксичної хіміотерапії АА супроводжувалось зростанням рівня внутрішньоклітинних ферментів (AcAT, ЛДГ, КФК-МВ) у порівнянні із здоровими пацієнтами ($p_N < 0,001$). Рівні цих маркерів переважали у пацієнтів II групи ($p < 0,001$) (рис. 3.3, 3.4, 3.5).

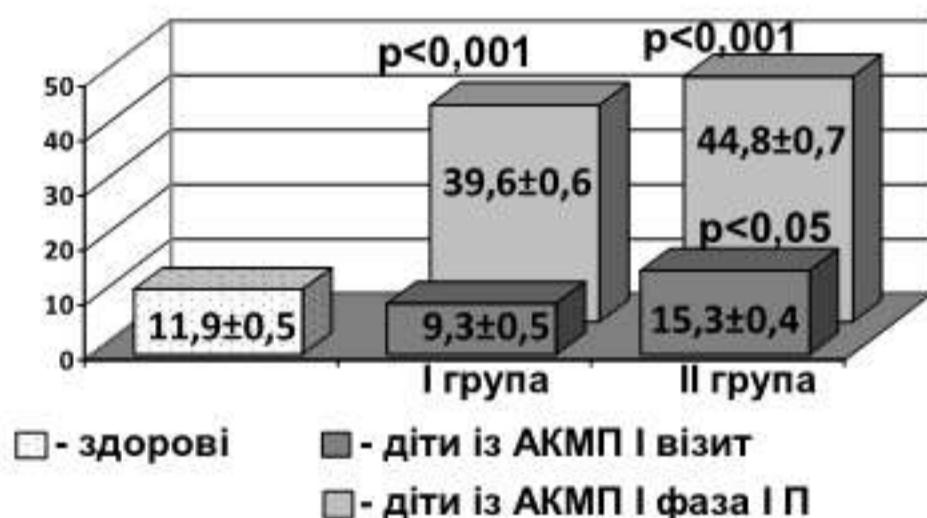


Рис. 3.3 Рівні AcAT (од.) у дітей із АКМП залежно від періоду спостереження та кумулятивної дози доксорубіцину

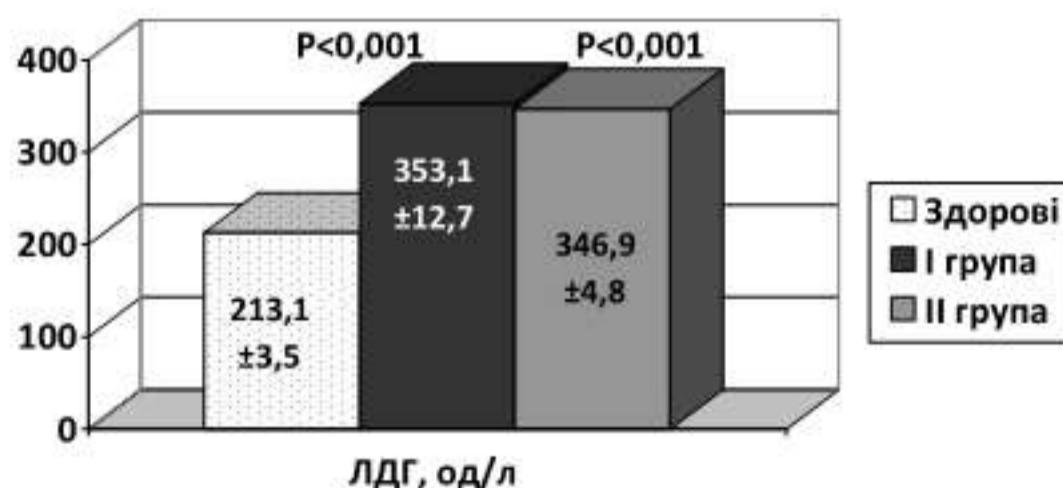


Рис. 3.4 Рівень ЛДГ у дітей із АКМП в кінці першої фази I протоколу залежно від кумулятивної дози доксорубіцину

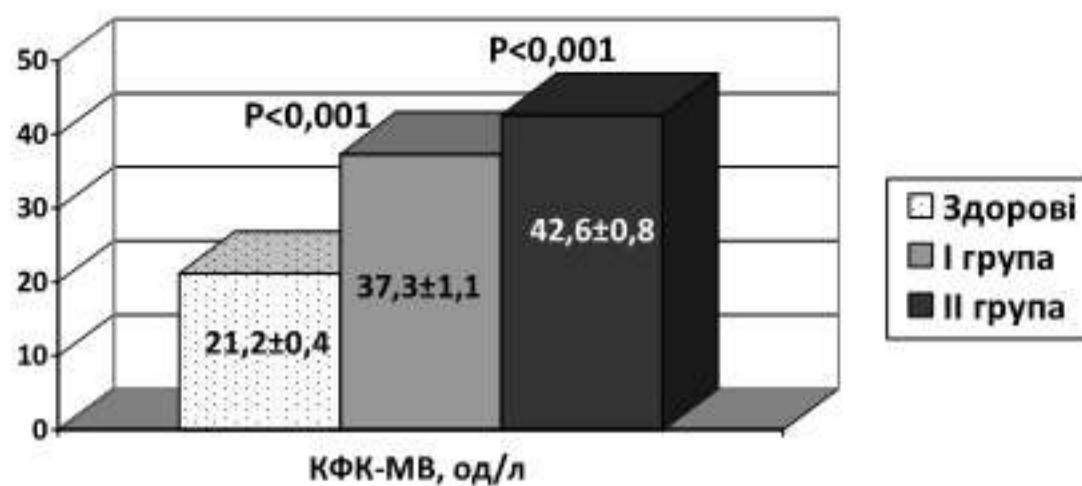


Рис. 3.5 Рівень КФК-МВ у дітей із АКМП в кінці першої фази І протоколу залежно від кумулятивної дози доксорубіцину

Рівень показників NT-pro-BNP та Tn-I в кінці першої фази І протоколу ХТ переважав у пацієнтів II групи ($p<0,05 – 0,001$) (рис. 3.6, 3.7).

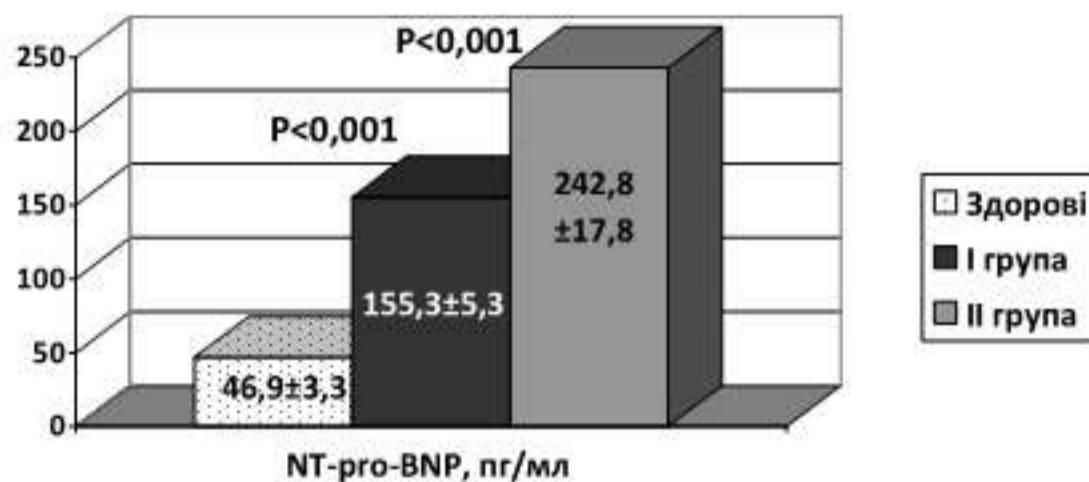


Рис. 3.6 Рівень натрійуретичного гормону у дітей із АКМП в кінці першої фази І протоколу залежно від кумулятивної дози доксорубіцину

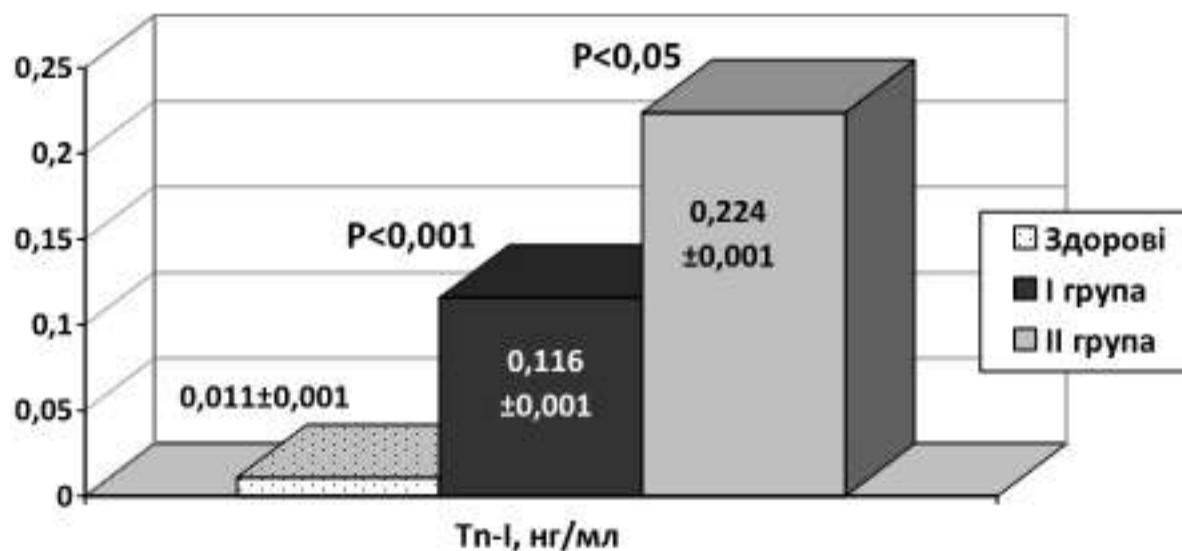


Рис. 3.7 Рівень тропоніну-І у дітей із АКМП в кінці першої фази І протоколу залежно від кумулятивної дози доксорубіцину

Отже, у дітей із АКМП після першого етапу дослідження встановлено зростання рівня маркерів міокардіального пошкодження та серцевої недостатності із вірогідним переважанням у пацієнтів II групи ($r=0,52$).

Таким чином, ранніми маркерами ураження ССС у дітей із ГЛЛ можна вважати появу клініки кардіального, астеновегетативного синдромів та синдрому серцевої недостатності, дозозалежну гіперсимпатикотонію із напруженням та зривом вегетативної регуляції, ішемією міокарду, збільшення об'ємних та морфометричних параметрів ЛШ, його систолічну дисфункцію. Патогенетичною основою дестабілізації КМЦ у дітей із АКМП є оксидативний стрес із дисбалансом в системі АОЗ, зростання ГФПЗ із альтерацією міокарду та деструкцією його сполучнотканинного матриксу, спотворення енергетичного забезпечення міокарду та розвиток дизелектролітемії, що мають залежність від кумулятивної дози АА та призводять до вираженого міокардіального пошкодження. Підтвердженням цього стало моделювання АКМП, що проводилося на експериментальних тваринах, результати якого викладено у наступному розділі роботи.

За матеріалами, викладеними в даному розділі, опубліковано:

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.
2. Шатинська Т. В. Стан вегетативного гомеостазу у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією / Т. В. Шатинська, О. Б. Синоверська, С. Б. Шкандрій // Здоровье ребенка. – 2014. – № 2 (53). – С. 39–43.
3. Шатинська Т. В. Діагностичні маркери антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією / Т. В. Шатинська // Лікарська справа. – 2014. – № 4. – С. 20–26.
4. 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.

5. Шатинська Т. В. Стан серцево-судинної системи та вегетативного гомеостазу у дітей із антрацікліновою 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.

6. Шатинська Т. В. Мозковий натрійуретичний пептид як маркер ранньої діагностики антраціклінової 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 березня, 2014 р.: тези допов. – Івано-Франківськ, 2014. – С. 139–140.

7. Шатинська Т. В. Діагностичне значення маркерів міокардіального пошкодження у дітей із антрацікліновою 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.

8. Патент на корисну модель UA № 107270 U МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб діагностики антраціклінових 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.

РОЗДІЛ 4

АНТРАЦИКЛІНОВА КАРДІОМІОПАТІЯ У ЩУРІВ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МОДЕЛЬ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕНІННОЇ КОРЕКЦІЇ

4.1. Особливості експериментального перебігу модельованої антраклінової кардіоміопатії у щурів

Експериментальний етап дослідження полягав у моделюванні АКМП на тваринах та вивчені можливості її кардіопротекторної корекції левокарнітином.

Протягом всього терміну експериментального дослідження (42 доби) змін поведінки у тварин I (тварини інтактного контролю) та II (контрольної) груп не спостерігалося.

В результаті моделювання АКМП у всіх тварин III (тварини, яким вводився доксорубіцин) групи відмічали погіршення стану вже з восьмого дня після первого введення цитостатика. Тяжкість стану тварин визначалася ринореєю, зміною шерстяного покрову (надмірна зволоженість, настовбурченість); зниженням апетиту, рухової та поведінкової активності, діареєю. Вказана клінічна симптоматика тривала протягом всього експериментального моделювання кардіоміопатії, а також протягом 14 діб після формування моделі патології.

У тварин IV групи (проведення кардіопротекторної корекції на фоні введення доксорубіцину) погіршення загального стану також спостерігали з восьмого дня експериментального моделювання кардіоміопатії. Проте, у тварин даної групи клінічна симптоматика не була вираженою та довготривалою, частіше носила транзиторний характер із маніфестацією в рамках часу формування моделі патології. При цьому, рухова та поведінкова активність у тварин IV групи по вираженості наблизялась до тварин контрольних груп (рис. 4.1–4.5).

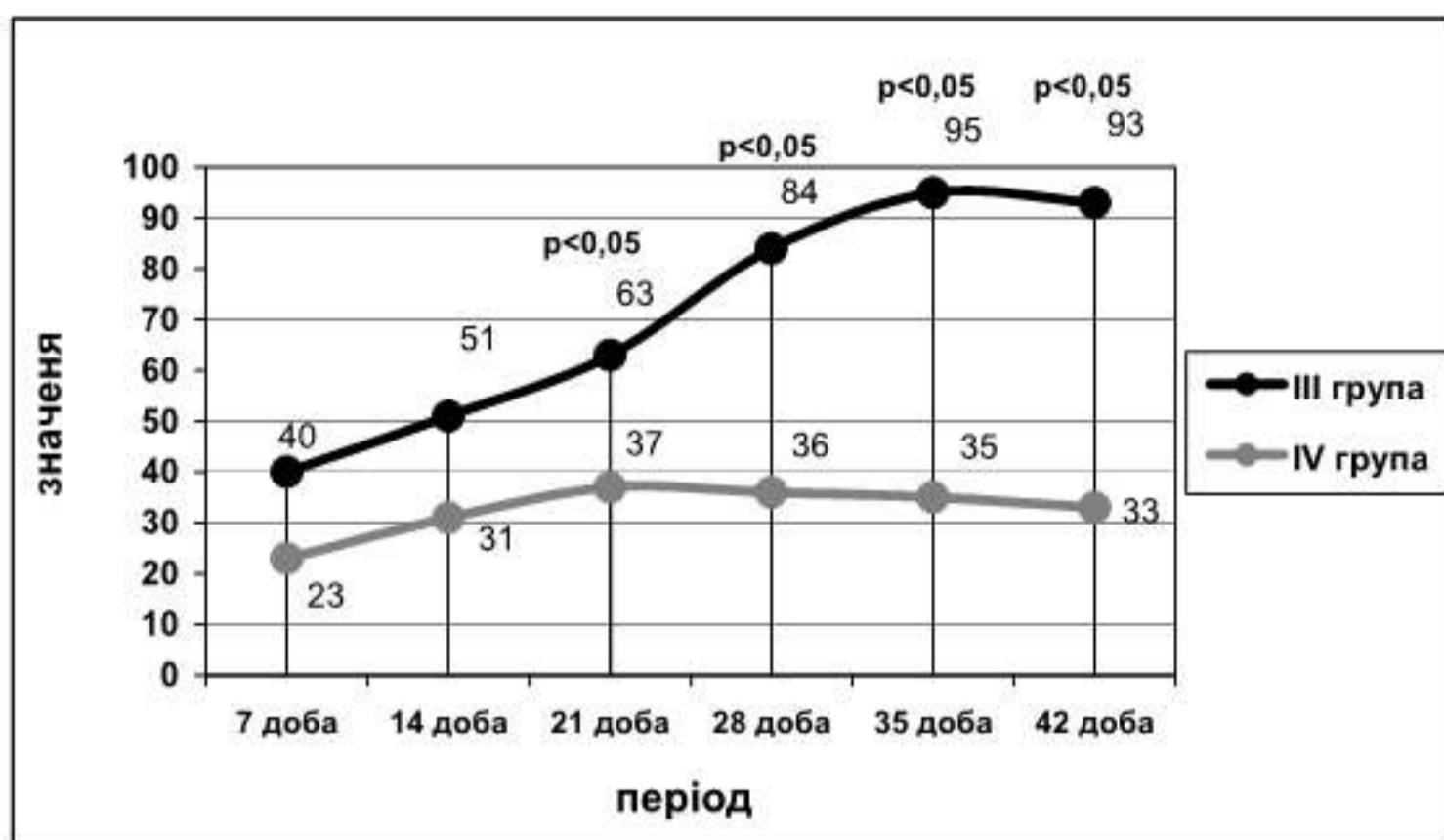


Рис. 4.1 Динаміка появи ринореї у експериментальних тварин

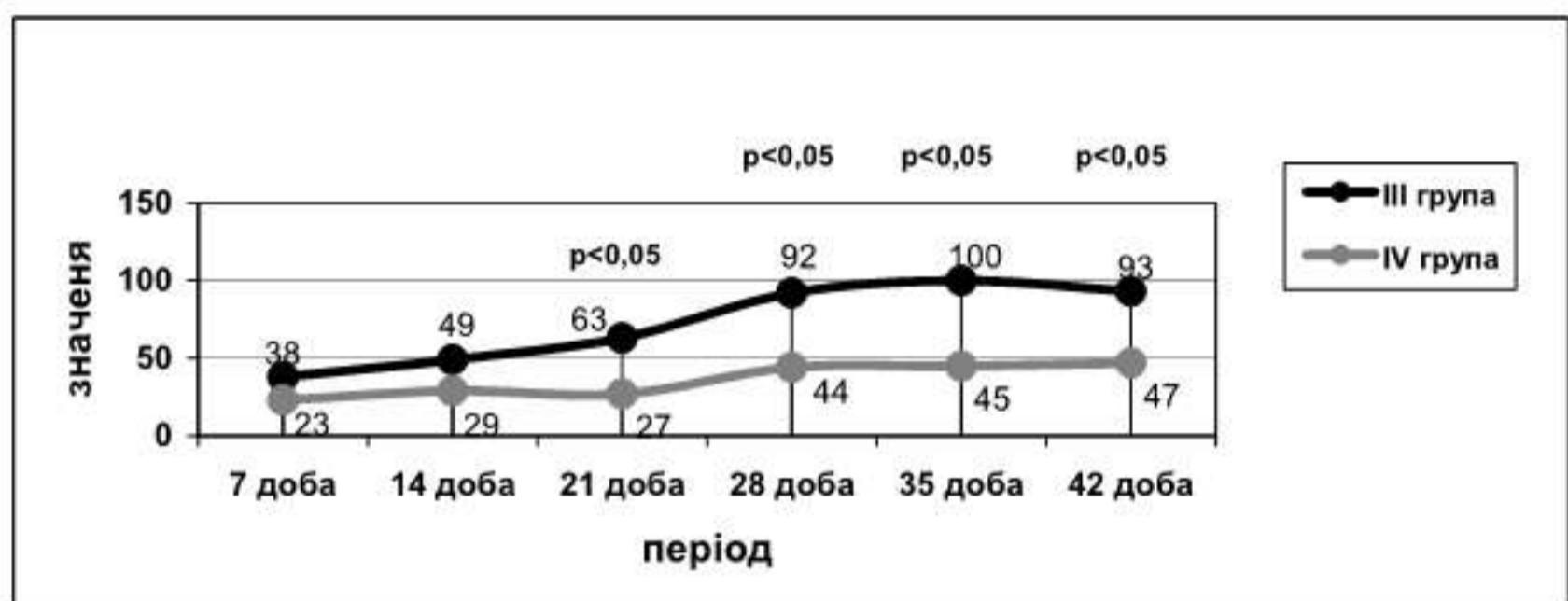


Рис. 4.2 Динаміка зміни шерстяного покрову у експериментальних тварин

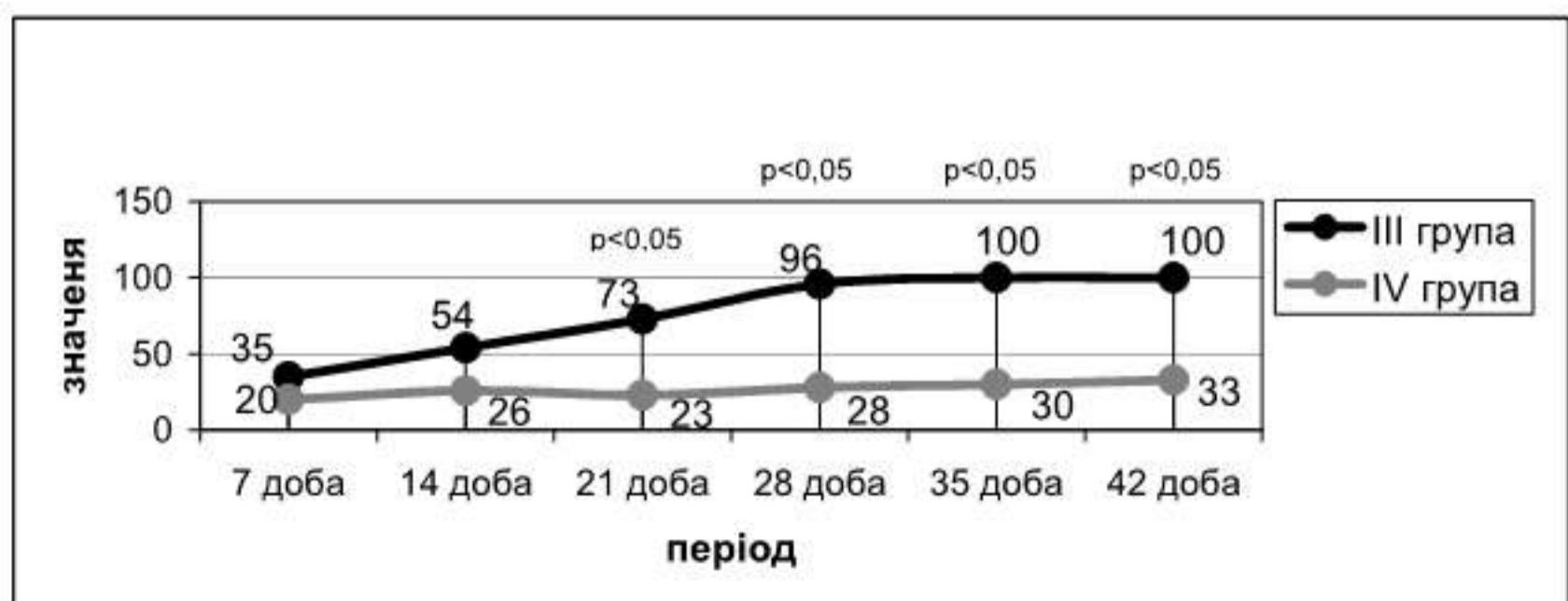


Рис. 4.3 Динаміка зниження апетиту у експериментальних тварин

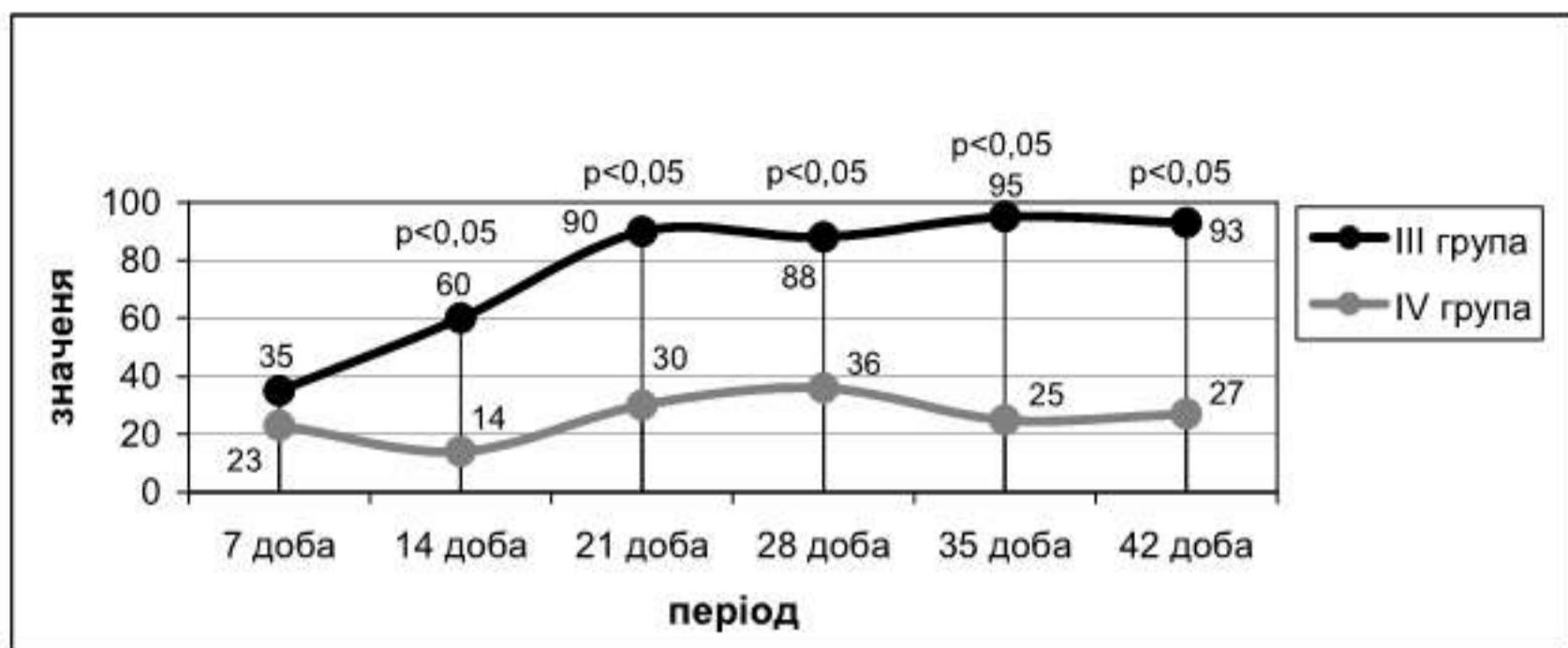


Рис. 4.4 Динаміка зниження рухової активності у експериментальних тварин

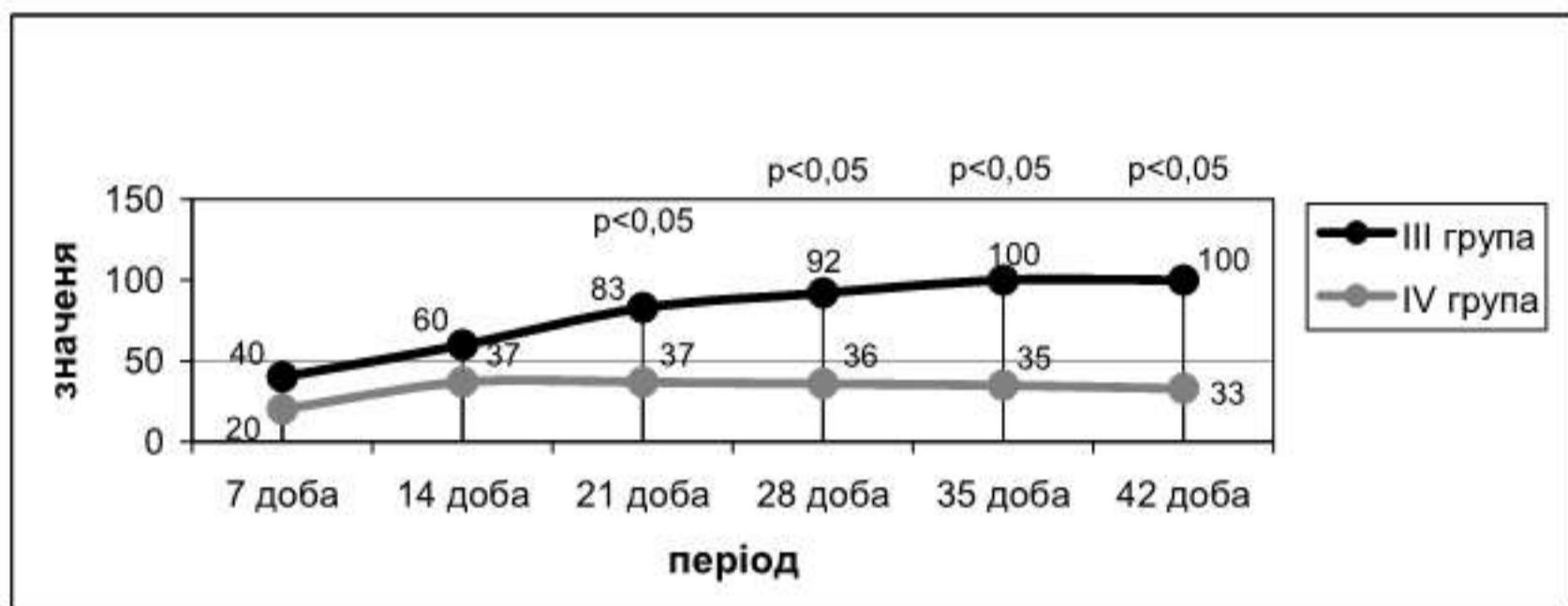


Рис. 4.5 Динаміка появи діареї у експериментальних тварин

4.2. Метаболічний статус експериментальних тварин із модельованою антрацикліновою кардіоміопатією залежно від фармакологічної корекції левокарнітином

В результаті моделювання антрациклінової кардіоміопатії на щурах встановлено виражену активацію процесів перекисного окиснення ліпідів, за рахунок зростання вторинних продуктів метаболізму. Так, показники ТБК-активних продуктів та дієнових кон'югатів як у сироватці, так і в гомогенаті міокарду у експериментальних щурів III та IV груп були вірогідно вищими у порівнянні із групами контролю (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Рівень показників перекисного окиснення ліпідів в сироватці крові та гомогенаті міокарду щурів дослідних груп ($M \pm m$)

Показники	I група ¹ (n=30)	II група ² (n=30)	III група ³ (n=30)	IV група ⁴ (n=30)
Сироватка крові:				
ТБК-активні продукти, нмоль/мл	1,5±0,1 $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	1,6±0,1 $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$	6,1±0,6 $p_{3-4}<0,001$	3,5±0,3
ДК, ум. од.	0,21±0,02 $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,01$	0,30±0,06 $p_{2-3}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$	1,5±0,6 $p_{3-4}<0,05$	0,6±0,1
Гомогенат міокарду:				
ТБК-активні продукти, нмоль/мл	0,40±0,03 $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,01$	0,41±0,04 $p_{2-4}<0,01$ $p_{2-3}<0,001$	1,2±0,1 $p_{3-4}<0,001$	0,6±0,1
ДК, ум. од.	0,10±0,02 $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	0,12±0,01 $p_{2-4}<0,001$ $p_{2-3}<0,01$	1,2±0,3 $p_{3-4}<0,01$	0,6±0,1

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у щурів I (1), II (2), III (3) та IV (4) груп.

Крім того, встановлено достовірну різницю показників ТБК-активних продуктів та дієнових кон'югатів між тваринами III та IV груп у обох досліджуваних середовищах ($p<0,001$) протягом усіх етапів динамічного спостереження. Так, за весь період експериментального моделювання антрациклінової кардіоміопатії (42 доби) середні значення показників ТБК-активних продуктів та дієнових кон'югатів у тварин III групи у 1,7 та 2,5 рази, відповідно, в сироватці та у 2 рази в гомогенаті міокарду перевищувало аналогічні у тварин, які отримували метаболічну терапію. В той же час, встановлено, що тривалість спостереження, а відповідно й тривалість введення доксорубіцину, не впливали на рівень показників ТБК-активних продуктів та дієнових кон'югатів (табл. 4.2, 4.3).

Таблиця 4.2

Показники перекисного окиснення ліпідів в сироватці крові щурів дослідних груп залежно від терміну спостереження (M±m)

Показники	Термін спостереження					
	Період формування моделі патології				Після формування моделі патології	
	7 доба ⁵	14 доба ⁶	21 доба ⁷	28 доба ⁸	35 доба ⁹	42 доба ¹⁰
I група¹	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
ТБК-активні продукти, нмоль/мл	1,8±0,3 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₁₋₄ <0,05	1,1 ±0,3 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001	1,5±0,3 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₁₋₄ <0,05	1,1±0,1 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₁₋₄ <0,05	1,5±0,5 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₁₋₄ <0,05	1,6±0,4 p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01
ДК, ум. од.	0,11±0,02 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₁₋₄ <0,05	0,10±0,01 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₁₋₄ <0,05	0,21±0,03 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₁₋₄ <0,05	0,22±0,01 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₁₋₄ <0,05	0,20±0,01 p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01	0,12±0,1 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₁₋₄ <0,05
II група²	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
ТБК-активні продукти, нмоль/мл	1,9±0,4 p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	1,4±0,1 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001	1,7±0,3 p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	1,5±0,5 p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	1,5±0,5 p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	1,5±0,5 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,01
ДК, ум. од.	0,22±0,01 p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	0,11±0,01 p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	0,30±0,04 p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	0,40±0,02 p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	0,32±0,01 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,01	0,31±0,02 p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05
III група³	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
ТБК-активні продукти, нмоль/мл	4,8±0,8 p ₃₋₄ <0,05	3,6±0,3 p ₃₋₄ <0,001	6,0±1,5 p ₃₋₄ <0,05	6,3±1,3 p ₃₋₄ <0,05	7,1±1,2 p ₃₋₄ <0,05	8,6±0,4 p ₃₋₄ <0,01
ДК, ум. од.	0,3±0,3 p ₃₋₄ <0,05 p ₅₋₆ <0,05	0,5±0,1 p ₃₋₄ <0,05 p ₅₋₆ <0,05	0,6±0,1 p ₃₋₄ <0,05 p ₅₋₇ <0,05 p ₆₋₇ <0,05	0,9±0,1 p ₃₋₄ <0,05 p ₅₋₈ <0,05 p ₆₋₈ <0,05 p ₇₋₈ <0,05	1,3±0,2 p ₃₋₄ <0,01	5,3±2,8 p ₃₋₄ <0,05
IV група⁴	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
ТБК-активні продукти, нмоль/мл	3,1±0,5	3,1±0,4	3,1± 0,6	3,6±0,9	4,4±0,9	3,5±0,5
ДК, ум. од.	0,03±0,01 p ₅₋₆ <0,05	0,33±0,01 p ₅₋₆ <0,05	0,31±0,01 p ₅₋₇ <0,05 p ₆₋₇ <0,05	0,63±0,01 p ₅₋₈ <0,05 p ₆₋₈ <0,05 p ₇₋₈ <0,05	0,92±0,01	0,93±0,02

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у щурів I (1), II (2) III (3) та IV (4) груп, на 7 (5), 14 (6), 21 (7) та 28 (8) добу періоду формування моделі патології і на 35 (9) та 42 (10) добу після формування моделі патології.

Таблиця 4.3

Показники перекисного окиснення ліпідів в гомогенаті міокарду щурів дослідних груп залежно від терміну спостереження ($M \pm m$)

Показники	Термін спостереження					
	Період формування моделі патології				Після формування моделі патології	
	7 доба ⁵ n=5	14 доба ⁶ n=5	21 доба ⁷ n=5	28 доба ⁸ n=5	35 доба ⁹ n=5	42 доба ¹⁰ n=5
I група¹						
ТБК-акт. прод., нмоль/мл	0,41±0,01 р ₁₋₂ <0,01 р ₁₋₃ <0,01 р ₁₋₄ <0,01	0,42±0,01 р ₁₋₂ <0,001 р ₁₋₃ <0,001 р ₁₋₄ <0,001	0,32±0,01 р ₁₋₂ <0,001 р ₁₋₃ <0,001 р ₁₋₄ <0,001	0,52±0,04 р ₁₋₂ <0,001 р ₁₋₃ <0,001 р ₁₋₄ <0,001	0,20±0,04 р ₈₋₉ <0,01	0,30±0,02 р ₁₋₂ <0,001 р ₁₋₃ <0,001 р ₁₋₄ <0,001
ДК, ум. од.	0,12±0,01 р ₁₋₂ <0,05 р ₁₋₃ <0,05 р ₁₋₄ <0,05	0,12±0,02 р ₁₋₂ <0,05 р ₁₋₃ <0,05 р ₁₋₄ <0,05	0,14±0,01 р ₁₋₂ <0,01 р ₁₋₃ <0,01 р ₁₋₄ <0,01	0,11±0,01 р ₁₋₂ <0,01 р ₁₋₃ <0,01 р ₁₋₄ <0,01	0,12±0,01	0,22±0,01 р ₁₋₂ <0,001 р ₁₋₃ <0,001 р ₁₋₄ <0,001
II група²	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
ТБК-акт. прод., нмоль/мл	0,42±0,02 р ₂₋₃ <0,01 р ₂₋₄ <0,01	0,53±0,01 р ₂₋₃ <0,001 р ₂₋₄ <0,001	0,30±0,04 р ₂₋₃ <0,001 р ₂₋₄ <0,001	0,51±0,04 р ₂₋₃ <0,001 р ₂₋₄ <0,001	0,32±0,02 р ₈₋₉ <0,01	0,33±0,02 р ₂₋₃ <0,001 р ₂₋₄ <0,001
ДК, ум. од.	0,12±0,01 р ₂₋₃ <0,05 р ₂₋₄ <0,05	0,21±0,03 р ₂₋₃ <0,05 р ₂₋₄ <0,05	0,12±0,03 р ₂₋₃ <0,01 р ₂₋₄ <0,01	0,22±0,01 р ₂₋₃ <0,01 р ₂₋₄ <0,01	0,21±0,01	0,12±0,04 р ₂₋₃ <0,001 р ₂₋₄ <0,001
III група³	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
ТБК-акт. прод., нмоль/мл	0,91±0,02 р ₃₋₄ <0,01	0,82±0,01 р ₃₋₄ <0,001	0,92±0,01 р ₃₋₄ <0,001	1,41±0,03 р ₃₋₄ <0,001	1,32±0,03	1,7±0,3 р ₃₋₄ <0,001
ДК, ум. од.	0,33±0,01 р ₃₋₄ <0,05	0,31±0,03 р ₃₋₄ <0,05 р ₅₋₆ <0,05	0,41±0,01 р ₃₋₄ <0,05 р ₅₋₇ <0,05 р ₆₋₇ <0,05	0,72±0,01 р ₃₋₄ <0,05 р ₅₋₇ <0,05 р ₆₋₇ <0,05	2,34±0,03 р ₈₋₉ <0,01	3,3±0,4 р ₃₋₄ <0,05 р ₈₋₁₀ <0,01 р ₉₋₁₀ <0,01
IV група⁴	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
ТБК-акт. прод., нмоль/мл	0,50±0,01	0,32±0,03	0,42±0,01	0,51±0,01	1,04±0,03	0,72±0,01
ДК, ум. од.	0,21±0,01	0,22±0,01	0,24±0,03	0,33±0,01	1,02±0,03 р ₈₋₉ <0,05	0,92±0,01 р ₈₋₁₀ <0,05 р ₉₋₁₀ <0,05

Примітка.

р – вірогідність різниці показників у щурів I (1), II (2) III (3) та IV (4) груп, на 7 (5), 14 (6), 21 (7) та 28 (8) добу періоду формування моделі патології і на 35 (9) та 42 (10) добу після формування моделі патології.

Дослідження стану перекисного окиснення білків у тварин із модельованою АКМП показало значну активацію процесів окислюальної деструкції білків за рахунок зростання рівня їх окисних модифікацій по відношенню до груп контролю як в сироватці, так і гомогенаті міокарду. Встановлено, що рівень ОМБ 356, 370 та 530 ум. од. гомогенату міокарду у тварин на фоні прийому левокарнітину не мав достовірної різниці із ОМБ у тварин II (контрольної) групи (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Рівень показників перекисного окиснення білків в сироватці крові та гомогенаті міокарду щурів дослідних груп ($M \pm m$)

Показники	I група¹ (n=30)	II група² (n=30)	III група³ (n=30)	IV група⁴ (n=30)	
	1	2	3	4	5
Сироватка крові:					
ОМБ-356, ум. од.	1,5±0,1 $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	1,5±0,1 $p_{2-3}<0,01$ $p_{2-4}<0,01$	2,8±0,1 $p_{3-4}<0,01$	2,2±0,1	
ОМБ-370, ум. од.	0,04±0,01 $p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{1-4}<0,01$	1,0±0,1 $p_{2-3}<0,01$ $p_{2-4}<0,05$	2,1±0,1 $p_{3-4}<0,001$	1,4±0,1	
ОМБ-430, ум. од.	0,34±0,03 $p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	0,5±0,1 $p_{2-3}>0,05$ $p_{2-4}<0,05$	0,7±0,1 $p_{3-4}>0,05$	0,7±0,1	
ОМБ-530, ум. од.	0,1±0,1 $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{1-4}>0,05$	0,01±0,03 $p_{2-3}<0,05$ $p_{2-4}<0,01$	0,2±0,1 $p_{3-4}>0,05$	0,14±0,03	
Гомогенат міокарду:					
ОМБ-356, ум. од.	0,14±0,02 $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	0,25±0,01 $p_{2-3}>0,05$ $p_{2-4}>0,05$	0,24±0,02 $p_{3-4}<0,001$	0,14±0,01	
ОМБ-370, ум. од.	0,04±0,01 $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$	0,08±0,02 $p_{2-3}<0,05$ $p_{2-4}>0,05$	0,03±0,01 $p_{3-4}<0,01$	0,10±0,01	

«Продовж. табл. 4.4»

1	2	3	4	5
ОМБ-430, ум. од.	0,011±0,002 $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	0,01±0,03 $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$	0,14±0,01 $p_{3-4}>0,05$	0,15±0,01
ОМБ-530, ум. од.	0,004±0,001 $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{1-4}>0,05$	0,003±0,001 $p_{2-3}>0,05$ $p_{2-4}>0,05$	0,003±0,001 $p_{3-4}>0,05$	0,004±0,001

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у шурів I (1), II (2), III (3) та IV (4) груп.

В результаті дисперсійного аналізу показників ПОБ (табл. 4.5) сироватки крові між групами експериментального дослідження встановлено достовірність

Таблиця 4.5

Показники перекисного окиснення білків в гомогенаті міокарду шурів дослідних груп залежно від терміну спостереження ($M\pm m$)

Показники	Термін спостереження					
	Період формування моделі патології				Після формування моделі патології	
	7 доба ⁵	14 доба ⁶	21 доба ⁷	28 доба ⁸	35 доба ⁹	42 доба ¹⁰
1	2	3	4	5	6	7
I група¹	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
ОМБ-356, ум. од.	0,07±0,01 $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$	0,05±0,01 $p_{5-6}<0,05$	0,04±0,04 $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{5-7}<0,05$ $p_{6-7}<0,05$	0,03±0,04 $p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{1-4}<0,01$ $p_{5-8}<0,05$ $p_{6-8}<0,05$	0,02±0,01	0,03±0,05 $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$
ОМБ-370, ум. од.	0,04±0,03 $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$	0,13±0,01	0,02±0,004 $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	0,02± 0,004	0,02±0,01	0,02±0,004 $p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{1-4}<0,01$
ОМБ-430, ум. од.	0,01± 0,001 $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$	0,02± 0,003 $p_{5-6}<0,05$	0,01±0,004 $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{5-7}<0,05$ $p_{6-7}<0,05$	0,01± 0,002 $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$ $p_{5-8}<0,05$	0,01±0,003 $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$	0,01±0,01

«Продовж. табл. 4.5»

1	2	3	4	5	6	7
ОМБ-530, ум. од.	0,004± 0,002	0,002± 0,002	0,004± 0,003	0,013± 0,004	0,014± 0,003	0,010± 0,004
ІІ група²	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
ОМБ-356, ум. од.	0,04±0,03 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,01	0,13±0,08	0,01±0,02 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001	0,13±0,02 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,01	0,34± 0,02	0,55±0,04 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001
ОМБ-370, ум. од.	0,02±0,01 p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	0,14±0,04	0,03±0,01 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001	0,04±0,01	0,25±0,01	0,24±0,01 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,01
ОМБ-430, ум. од.	0,001± 0,001 p ₂₋₃ <0,05	0,01± 0,004	0,02±0,01 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001	0,01±0,01 p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	0,02±0,01 p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	0,02±0,01
ОМБ-530, ум. од.	0,003± 0,003	0,002± 0,002	0,01± 0,004	0,002± 0,001	0,002± 0,001	0,002± 0,001
ІІІ група³	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
ОМБ-356, ум. од.	0,20±0,01 p ₃₋₄ <0,01	0,22±0,01 p ₅₋₆ <0,01	0,23±0,02 p ₃₋₄ <0,001 p ₅₋₇ <0,05 p ₆₋₇ <0,05	0,31±0,04 p ₃₋₄ <0,01 p ₅₋₈ <0,05 p ₆₋₈ <0,05 p ₇₋₈ <0,05	0,22±0,01 p ₈₋₉ <0,01	0,24±0,01 p ₃₋₄ <0,001 p ₈₋₁₀ <0,01 p ₉₋₁₀ <0,01
ОМБ-370, ум. од.	0,23±0,04 p ₃₋₄ <0,05	0,54±0,03	0,22±0,01 p ₃₋₄ <0,001	0,33±0,01	0,24±0,02	0,20±0,02 p ₃₋₄ <0,01
ОМБ-430, ум. од.	0,04±0,01 p ₃₋₄ <0,05	0,12±0,01	0,14±0,01 p ₃₋₄ <0,001	0,10±0,02 p ₃₋₄ <0,05	0,10±0,02 p ₃₋₄ <0,05	0,12±0,01
ОМБ-530, ум. од.	0,002± 0,001	0,002± 0,001	0,004± 0,001	0,004± 0,001	0,003± 0,001	0,01± 0,002
ІV група⁴	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
ОМБ-356, ум. од.	0,11±0,02	0,20±0,01	0,20±0,02	0,20±0,01	0,10±0,04	0,10±0,02
ОМБ-370, ум. од.	0,10±0,04	0,10±0,01	0,21±0,04	0,12±0,01	0,10±0,04	0,11±0,01
ОМБ-430, ум. од.	0,04±0,02	0,10±0,03	0,11±0,01	0,10±0,01	0,01±0,02	0,04±0,01
ОМБ-530, ум. од.	0,01± 0,001	0,001± 0,001	0,004± 0,001	0,004± 0,001	0,002± 0,001	0,003± 0,001

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у щурів I (1), II (2) III (3) та IV (4) груп, на 7 (5), 14 (6), 21 (7) та 28 (8) добу періоду формування моделі патології і на 35 (9) та 42 (10) добу після формування моделі патології.

різниці середніх значень даного показника у тварин III та IV груп протягом усіх етапів динамічного спостереження ($p<0,05-0,001$). Причому у тварин III групи встановлено достовірність різниці показників ОМБ 356 та 370 ум. од. на всіх етапах експерименту ($p<0,05-0,001$), а ОМБ 430 та 530 ум. од. тільки на 7, 21 та 28 доби моделювання АКМП ($p<0,05$) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Показники перекисного окиснення білків в сироватці крові щурів дослідних груп залежно від терміну спостереження ($M\pm m$)

Показники	Термін спостереження					
	Період формування моделі патології				Після формування моделі патології	
	7 доба ⁵	14 доба ⁶	21 доба ⁷	28 доба ⁸	35 доба ⁹	42 доба ¹⁰
1	2	3	4	5	6	7
I група¹	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
ОМБ-356, ум. од.	1,4±0,3 $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$	1,6±0,3 $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$	1,5±0,3 $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$	1,5±0,5 $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$	1,9±0,7 $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$	1,2±0,2 $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$
ОМБ-370, ум. од.	0,42±0,03 $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	0,10±0,01 $p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{1-4}<0,01$	0,20±0,04 $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	0,21±0,04 $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	0,21±0,01 $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	0,21±0,04 $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$
ОМБ-430, ум. од.	0,20±0,04 $p_{1-3}<0,05$	0,30±0,01	0,32±0,01 $p_{1-3}<0,05$	0,11±0,02	0,40±0,01	0,23±0,02
ОМБ-530, ум. од.	0,02±0,03	0,13±0,03	0,05±0,03	0,10±0,04 $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$	0,5±0,5	0,1±0,1
II група²	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
ОМБ-356, ум. од.	1,3±0,3 $p_{2-3}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$	1,6±0,4 $p_{2-3}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$	1,5±0,4 $p_{2-3}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$	1,5±0,6 $p_{2-3}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$	1,9±0,1 $p_{2-3}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$	1,2±0,3 $p_{2-3}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$
ОМБ-370, ум. од.	0,8±0,1 $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$	1,3±0,3 $p_{2-3}<0,01$ $p_{2-4}<0,01$	1,0±0,3 $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$	0,9±0,3 $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$	1,4±0,1 $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$	0,9±0,4 $p_{2-3}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$
ОМБ-430, ум. од.	0,30±0,01 $p_{2-3}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$	0,60±0,02	0,41±0,02 $p_{2-3}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$	0,22±0,02	0,90±0,01	0,61±0,03
ОМБ-530, ум. од.	0,02±0,04	0,01±0,01	0,01±0,03	0,02±0,03 $p_{2-3}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$	0,01±0,01	0,01±0,02

«Продовж. табл. 4.6»

1	2	3	4	5	6	7
ІІІ група³	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
ОМБ-356, ум. од.	2,6±0,3 $p_{3-4}<0,05$	2,9±0,1 $p_{3-4}<0,05$	3,2±0,2 $p_{3-4}<0,05$	3,4±0,2 $p_{3-4}<0,05$	2,8±0,2 $p_{3-4}<0,05$	2,2±0,6 $p_{3-4}<0,05$
ОМБ-370, ум. од.	2,1±0,3 $p_{3-4}<0,001$	2,2±0,4 $p_{3-4}<0,01$	2,4±0,2 $p_{3-4}<0,001$	2,3±0,1 $p_{3-4}<0,001$	2,0±0,2 $p_{3-4}<0,001$	1,5±0,4 $p_{3-4}<0,05$
ОМБ-430, ум. од.	0,7±0,2 $p_{3-4}<0,05$	0,7±0,2	0,6±0,1 $p_{3-4}<0,05$	0,8±0,1	0,6±0,3	0,4±0,2
ОМБ-530, ум. од.	0,4±0,3	0,4±0,3	0,2±0,1	0,2±0,1 $p_{3-4}<0,05$	0,1±0,5 $p_{8-9}<0,05$	0,3±0,2 $p_{8-10}<0,05$ $p_{9-10}<0,05$
ІV група⁴	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
ОМБ-356, ум. од.	1,5±0,3	1,8±0,2 $p_{5-6}<0,05$	2,1±0,2 $p_{5-7}<0,05$ $p_{6-7}<0,05$	2,7±0,2 $p_{6-8}<0,05$ $p_{7-8}<0,05$	2,3±0,1	2,3±0,2
ОМБ-370, ум. од.	0,9±0,1	0,9±0,4	1,5±0,2	1,8±0,2	1,8±0,1	1,4±0,2
ОМБ-430, ум. од.	0,7±0,1	0,6±0,2	0,9±0,2	0,5±0,3	0,8±0,1	0,7±0,1
ОМБ-530, ум. од.	0,2±0,1	0,10±0,07	0,12±0,05	0,11±0,03	0,31±0,02	0,12±0,01

Примітка.

p - вірогідність різниці показників у щурів I (1), II (2) III (3) та IV (4) груп, на 7 (5), 14 (6), 21 (7) та 28 (8) добу періоду формування і на 35 (9) та 42 (10) добу після формування моделі патології.

Активація процесів перекисного окиснення ліпідів у щурів на тлі введення доксорубіцину без та із метаболічною корекцією супроводжувалась також напруженням системи антиоксидантного захисту, на що вказувало вірогідне ($p<0,05$) збільшення активності в сироватці церулоплазміну і зменшення активності каталази порівняно з групами контролю вже починаючи із 7 доби та протягом всього періоду формування моделі патології та на 7–14 добу після формування антрациклінової кардіоміопатії ($p<0,01-0,001$). Особливо вираженими ці зміни були у тварин ІІІ групи (табл. 4.7). Так, протягом всього періоду динамічного спостереження рівень церулоплазміну в сироватці крові у цій групі у 1,8 рази перевищував рівень даного показника у тварин, які

Таблиця 4.7

**Рівень показників антиоксидантного захисту в сироватці крові щурів
дослідних груп (M±m)**

Показники	I група ¹ (n=30)	II група ² (n=30)	III група ³ (n=30)	IV група ⁴ (n=30)
Кatalаза, мгН ₂ O ₂ /мл	8,0±0,3 $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	8,0±0,2 $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$	3,5±0,3 $p_{3-4}<0,001$	6,0±0,3
Церулоплазмін, ум. од.	19,3±1,1 $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	19,1±0,9 $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$	47,2±3,3 $p_{3-4}<0,001$	26,1±1,1

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у щурів I (1), II (2) та III(3) та IV (4) груп.

отримували левокарнітин, тоді як активність каталази у щурів із медикаментозною корекцією була у 1,7 рази вища за таку у групі моделювання антрациклінової кардіоміопатії. При цьому, тривалість введення доксорубіцину у тварин, що отримували левокарнітин, не впливалася на показник активності каталази (табл. 4.8).

Таким чином, у тварин із модельованою антрацикліновою кардіоміопатією розвивається надмірна активація перекисного окиснення ліпідів та білків при одночасному дисбалансі в системі антиоксидантних ферментів, що проявляється зростанням активності церулоплазміну на фоні зниження активності каталази. В той же час, у тварин, які отримували метаболічну корекцію левокарнітином, рівень показників ПОЛ та ПОБ як в гомогенаті міокарду, так і в сироватці крові був значно нижчий за такий у тварин із модельованою АКМП, проте перевищував значення даного показника в групах контролю. Слід відмітити, що стан АОЗ у тварин із медикаментозною корекцією характеризувався менш вираженим дисбалансом показників даної системи, що вказує на активацію та врегулювання метаболічних порушень левокарнітином на фоні доксорубіцинової інтоксикації.

Таблиця 4.8

**Показники антиоксидантного захисту в сироватці крові щурів
дослідних груп залежно від терміну спостереження (M±m)**

Показники	Термін спостереження					
	Період формування моделі патології				Після формування моделі патології	
	7 доба ⁵	14 доба ⁶	21 доба ⁷	28 доба ⁸	35 доба ⁹	42 доба ¹⁰
I група¹	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Кatalаза, мгН ₂ O ₂ /мл	7,8±0,4 p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01	9,0±0,2 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001	7,5±0,8 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₁₋₄ <0,05	8,5±0,4 p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01	6,8±0,4 p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01	8,3±0,1 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001
ЦП, ум. од.	18,8±3,9	19,2±2,6	19,0±1,6 p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01	22,4±2,8 p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01	17,9±0,7 p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01	19,2±4,7 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001
II група²	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Кatalаза, мгН ₂ O ₂ /мл	7,8±0,3 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,01	8,8±0,2 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001	7,5±0,8 p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	8,6±0,6 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,01	6,9±0,4 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,01	8,2±0,1 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001
ЦП, ум. од.	18,4±3,5	18,9±2,3	18,5±2,2 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,01	17,9±0,4 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,01	21,2±2,3 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,01	20,6±0,6 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001
III група³	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Кatalаза, мгН ₂ O ₂ /мл	5,1±0,6 p ₃₋₄ <0,01	4,5±0,2 p ₃₋₄ <0,001 p ₅₋₆ <0,05	3,9±0,1 p ₃₋₄ <0,001 p ₅₋₇ <0,05 p ₆₋₇ <0,05	3,1±0,2 p ₃₋₄ <0,01 p ₅₋₈ <0,05 p ₆₋₈ <0,05 p ₇₋₈ <0,05	2,1±0,5 p ₃₋₄ <0,01	2,1±0,1 p ₃₋₄ <0,001
ЦП, ум. од.	23,2±3,1 p ₃₋₄ <0,001	39,2±4,1 p ₃₋₄ <0,001	47,2±2,1 p ₃₋₄ <0,01 p ₅₋₇ <0,001 p ₆₋₇ <0,001	58,2±4,8 p ₃₋₄ <0,01 p ₅₋₈ <0,001 p ₆₋₈ <0,001 p ₇₋₈ <0,001	59,9±1,8 p ₃₋₄ <0,01	55,7±0,9 p ₃₋₄ <0,001
IV група⁴	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Кatalаза, мгН ₂ O ₂ /мл	8,0±0,6	6,6±0,6	6,1±0,1	5,5±0,8	5,2±0,8	5,6±0,2
ЦП, ум.од.	21,2±2,4	28,3±4,7	30,0±0,8	31,2±1,1	26,7±1,1	24,1±1,7

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у щурів I (1), II (2) III (3) та IV (4) груп, на 7 (5), 14 (6), 21 (7) та 28 (8) добу періоду формування і на 35 (9) та 42 (10) добу після формування моделі патології.

Дослідження анаеробного гліколізу у щурів із груп моделювання АКМП показало вірогідне зростання рівня лактату та зниження пірувату по відношенню до груп контролю ($p<0,01$) в сироватці крові протягом всього періоду динамічного спостереження, а в гомогенаті міокарду на 7–28 доби моделювання АКМП. Так, середні значення показників лактату у III групи за означений період спостереження у 1,6 рази в сироватці та у 1,3 рази в гомогенаті міокарду перевищували середні значення даних показників у тварин, які отримували левокарнітин ($p<0,05$). Більше того, у тварин, що отримували кардіопротекторну терапію L-карнітинмісним препаратом, не відмічали вірогідного зниження показників пірувату при зростанні тривалості введення та кумулятивної дози доксорубіцину (табл. 4.9, 4.10, 4.11).

Таблиця 4.9

Рівень показників анаеробного гліколізу в сироватці крові та гомогенаті міокарду щурів дослідних груп ($M\pm m$)

Показники	I група ¹ (n=30)	II група ² (n=30)	III група ³ (n=30)	IV група ⁴ (n=30)
Сироватка крові:				
Лактат, ммоль/л	0,11±0,01 $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	0,10±0,01 $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$	0,7±0,1 $p_{3-4}<0,01$	0,42±0,02
Піруват, мкмоль/л	29,4±0,8 $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,01$	29,7±0,9 $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,01$	17,8±1,0 $p_{3-4}<0,01$	23,4±1,1
Гомогенат міокарду:				
Лактат, ммоль/л	0,21±0,02 $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	0,20±0,02 $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$	0,42±0,03 $p_{3-4}<0,01$	0,31±0,01
Піруват, мкмоль/л	20,2±0,6 $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,01$	21,1±0,5 $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,01$	14,1±1,0 $p_{3-4}<0,01$	17,2±0,7

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у щурів I (1), II (2), III (3) та IV (4) груп.

Таблиця 4.10

Показники анаеробного гліколізу в сироватці крові щурів дослідних груп залежно від терміну спостереження ($M \pm m$)

Показники	Термін спостереження					
	Період формування моделі патології				Після формування моделі патології	
	7 доба ⁵ n=5	14 доба ⁶ n=5	21 доба ⁷ n=5	28 доба ⁸ n=5	35 доба ⁹ n=5	42 доба ¹⁰ n=5
I група¹						
Лактат, ммоль/л	0,10±0,01 $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$	0,11±0,01 $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	0,12±0,01 $p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{1-4}<0,01$	0,20±0,02 $p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{1-4}<0,01$	0,11±0,06 $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$	0,12±0,01 $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$
Піруват, мкмоль/л	31,0±1,7 $p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{1-4}<0,01$	29,3±0,9 $p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{1-4}<0,01$	32,7±1,5 $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$	27,5±2,5 $p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$	27,0±1,0 $p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{1-4}<0,01$	26,5±1,5
II група²	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Лактат, ммоль/л	0,10±0,01 $p_{2-3}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$	0,12±0,02 $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$	0,12±0,02 $p_{2-3}<0,01$ $p_{2-4}<0,01$	0,21±0,01 $p_{2-3}<0,01$ $p_{2-4}<0,01$	0,10±0,07 $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$	0,11±0,01 $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$
Піруват, мкмоль/л	31,3±1,2 $p_{2-3}<0,01$ $p_{2-4}<0,01$	30,7±1,8 $p_{2-3}<0,01$ $p_{2-4}<0,01$	33,7±1,9 $p_{2-3}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$	27,0±2,0 $p_{2-3}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$	27,5±0,5 $p_{2-3}<0,01$ $p_{2-4}<0,01$	25,0±1,0
III група³	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Лактат, ммоль/л	0,14±0,02 $p_{3-4}<0,05$	0,5±0,1 $p_{3-4}<0,001$ $p_{5-6}<0,05$	0,6±0,1 $p_{3-4}<0,01$ $p_{5-7}<0,05$ $p_{6-7}<0,05$	0,7±0,1 $p_{3-4}<0,01$ $p_{5-8}<0,05$ $p_{6-8}<0,05$ $p_{7-8}<0,05$	1,0±0,1 $p_{3-4}<0,001$	1,2±0,2 $p_{3-4}<0,001$
Піруват, мкмоль/л	27,4±1,7 $p_{3-4}<0,01$	24,1±1,0 $p_{3-4}<0,01$	20,1±0,7 $p_{3-4}<0,05$	16,3±0,6 $p_{3-4}<0,05$	11,1±0,5 $p_{3-4}<0,01$	7,8±0,5
IV група⁴	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Лактат, ммоль/л	0,23±0,03 $p_{5-6}<0,05$	0,32±0,03 $p_{5-7}<0,05$ $p_{6-7}<0,05$	0,42±0,02 $p_{5-7}<0,05$ $p_{6-8}<0,05$ $p_{7-8}<0,05$	0,40±0,04 $p_{5-8}<0,05$ $p_{6-8}<0,05$ $p_{7-8}<0,05$	0,50±0,02	0,51±0,02
Піруват, мкмоль/л	28,5±1,6	26,6±1,7	24,3±0,9	22,1±0,7	20,2±0,8	18,8±0,4

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у щурів I (1), II (2) III (3) та IV (4) груп, на 7 (5), 14 (6), 21 (7) та 28 (8) добу періоду формування і на 35 (9) та 42 (10) добу після формування моделі патології.

Таблиця 4.11

Показники анаеробного гліколізу в гомогенаті міокарду щурів дослідних груп залежно від терміну спостереження ($M \pm m$)

Показник і	Термін спостереження					
	Період формування моделі патології				Після формування моделі патології	
	7 доба ⁵	14 доба ⁶	21 доба ⁷	28 доба ⁸	35 доба ⁹	42 доба ¹⁰
I група¹	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Лактат, ммол/л	0,32±0,04 р ₁₋₂ <0,01 р ₁₋₃ <0,01 р ₁₋₄ <0,01	0,21±0,03 р ₁₋₂ <0,01 р ₁₋₃ <0,01 р ₁₋₄ <0,01	0,21±0,04 р ₁₋₂ <0,01 р ₁₋₃ <0,01 р ₁₋₄ <0,01	0,22±0,03 р ₁₋₂ <0,01 р ₁₋₃ <0,01 р ₁₋₄ <0,01	0,2±0,1 р ₁₋₂ <0,01 р ₁₋₃ <0,01 р ₁₋₄ <0,01	0,2±0,1 р ₁₋₂ <0,01 р ₁₋₃ <0,01 р ₁₋₄ <0,01
Піруват, мкмоль/л	22,0±2,3 р ₁₋₂ <0,01 р ₁₋₃ <0,01 р ₁₋₄ <0,01	19,7±0,3 р ₁₋₂ <0,01 р ₁₋₃ <0,01 р ₁₋₄ <0,01	21,3±0,9 р ₁₋₂ <0,01 р ₁₋₃ <0,01 р ₁₋₄ <0,01	16,5±0,5 р ₁₋₂ <0,01 р ₁₋₃ <0,01 р ₁₋₄ <0,01	20,0±1,0 р ₁₋₂ <0,01 р ₁₋₃ <0,01 р ₁₋₄ <0,01	20,5±0,5 р ₁₋₂ <0,01 р ₁₋₃ <0,01 р ₁₋₄ <0,01
II група²	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Лактат, ммол/л	0,3±0,1 р ₂₋₃ <0,01 р ₂₋₄ <0,01	0,20±0,04 р ₂₋₃ <0,01 р ₂₋₄ <0,01	0,21±0,04 р ₂₋₃ <0,01 р ₂₋₄ <0,01	0,22±0,02 р ₂₋₃ <0,01 р ₂₋₄ <0,01	0,21±0,03 р ₂₋₃ <0,01 р ₂₋₄ <0,01	0,24±0,03 р ₂₋₃ <0,01 р ₂₋₄ <0,01
Піруват, мкмоль/л	22,7±1,5 р ₂₋₃ <0,01 р ₂₋₄ <0,01	19,7±0,7 р ₂₋₃ <0,01 р ₂₋₄ <0,01	21,7±0,9 р ₂₋₃ <0,01 р ₂₋₄ <0,01	19,5±1,5 р ₂₋₃ <0,01 р ₂₋₄ <0,01	21,0±1,0 р ₂₋₃ <0,01 р ₂₋₄ <0,01	21,5±0,5 р ₂₋₃ <0,01 р ₂₋₄ <0,01
III група³	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Лактат, ммол/л	0,30±0,02 р ₃₋₄ <0,01	0,31±0,02 р ₃₋₄ <0,01	0,42±0,02 р ₃₋₄ <0,01	0,5±0,1 р ₃₋₄ <0,01	0,5±0,1 р ₃₋₄ <0,01	0,52±0,02 р ₃₋₄ <0,01
Піруват, мкмоль/л	20,8±1,2 р ₃₋₄ <0,01	17,3±1,2 р ₃₋₄ <0,01 р ₅₋₆ <0,05	15,1±1,0 р ₃₋₄ <0,01 р ₅₋₇ <0,05 р ₆₋₇ <0,05	12,5±0,9 р ₃₋₄ <0,01 р ₅₋₈ <0,05 р ₆₋₈ <0,05 р ₇₋₈ <0,05	10,2±0,7 р ₃₋₄ <0,01 р ₅₋₈ <0,05 р ₆₋₈ <0,05 р ₇₋₈ <0,05	8,8±0,8 р ₃₋₄ <0,01
IV група⁴	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Лактат, ммол/л	0,23±0,01 р ₅₋₆ <0,01	0,34±0,02 р ₅₋₆ <0,01	0,34±0,01 р ₅₋₇ <0,01 р ₆₋₇ <0,01	0,31±0,03 р ₅₋₈ <0,05 р ₆₋₈ <0,05 р ₇₋₈ <0,05	0,42±0,03 р ₅₋₈ <0,05 р ₆₋₈ <0,05 р ₇₋₈ <0,05	0,40±0,02 р ₅₋₈ <0,05 р ₆₋₈ <0,05 р ₇₋₈ <0,05
Піруват, мкмоль/л	21,2±1,2	20,5±1,0	18,1±0,9	16,3±0,6	14,5±0,6	12,7±0,3

Примітка.

р – вірогідність різниці показників у щурів I (1), II (2) III (3) та IV (4) груп, на 7 (5), 14 (6), 21 (7) та 28 (8) добу періоду формування моделі патології і на 35 (9) та 42 (10) добу після формування моделі патології.

Дослідження стану енергетичного забезпечення міокарду у щурів III групи без метаболічного захисту показало вірогідно ($p<0,01$) нижчий рівень АТФ як в сироватці, так і в гомогенаті міокарду у порівнянні із групами контролю. У тварин, що отримували левокарнітин, показник АТФ хоч і був вірогідно нижчим за такий у групах контролю, втім в 1,6 рази в сироватці та 2,7 рази в гомогенаті міокарду був достовірно вищим ніж у тварин III групи, які не мали кардіопротекції ($p<0,01$) (рис. 4.7).

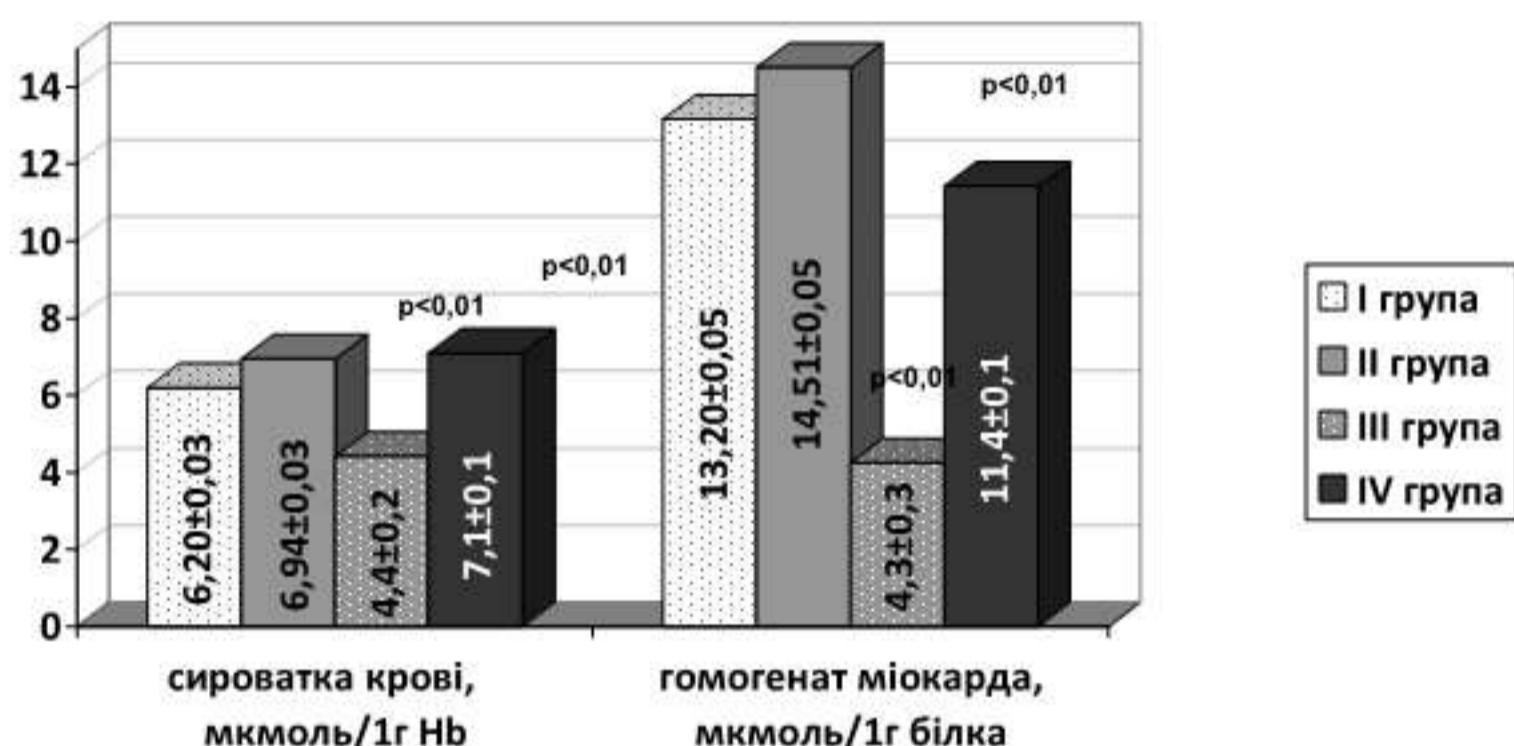


Рис. 4.7 Рівень АТФ в сироватці крові та гомогенаті міокарду у щурів дослідних груп

В сироватці крові усіх досліджуваних груп відмічалася достовірна різниця показника АТФ на 21–28 доби періоду моделювання та 7–14 доби після формування патології ($p<0,05$), а в гомогенаті міокарду – на всіх етапах дослідження (табл. 4.12).

Таким чином, встановлено, що у тварин при моделюванні антрациклінової кардіоміопатії із зростанням кумулятивної дози доксорубіцину розвивається виражений дефіцит енергетичного забезпечення. Натомість, у тварин, які отримували кардіопротекторну терапію левокарнітином, рівень енергетичного забезпечення назагал та енергетичного забезпечення серцевого м’язу зокрема були вищими.

Таблиця 4.12

**Показники АТФ в сироватці крові та гомогенаті міокарду щурів
дослідних груп залежно від терміну спостереження (M±m)**

Показники	Термін спостереження					
	Період формування моделі патології				Після формування моделі патології	
	7 доба ⁵	14 доба ⁶	21 доба ⁷	28 доба ⁸	35 доба ⁹	42 доба ¹⁰
1	2	3	4	5	6	7
Сироватка крові:						
I група¹	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
АТФ, мкмоль/ 1 г Hb	6,1±0,2	5,9±0,2	6,2±0,1 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₁₋₄ <0,05	6,6±0,1 p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01	6,4±0,2 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001	6,1±0,1 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001
II група²	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
АТФ, мкмоль/ 1 г Hb	6,8±0,2	6,6±0,2	7,0±0,1 p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	7,3±0,1 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,01	7,1±0,2 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001	6,9±0,1 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001
III група³	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
АТФ, мкмоль/ 1 г Hb	7,6±0,1	6,5±0,2 p ₅₋₆ < 0,001	5,5±0,3 p ₃₋₄ <0,05 p ₅₋₇ <0,001 p ₆₋₇ <0,001	2,4±0,3 p ₃₋₄ <0,01 p ₅₋₈ <0,01 p ₆₋₈ <0,01 p ₇₋₈ <0,01	2,3±0,3 p ₃₋₄ <0,001	2,2±0,3 p ₃₋₄ <0,001
IV група⁴	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
АТФ, мкмоль/ 1 г Hb	7,3±0,6	7,6±0,9	7,3±0,3	6,5±1,0	6,5±0,2	6,7±0,3
Гомогенат міокарду:						
I група¹	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
АТФ, мкмоль/ 1 г білка	13,1±0,4 p ₁₋₂ < 0,01 p ₁₋₃ < 0,01 p ₁₋₄ <0,01	13,6±0,2 p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01	13,0±0,2 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001	12,7±0,3 p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ <0,01	13,8±0,2 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001	12,7±0,3 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001
II група²	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
АТФ, мкмоль/ 1 г білка	14,4±0,5 p ₂₋₃ < 0,01 p ₂₋₄ < 0,001	15,0±0,2 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,01	14,3±0,2 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001	14,0±0,3 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,01	15,3±0,2 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001	14,0±0,4 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001

«Продовж. табл. 4.12»

1	2	3	4	5	6	7
III група ³	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
АТФ, мкмоль/ 1 г білка	9,1±0,6 р ₃₋₄ < 0,01	6,6±0,4 р ₃₋₄ <0,01 р ₅₋₆ <0,05	5,8±0,3 р ₃₋₄ <0,001 р ₅₋₇ <0,05 р ₆₋₇ <0,05	2,8±1,7 р ₃₋₄ <0,01 р ₅₋₈ <0,05 р ₆₋₈ <0,05	0,5±0,3 р ₃₋₄ <0,001	0,7±0,1 р ₃₋₄ <0,001
IV група ⁴	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
АТФ, мкмоль/ 1 г білка	11,8±0,7	11,7±0,8	12,4±1,0	9,8±1,0	10,8±0,9	10,9±0,5

Примітка.

p - вірогідність різниці показників у щурів I (1), II (2) III (3) та IV (4) груп, на 7 (5), 14 (6), 21 (7) та 28 (8) добу періоду формування моделі патології і на 35 (9) та 42 (10) добу після формування моделі патології.

Аналіз рівня магнію у тварин із модельованою АКМП показав вірогідне його зниження у порівнянні із контролем як в сироватці, так і в гомогенаті міокарду ($p<0,01$). У тварин IV групи рівень магнію був вищим в 1,5 рази в сироватці та у 1,4 – в гомогенаті міокарду від рівня останнього у тварин III групи (рис. 4.8).

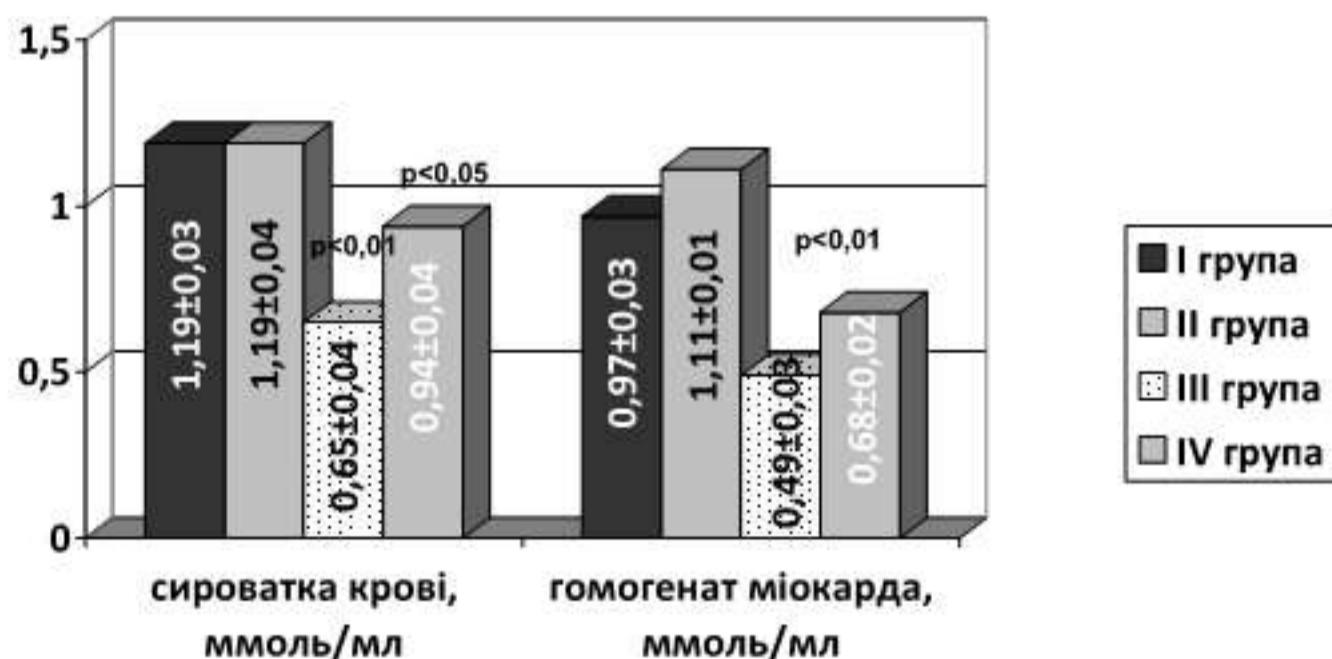


Рис. 4.8 Рівень магнію в сироватці крові та гомогенаті міокарду щурів дослідних груп

Порівняння середніх значень показників магнію між групами (табл. 4.13)

Таблиця 4.13

Рівень магнію в гомогенаті міокарду та сироватці крові щурів дослідних груп залежно від терміну спостереження ($M \pm m$)

Показники	Термін спостереження					
	Період формування моделі патології				Після формування моделі патології	
	7 доба ⁵	14 доба ⁶	21 доба ⁷	28 доба ⁸	35 доба ⁹	42 доба ¹⁰
Гомогенат міокарду:						
I група¹	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Mg ⁺ , ммоль/мл	1,0 ± 0,1	0,8 ± 0,1	1,1 ± 0,2 <i>p₁₋₃ < 0,05</i>	0,8 ± 0,6	0,9 ± 0,1 <i>p₁₋₃ < 0,01</i>	1,3 ± 0,3 <i>p₁₋₃ < 0,001</i>
II група²	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Mg ⁺ , ммоль/мл	1,1 ± 0,1	0,9 ± 0,4	1,2 ± 0,3 <i>p₂₋₃ < 0,05</i> <i>p₂₋₄ < 0,05</i>	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,1 <i>p₂₋₃ < 0,01</i> <i>p₂₋₄ < 0,01</i>	1,3 ± 0,2 <i>p₂₋₃ < 0,001</i> <i>p₂₋₄ < 0,001</i>
III група³	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Mg ⁺ , ммоль/мл	0,82 ± 0,01	0,83 ± 0,04	0,71 ± 0,02 <i>p₃₋₄ < 0,05</i>	0,53 ± 0,01	0,21 ± 0,03 <i>p₃₋₄ < 0,01</i> <i>p₈₋₉ < 0,01</i>	0,12 ± 0,04 <i>p₃₋₄ < 0,001</i> <i>p₈₋₁₀ < 0,01</i> <i>p₉₋₁₀ < 0,01</i>
IV група⁴	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Mg ⁺ , ммоль/мл	1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,1
Сироватка крові:						
I група¹	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Mg ⁺ , ммоль/мл	1,5 ± 0,2	0,8 ± 0,3	1,0 ± 0,1	0,8 ± 0,1	1,2 ± 0,3	1,7 ± 0,1 <i>p₁₋₃ < 0,001</i>
II група²	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Mg ⁺ , ммоль/мл	1,5 ± 0,1	0,8 ± 0,4	0,9 ± 0,4	0,9 ± 0,1	1,3 ± 0,3	1,8 ± 0,2 <i>p₂₋₃ < 0,001</i> <i>p₂₋₄ < 0,001</i>
III група³	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Mg ⁺ , ммоль/мл	1,1 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0,2 ± 0,1 <i>p₈₋₉ < 0,05</i>	0,2 ± 0,1 <i>p₃₋₄ < 0,001</i> <i>p₈₋₁₀ < 0,05</i> <i>p₉₋₁₀ < 0,05</i>
IV група⁴	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5
Mg ⁺ , ммоль/мл	1,5 ± 0,2	1,3 ± 0,4	0,8 ± 0,1	1,2 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,5 ± 0,1

Примітка

p – вірогідність різниці показників у щурів I (1), II (2) III (3) та IV (4) груп, на 7 (5), 14 (6), 21 (7) та 28 (8) добу періоду формування моделі патології і на 35 (9) та 42 (10) добу після формування моделі патології.

експериментального дослідження як в гомогенаті міокарду, так і в сироватці крові показало достовірність різниці значень на 14–28 доби періоду моделювання і 7–14 доби після формування АКМП, відповідно ($p<0,05$).

При цьому, зниження показника магнію в гомогенаті міокарду тварин III групи виявлялось із 28 доби експерименту ($p<0,01$). Після завершення формування моделі АКМП рівень магнію продовжував знижуватись. Так, на 14 добу після завершення формування моделі патології відмічено найнижчий рівень магнію у міокарді ($p_{I,II-III}<0,05$). У сироватці крові рівень магнію був дещо вищий та, складаючи ($0,16\pm0,09$) (ммоль/л), все ж вірогідно відрізнявся від такого у групах контролю ($p_{I,II-III}<0,05$) на 7–14 доби після формування моделі АКМП. Метаболічна терапія левокарнітином у тварин IV групи забезпечила відсутність коливань показника магнію у гомогенаті міокарду, втім у сироватці на 7–14 доби після формування АКМП відмінність була вірогідною ($p<0,05$).

Зважаючи на кардіотоксичність доксорубіцину, вважали за потрібне визначити рівень маркера міокардіального пошкодження – тропоніну-I. Так, в сироватці крові тварин III та IV груп на 28 добу періоду формування моделі патології встановлено вірогідно вищі рівні тропоніну-I, проти таких у групах контролю ($p<0,001$) (рис. 4.9).

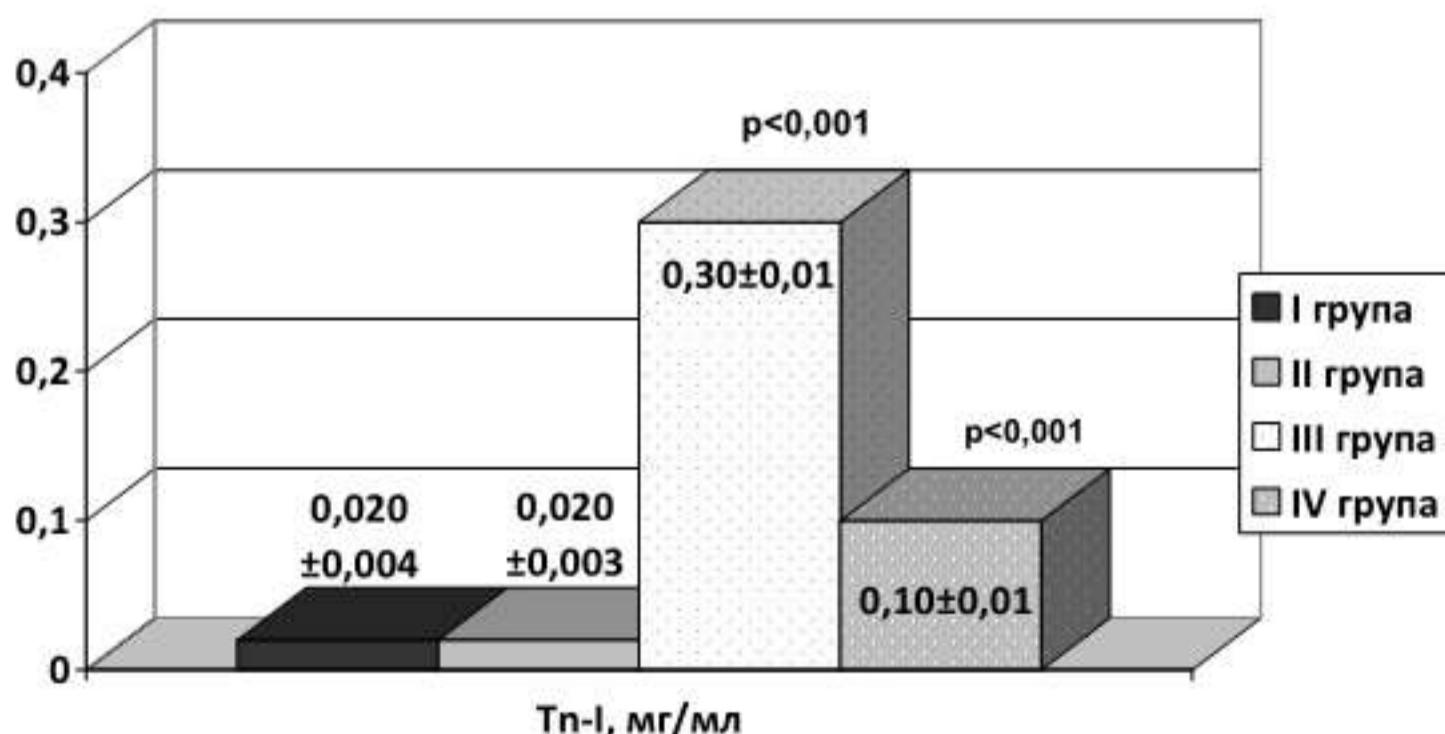


Рис. 4.9 Рівень тропоніну-I в сироватці крові щурів дослідних груп на 28 добу періоду формування моделі антрациклінової кардіоміопатії

Отже, аналіз отриманих даних свідчить про виражене міокардіальне пошкодження, яке є наслідком тропності доксорубіцину до кардіоміоцитів. Застосування левокарнітину забезпечує міокардіальний захист та зменшує прояви некротичних процесів у кардіоміоцитах, про що свідчить у 2,1 рази нижче ($p<0,01$) середнє значення показника тропоніну-І в сироватці у тварин, які отримували медикаментозну кардіопroteкцію.

4.3. Ультраструктура міокарду щурів при моделюванні антрациклінової кардіоміопатії та за умов її метаболічної корекції левокарнітином

При дослідженні ультраструктур міокарду ЛШ у тварин, яким з метою моделювання АКМП вводили доксорубіцин, виявили ряд типових змін, що стосувалися як кардіоміоцитів, так і гемокапілярів.

Так, через 7 діб після першого введення доксорубіцину в окремих КМЦ відмічалася саркоплазма низької електроннооптичної щільності (рис. 4.9). При цьому, спостерігали овальної форми ядра з неглибокими інвагінаціями ядерної

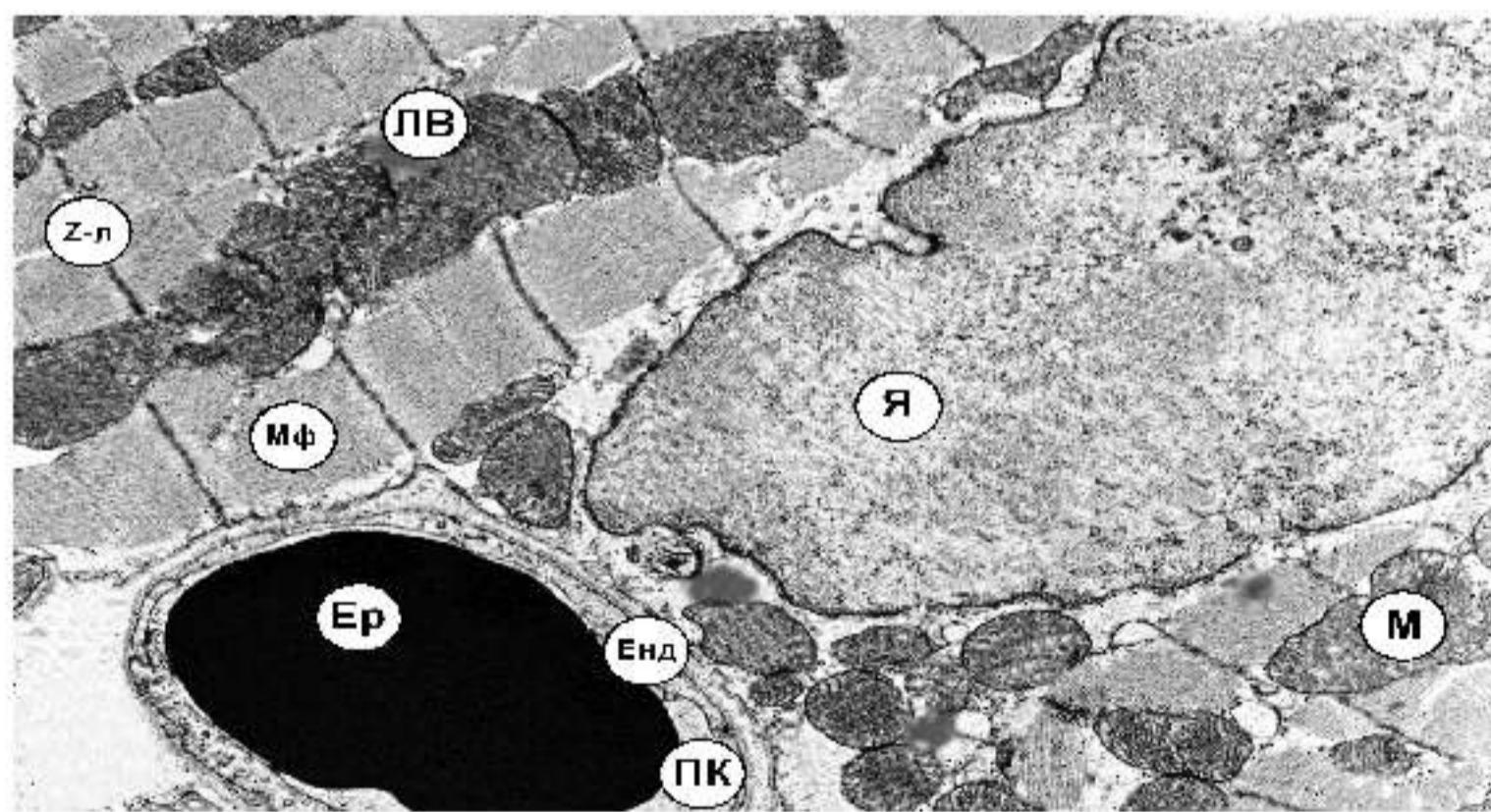


Рис. 4.9 Ультраструктурні зміни у кардіоміоцитах лівого шлуночка щура на 7 добу періоду формування АКМП: М – мітохондрій; Мф – міофібрили; Я – ядро; Z-л – Z-лінії; ЛВ – ліпідні включення. Електронномікроскопічна фотографія. 36. 16000.

оболонки. Гранули хроматину рівномірно розподілені по нуклеоплазмі. Зустрічаються клітини із маргінальною локалізацією хроматину. Поздовжня орієнтація міофібрил не порушена. В окремих клітинах відмічаються потовщення та фрагментація Z-ліній, а також розщеплення міофібрил на тонкі пучки. При цьому, між міофібрилами у вигляді ланцюжків розміщаються мітохондрії різної величини та форми. Деякі мітохондрії мають просвітлений матрикс та редуковані гребені, інші – електроннощільний матрикс. Між мітохондріями відмічаються поодинокі ліпідні включення. Цистерни і трубочки апарату Гольджі та гранулярної ендоплазматичної сітки помірно розширені.

На 7-й день експерименту зміни зі сторони гемокапілярів характеризуються незначним набряком ендотеліоцитів (рис. 4.10).

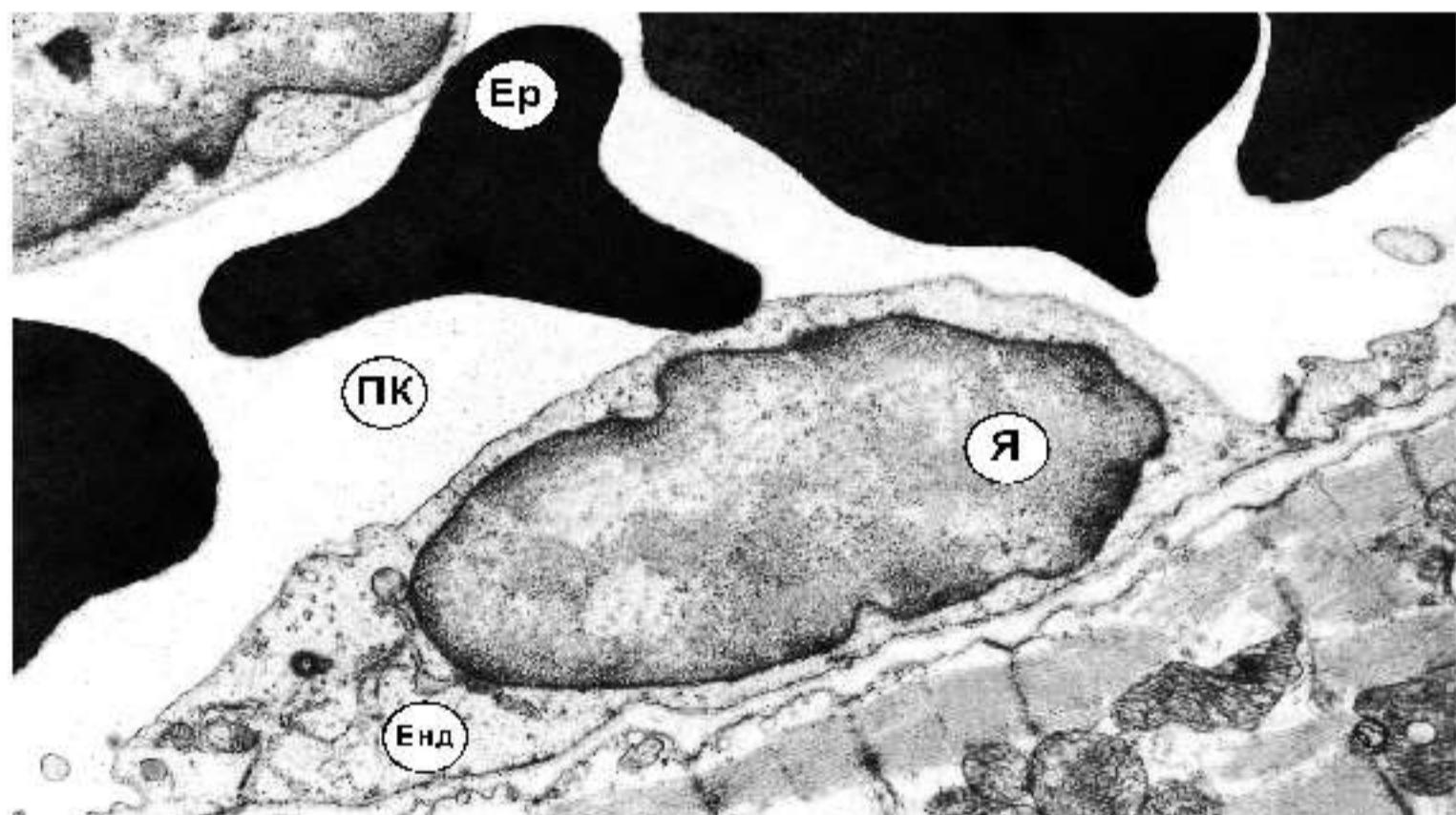


Рис. 4.10 Субмікроскопічна організація гемокапіляра лівого шлуночка на 7 добу періоду формування АКМП: Я – ядро; Енд – ендотеліоцит; Ep – еритроцит; ПК – просвіт капіляра. Електронномікроскопічна фотографія. 3б. 12000.

Ядра ендотеліоцитів овальної форми з інвагінаціями ядерної оболонки. В каріоплазмі відмічаються рівномірно розміщені гранули хроматину. Крім того, зустрічаються ядра з просвітленою нуклеоплазмою і маргінальним

роздашуванням хроматину. Місцями зустрічається розширений перинуклеарний простір. Мітохондрії збільшені за об'ємом із дезорганізованими поодинокими гребенями. Цистерни і трубочки гранулярної ендоплазматичної сітки та апарату Гольджі помірно розширені. У периферійних відділах ендотеліоцитів виявляється значна кількість мікропіноцитозних пухирців і вакуолей, які концентруються біля люмінальної поверхні плазмолеми. Основна перетинка утворює нерівномірну складчастість. Відмічається помірно розширений периваскулярний простір. У просвіті окремих гемокапілярів спостерігається агрегація тромбоцитів (рис. 4.11).

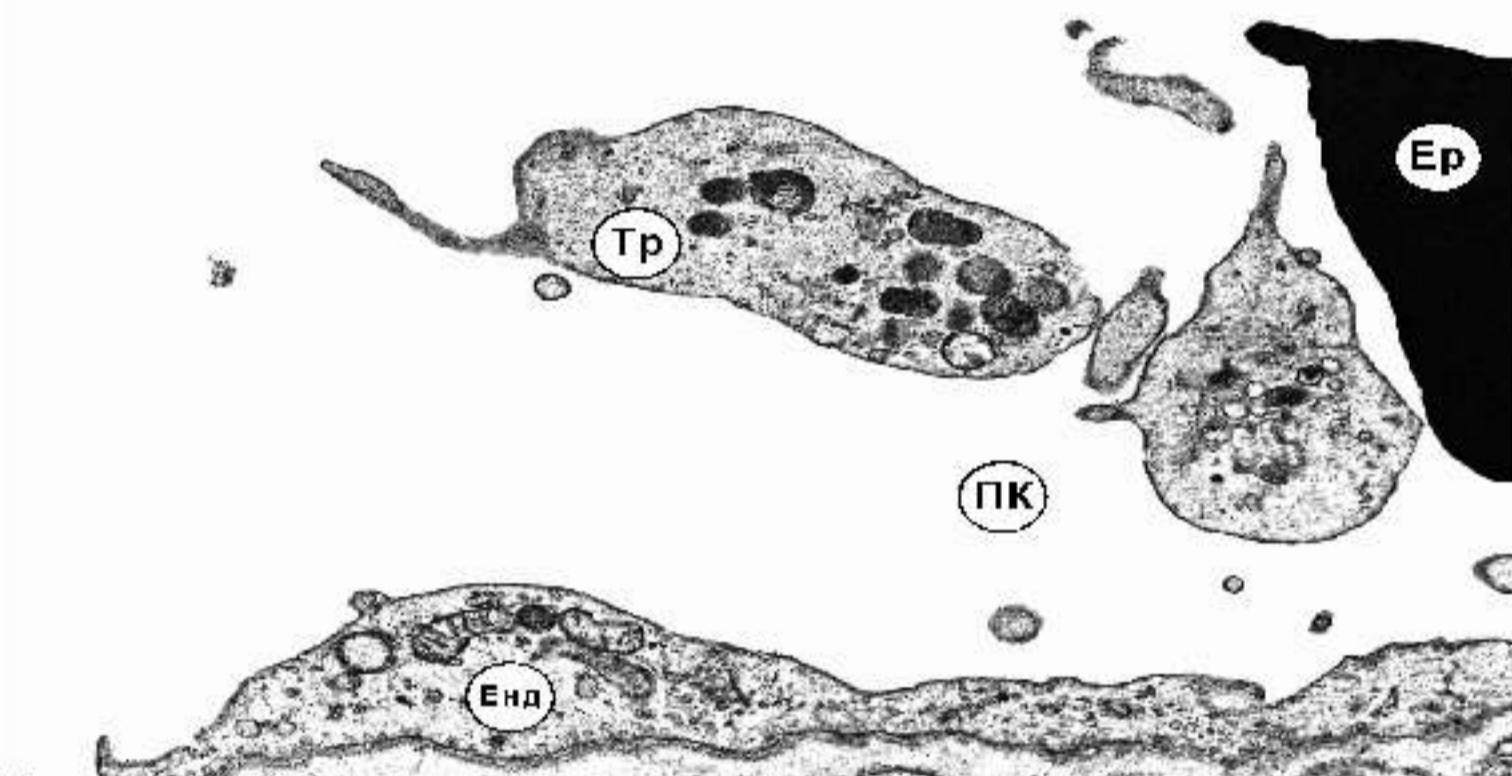


Рис. 4.11 Агрегація тромбоцитів у гемокапілярах міокарду лівого шлуночка на 7 добу періоду формування АКМП: Енд – ендотеліоцит; Тр – тромбоцит; Ер – еритроцит; ПК – просвіт капіляра. Електронномікроскопічна фотографія. 36. 12000.

На 14-у добу дослідження субмікроскопічно в КМЦ відмічається набряк саркоплазми. Зустрічаються ядра з матриксом низької електроннооптичної щільності та маргінальним розміщенням хроматину. Ядерна оболонка має звивисті контури та утворює складки. Відмічаються набряклі мітохондрії з поодинокими, фрагментованими гребенями, а у деяких – гребені повністю зруйновані (рис. 4.12 а).

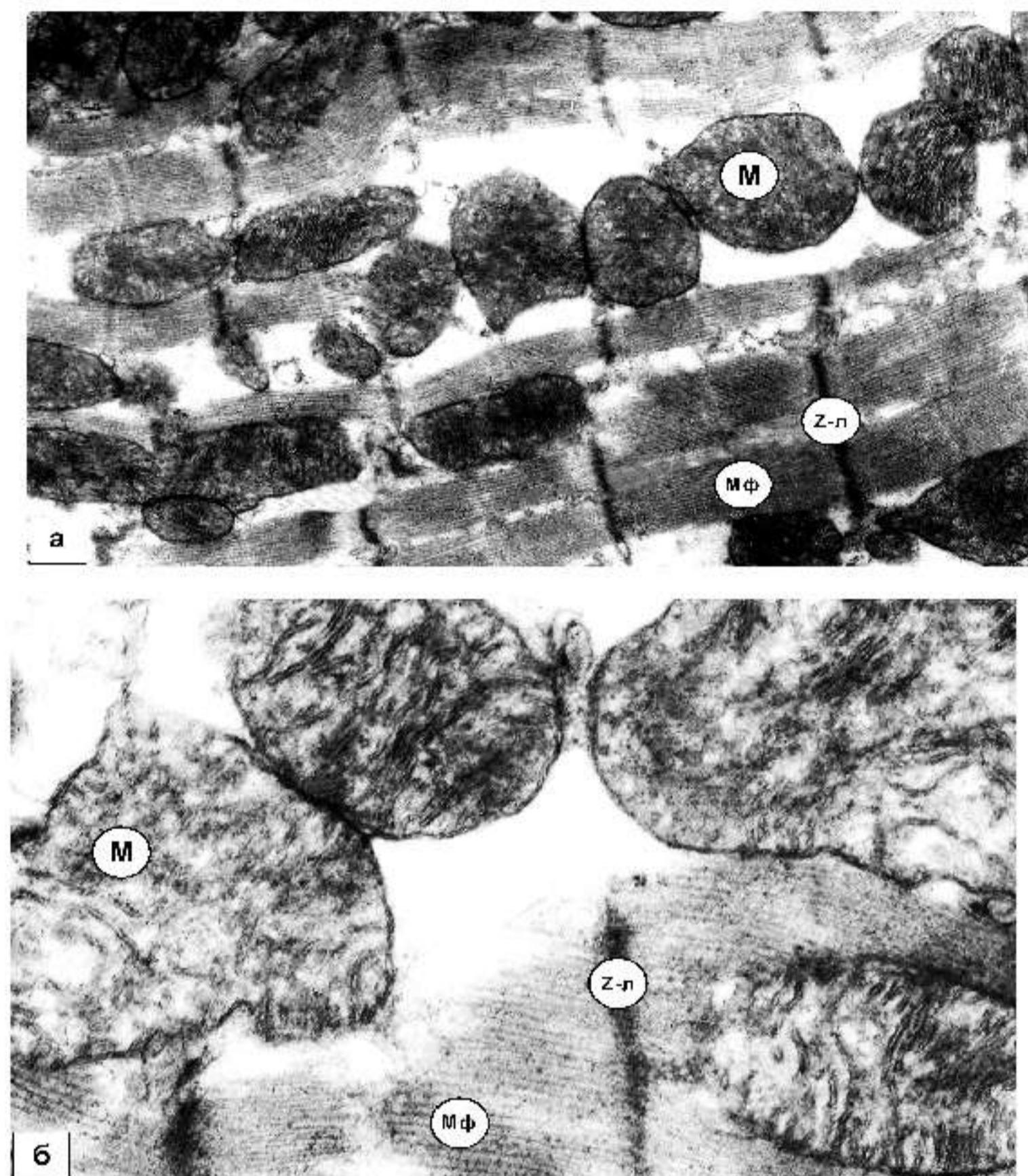


Рис. 4.12 Субмікроскопічні зміни у КМЦ ЛШ на 14 добу періоду формування АКМП (а,б): М – мітохондрії; Мф – міофібрили; Z-л – Z-лінії. Електронномікроскопічні фотографії. Зб.: а – 12000, б – 24000.

Зовнішні перетинки окремих мітохондрій втрачають двохконтурність та стають розпливчастими. У багатьох КМЦ повздовжня орієнтація міофібріл порушена, а Z-лінії потовщені, з нечіткими контурами (рис. 4.12 б).

На 14-у добу експерименту нарстають явища гіпергідратації в ендотеліоцитах гемокапілярів. У результаті набряку матрикс цитоплазми

виглядає слабо електроннощільним. Мітохондрії збільшені за розмірами з поодинокими короткими гребенями. Трубочки і цистерни апарату Гольджі та гранулярної ендоплазматичної сітки розширені. Основна перетинка в багатьох ділянках потовщена, нечітка. На лумінальній поверхні периферійних ділянок ендотеліоцитів відмічаються складки і мікроворсинки (рис. 4.13).

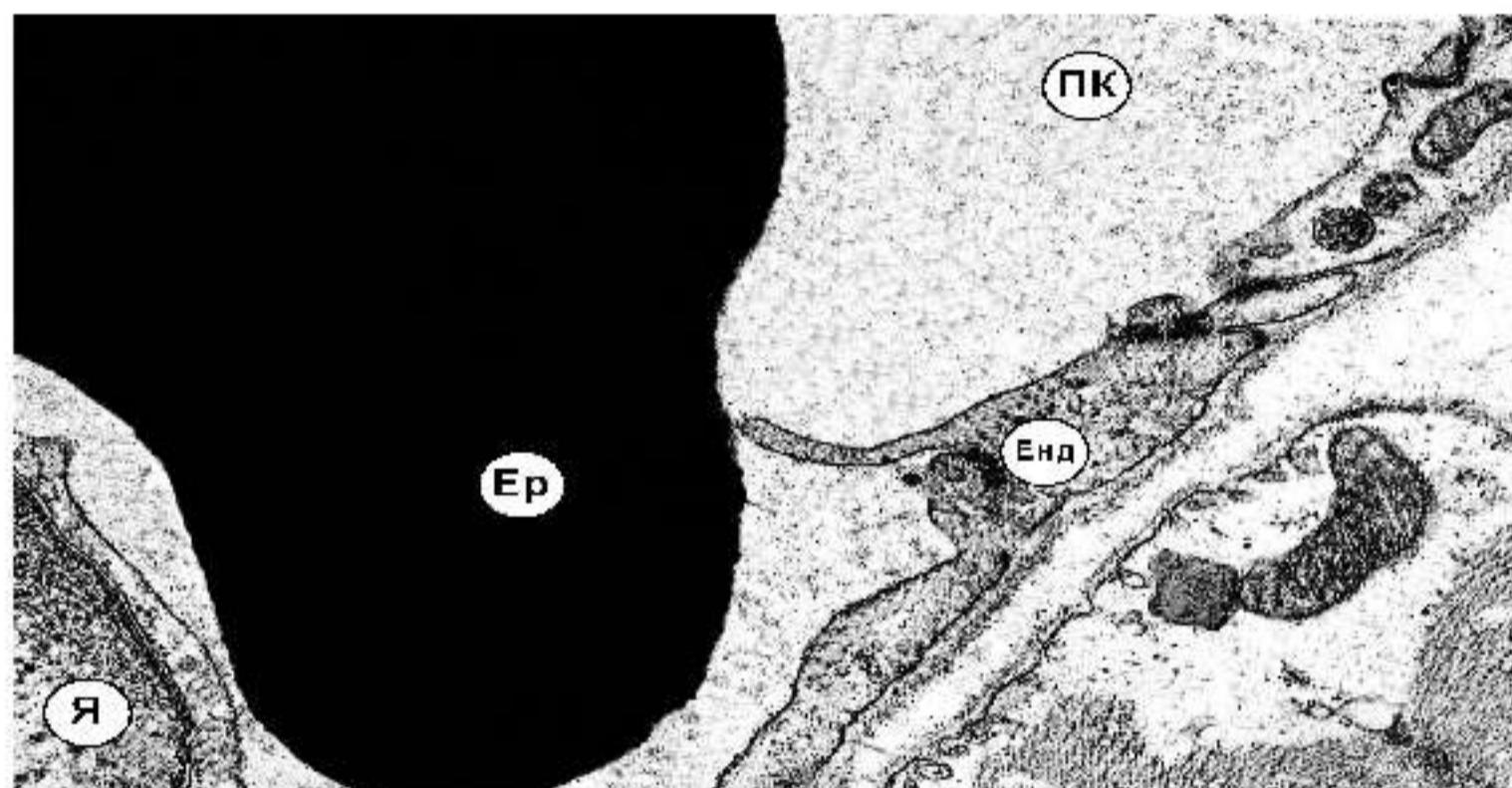


Рис. 4.13 Ультраструктурна організація гемокапіляра лівого шлуночка на 14 добу періоду формування АКМП: Енд – ендотеліоцит; Я – ядро; Ер – еритроцит; ПК – просвіт капіляра. Електронномікроскопічна фотографія. Зб. 12000.

На 21-у добу дослідження в кардіоміоцитах має місце вакуолізація та значне розширення елементів саркоплазматичної сітки (рис. 4.14 а).

Зустрічаються ядра з просвітленим матриксом і маргінальним розміщенням хроматину. Навколоядерний простір розширений. Зовнішня та внутрішня перетинки багатьох мітохондрій зруйновані. У частини мітохондрій спостерігаються різної величини електроннощільні включення. В кардіоміоцитах мають місце вогнища розплавлення міофібріл і ділянки їх деструкції (рис. 4.14, б).

На 21-у добу явища гіпергідратації в ендотеліоцитах гемокапілярів зберігаються. У результаті набряку матрикс цитоплазми виглядає слабо

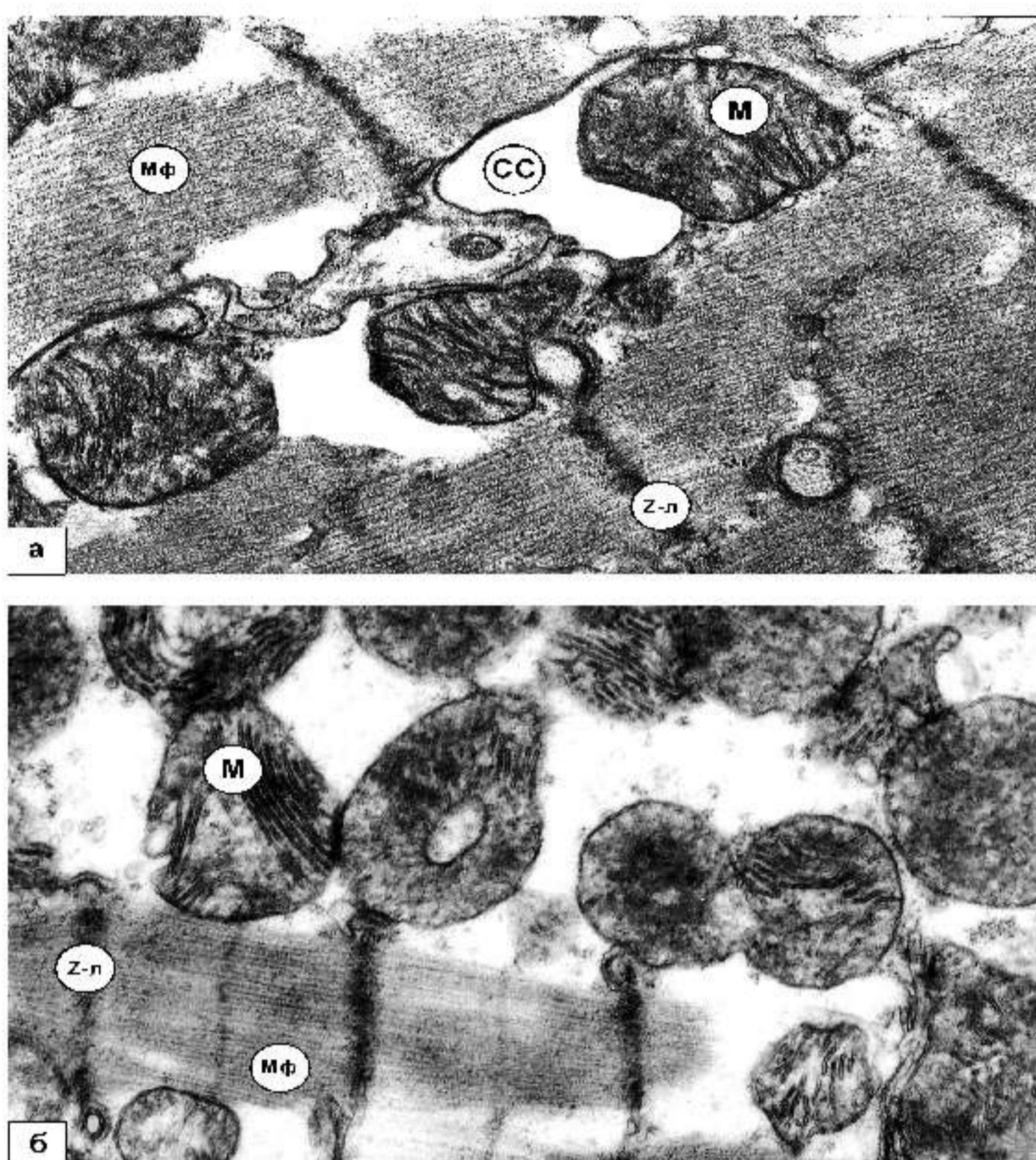


Рис. 4.14 Ультраструктура кардіоміоцитів лівого шлуночка на 21-у добу періоду формування АКМП (а,б): М – мітохондрії; Мф – міофібрили; Z-л – Z-лінії; а: СС – елементи саркоплазматичної сітки. Електронномікроскопічні фотографії. Зб. а – 20000, б – 16000.

електроннощільним. У просвіті гемокапілярів визначаються еритроцитарні агрегати. Внаслідок набряку ендотеліоцитів та агрегації формених елементів спостерігається звуження деяких гемокапілярів. При цьому, інші капіляри мають розширений просвіт, повнокровні. У периферійних відділах ендотеліоцитів виявляються мікропіноцитозні пухирці і вакуолі (рис. 4.15).

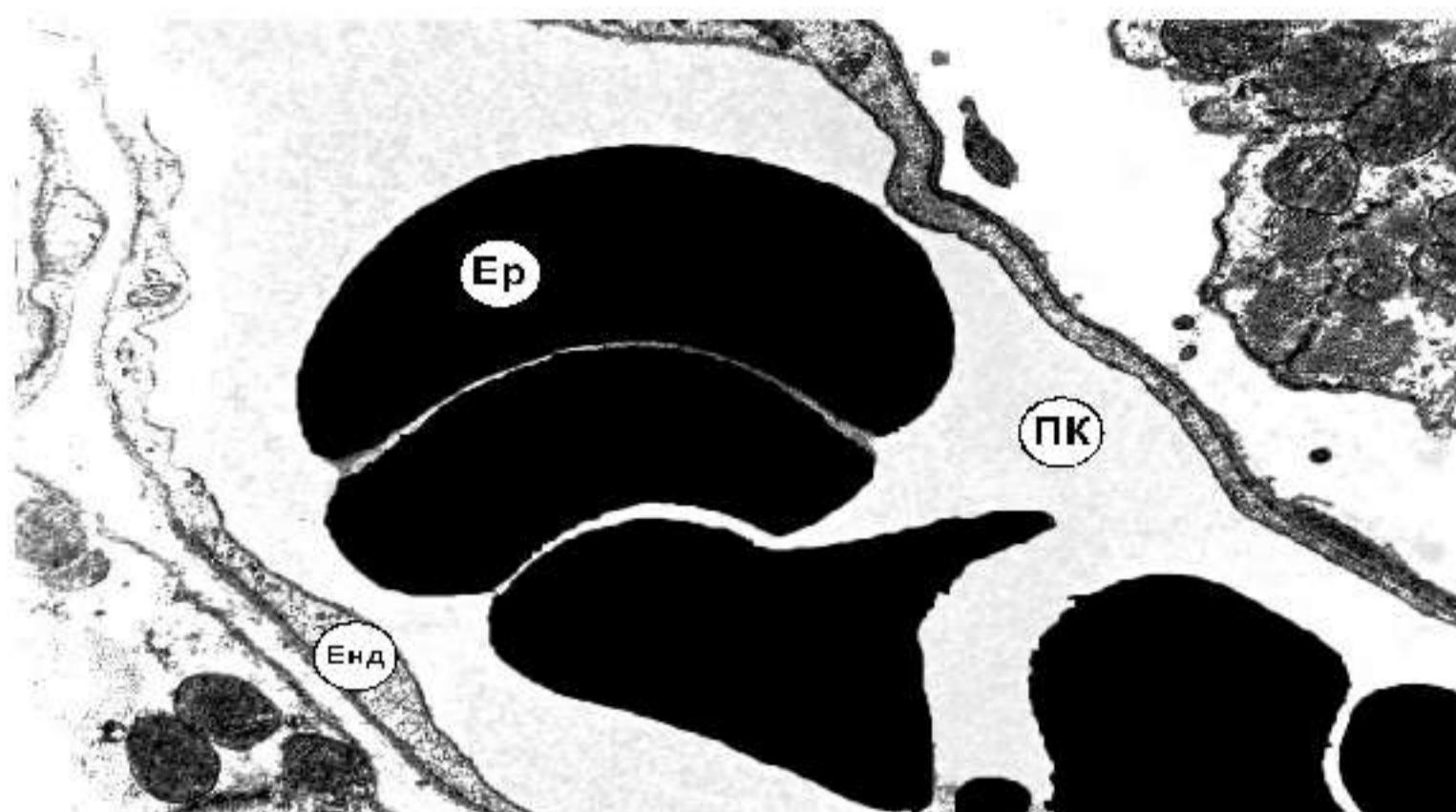


Рис. 4.15 Ультраструктурні зміни у гемокапілярах кардіоміоцитів лівого шлуночка через 21-у добу періоду формування АКМП: Енд – ендотеліоцит; Ер – еритроцит; ПК – просвіт капіляра. Електронномікроскопічна фотографія. 3б. 10000.

На 28-у добу (рис. 4.16) в КМЦ зустрічаються ядра з матриксом низької

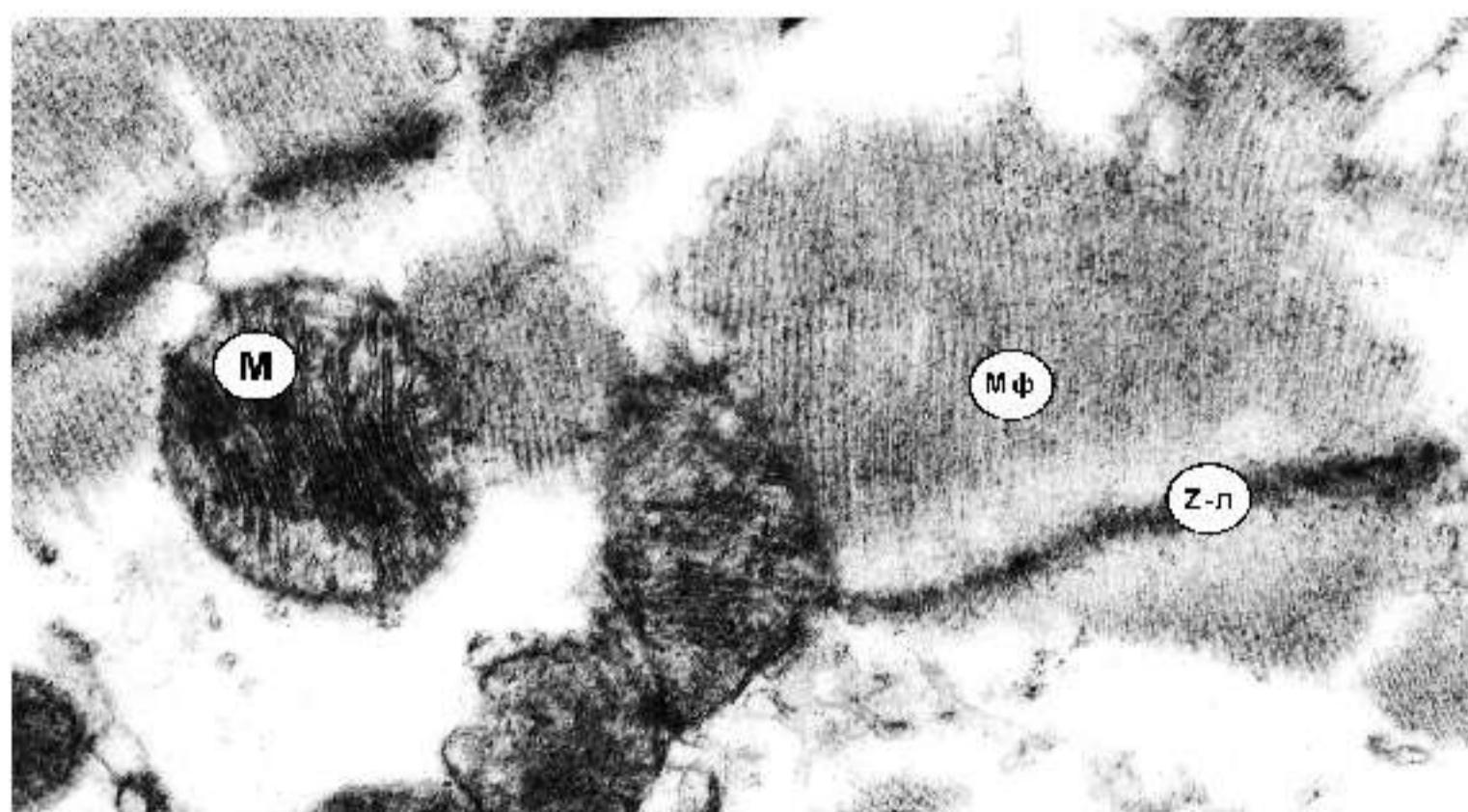


Рис. 4.16 Субмікроскопічна організація кардіоміоцитів лівого шлуночка через 28 діб періоду формування АКМП: М – мітохондрії; Мф – міофібрили; Z-л – Z-лінії. Електронномікроскопічна фотографія. 3б. 20000.

електроннооптичної щільності. У навколоядерній зоні спостерігаються вторинні лізосоми. У значної частини КМЦ відмічається деструкція гребенів, фрагментація і руйнування як внутрішньої, так і зовнішньої перетинок мітохондрій. Міофібрили знаходяться в стані сегментарних контрактур. В окремих ділянках відмічається їх фрагментація та лізис.

На 28 добу експерименту у просвіті окремих гемокапілярів визначаються еритроцитарні агрегати. На люмінальній поверхні плазмолеми спостерігаються її вітрилоподібні випинання. Мітохондрії збільшені за об'ємом, із просвітленим матриксом і редуктованими гребенями. Складові компоненти апарату Гольджі і гранулярної ендоплазматичної сітки розширені. Ядерна оболонка утворює численні інвагінації і випинання. У периферійних відділах ендотеліальних клітин визначається велика кількість як малих, так і великих пухирців, які часто зливаються між собою, утворюючи великі вакуолі. Периваскулярний простір розширений. Основна перетинка потовщена, з нечіткими контурами (рис. 4.17).

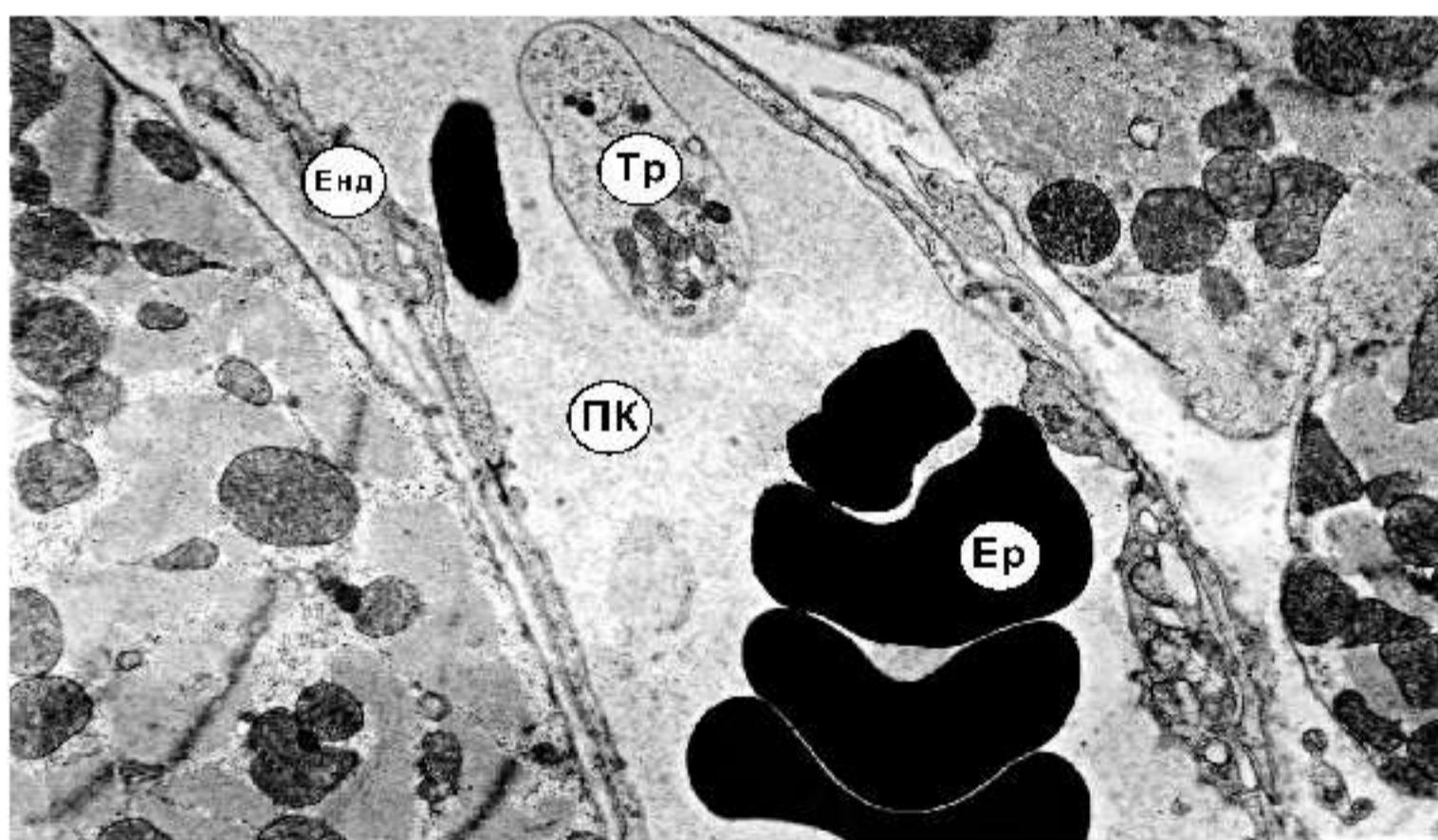


Рис. 4.17 Ультраструктурний стан гемокапілярів лівого шлуночка на 28 добу періоду формування АКМП: Енд – ендотеліоцит; Ер – еритроцит; Тр – тромбоцит; ПК – просвіт капіляра. Електронномікроскопічна фотографія. Зб. 10000.

Отримані результати субмікроскопічного дослідження показали, що на фоні метаболічної корекції левокарнітином на 28 добу періоду моделювання АКМП спостерігається значно менша вираженість змін у вигляді внутрішньоклітинного набряку з порушенням ультраструктури органел КМЦ. Так, поряд з дистрофічними і деструктивними змінами зустрічаються окремі клітини з ознаками підвищеної функціональної активності (рис. 4.18).

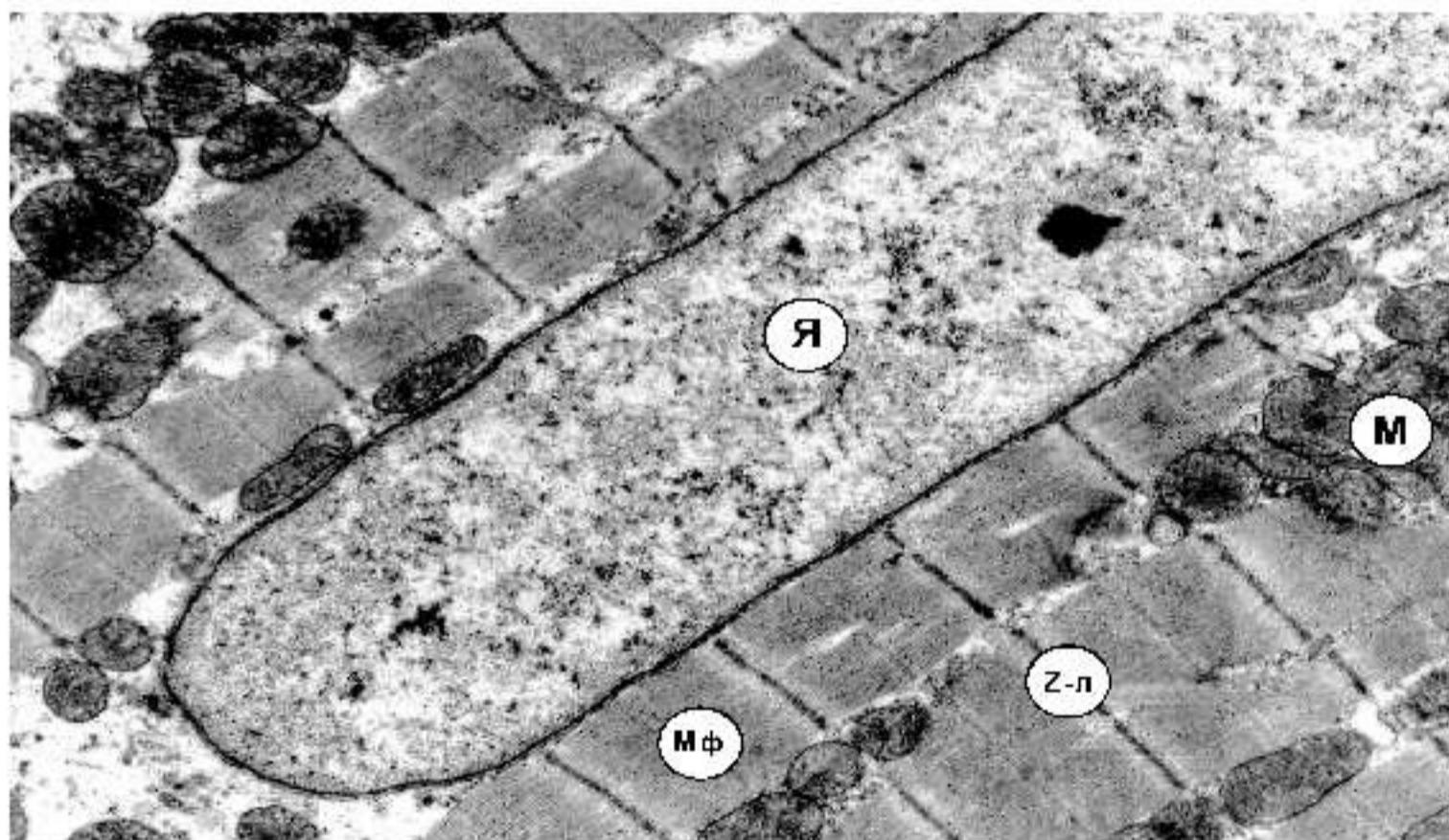


Рис. 4.18 Ультраструктурна організація кардіоміоцитів лівого шлуночка через 28 діб періоду формування АКМП на фоні корекції левокарнітином: Я – ядро; М – мітохондрії; Мф – міофібрили; Z-л – Z-лінії. Електронномікроскопічна фотографія. 3б. 8000.

Встановлено, що корекція левокарнітином призводить до суттєвого покращення ультраструктури гемокапілярів. В ендотеліоцитах відмічається зменшення явищ гіпергідратації. Істотно меншими у лікованих тварин є не тільки вираженість, але й поширеність патологічних процесів. Введення левокарнітину супроводжується покращенням і реологічних властивостей крові. На 28 добу експерименту не було виявлено тромболейкоцитарних та еритроцитарних агрегацій у просвіті гемокапілярів групи тварин із застосованою кардіопротекцією (рис. 4.19).

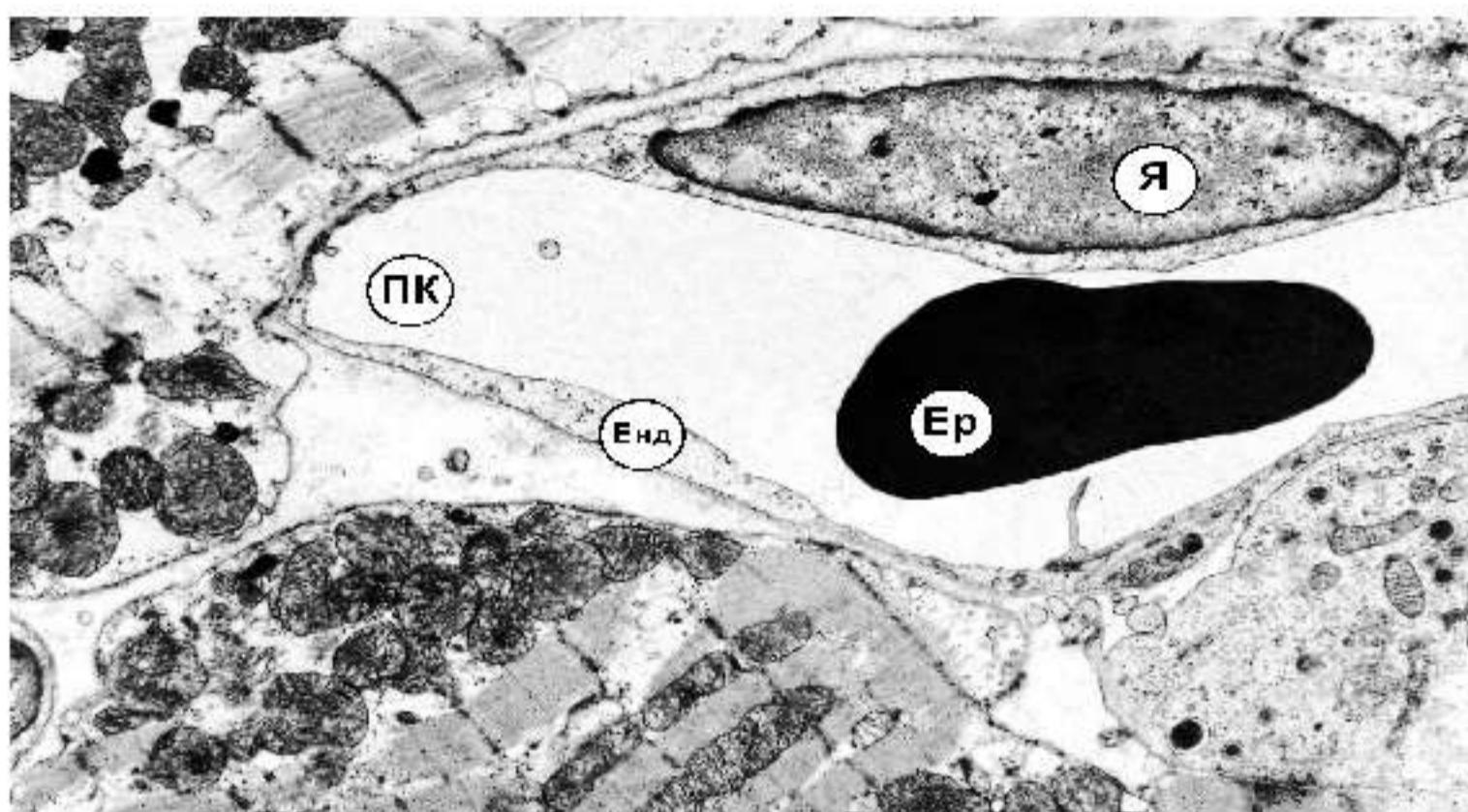


Рис. 4.19 Субмікроскопічні зміни гемокапілярів лівого шлуночка через 28 діб періоду формування АКМП на фоні корекції левокарнітином: Я – ядро; Енд – ендотеліоцит; Ер – еритроцит; ПК – просвіт капіляра. Електронномікроскопічна фотографія. 3б. 10000.

Отже, проведене морфологічне дослідження міокарду тварин із модельованою АКМП встановило наявність певних патоморфологічних змін. Мішенями впливу ДР були органели КМЦ та структурні елементи гемокапілярів. В КМЦ зміни відбувались в мітохондріях, ядрі, апараті Гольджі та гранулярній ендоплазматичній сітці. Мали місце поступове руйнування мітохондрій та початкова редукція мітохондріальних гребенів з наступним їх набряком та фрагментацією. Відмічали лізис мітохондрій в результаті набряку матриксу і гребенів та руйнування зовнішньої та внутрішньої пластинок. Подібні зміни відзначали і в інших органелах КМЦ. В гемокапілярах відзначали помірний набряк ендотеліоцитів. Типовим для судин мікроциркуляторного русла міокарду був сладж-феномен. Каскад патологічних змін в КМЦ прогресув вже на 7 добу моделювання АКМП та поглиблювався із зростанням тривалості введення та кумулятивної дози ДР. Проведення метаболічної корекції левокарнітином супроводжувалося помірним набряком як КМЦ, так і ендотеліоцитів. Відповідно структура

органел, в першу чергу мітохондрій, не мала цитолітичного характеру, а, навпаки, відмічались зони підвищеної функціональної активності.

Таким чином, в результаті експериментального моделювання АКМП встановлено основні патогенетичні ланки кардіотоксичних ефектів ДР. В першу чергу, відмічено, що індукована ДР надмірна активація вільнорадикального окиснення ліпідів призводить до розвитку оксидативного стресу, що реалізується як на рівні клітин (зокрема КМЦ), так і на рівні цілісного організму. Крім того, має місце зміна потужності АОЗ, що проявляється зростанням активності церулоплазміну та зниженням активності каталази та вказує на розбалансованість компенсаторних механізмів, які направлені на ліквідацію молекулярних порушень. Моделювання АКМП на тваринах показало зниження біологічної активності білків та надмірний синтез їх окисних модифікацій, що є причиною вторинного ушкодження інших біомолекул. Кардіотоксичний ДР порушує процеси метаболізму глюкози з розвитком енергетичного голодування клітин та зростанням їх потреб в кисні. Крім того, розвиваються виражені зміни біоелементного статусу, що визначають порушення електрофізіологічних та функціональних характеристик міокарду. ДР знижує рівень АТФ, в результаті чого переважають процеси енергоспоживання та порушується енергетичне забезпечення клітин міокарду. Також відмічено, що ДР має прямий токсичний вплив на КМЦ та спричиняє їх цитоліз і фрагментацію. Проведення метаболічної кардіопротекції левокарнітином забезпечує ефективну корекцію більшості із метаболічних зрушень, індукованих застосуванням ДР на усіх етапах спостереження, що дозволяє рекомендувати його як кардіопротекторний середник у дітей із АКМП.

За матеріалами, викладеними в даному розділі, опубліковано:

1. 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.

2. 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). – P. 133–135.
3. 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.
4. 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.
5. Шатинська Т. В. Динаміка змін ультраструктури міокарда щурів при доксорубіциновій 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.
6. Шатинська Т. В. Медикаментозна корекція антрациклінової кардіоміопатії у щурів / 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.
7. 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.
8. 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.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТАБОЛІЧНОЇ КАРДІОПРОТЕКЦІЇ АНТРАЦИКЛІНОВИХ КАРДІОМІОПАТІЙ У ДІТЕЙ

5.1. Аналіз клінічної ефективності кардіопротекторної терапії левокарнітином у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією

Враховуючи те, що проведення поліхімітерапії кардіотоксичними антрацикліновими антибіотиками у дітей із ГЛЛ супроводжується розвитком АКМП із вагомими порушеннями серцево-судинної системи, патогенетичним підґрунтям яких є виражені зміни в енергетичному забезпеченні міокарду, дисбаланс в прооксидантно-антиоксидантній системі, активація прозапальних чинників, що сумарно призводять до альтерації КМЦ, та враховуючи результати експериментального етапу роботи із доведеною можливістю кардіопротекції у тварин із модельованою АКМП, вважали за доцільне вивчити ефективність метаболічної терапії щодо нівелювання чи мінімізації клінічних проявів АКМП у дітей із гострою лімфобластною лейкемією.

З цією метою провели порівняння клініко-функціонального стану ССС у дітей із ГЛЛ, частина з яких на фоні ПХТ отримувала препарат метаболічної дії левокарнітин ($n=24$), а інша ($n=23$) – знаходилась на протокольному лікуванні.

Слід відмітити, що на фоні терапії левокарнітином кількість обстежених із проявами кардіалгічного синдрому в кінці першої фази II протоколу була меншою, ніж у дітей, які не отримували кардіопротекторної терапії ($p<0,001$) (табл. 5.1).

Терапія левокарнітином супроводжувалася зменшенням кількості дітей, що скаржились на серцебиття та аритмії вже в кінці першої фази II протоколу ($p<0,001$). Так, після курсу терапії кардіопротектора тахікардія зустрічалась тільки у 20,8 % обстежених, вірогідно відрізняючись від групи пацієнтів, які не отримували левокарнітин ($p<0,001$).

Таблиця 5.1

Клінічна симптоматика ураження серцево-судинної системи у дітей із АКМП залежно від тривалості протокольної хіміотерапії та проведення кардіопротекторної терапії

Синдроми та симптоми	Кардіопротекція (n=24)			Без кардіопротекції (n=23)			р ₂₋₅	р ₃₋₆	р ₁₋₃	р ₄₋₆
	I фаза I П ¹	mM-П ²	I фаза II П ³	I фаза I П ⁴	mM-П ⁵	I фаза II П ⁶				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Кардіальний синдром										
Кардіалгії	19 (79,2)	-	2 (8,3)	17 (73,9)	11 (47,8)	19 (82,6)	-	<0,001	<0,001	<0,05
Серцебиття	19 (79,2)	1 (4,2)	1 (4,2)	20 (86,7)	10 (43,5)	21 (91,3)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
Аритмія	19 (79,2)	1 (4,2)	2 (8,3)	17 (73,9)	9 (39,1)	19 (82,6)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
Тахікардія	21 (87,5)	1 (4,2)	5 (20,8)	23(100,0)	19 (82,6)	20 (87,0)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
Брадикардія	3 (12,5)	-	2 (8,3)	2 (8,7)	2 (8,7)	5(21,7)	-	<0,05	<0,05	<0,01
Кардіомегалія	22 (91,7)	5 (20,8)	3 (12,5)	18 (78,3)	19 (82,6)	23(100,0)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
Осл. серц. тонів	24(100,0)	6 (25,0)	4 (16,7)	20 (87,0)	18 (78,3)	22(95,7)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
Систол. шум	19 (79,2)	1 (4,2)	2 (8,3)	14 (60,9)	13 (56,5)	19 (82,6)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
Синдром СН										
Задишка (ФН)	15 (62,5)	1 (4,2)	1 (4,2)	7(30,4)	2(8,7)	9(39,1)	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05
Задишка/спокої	-	-	-	2 (8,7)	2 (8,7)	3 (13,0)	-	-	-	<0,05
Акроціаноз	17 (70,8)	1 (4,2)	1 (4,2)	11 (47,8)	1 (4,3)	20 (87,0)	<0,05	<0,001	<0,001	<0,01
Пастозність н/к	1 (4,2)	1 (4,2)	-	1 (4,4)	-	1 (4,3)	-	-	-	<0,05
Набряки н/к	7 (29,2)	1 (4,2)	1 (4,2)	1 (4,4)	1 (4,4)	5(21,7)	-	<0,05	<0,05	<0,05
Ослабл. пульсу	24(100,0)	6(25,0)	4(16,7)	22 (95,7)	22(95,7)	23(100,0)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
Гепатомегалія	22 (91,7)	3(12,5)	2 (8,3)	15 (65,2)	11(47,8)	11 (47,8)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
Цереброастенічний синдром										
Потемн. в очах	22 (91,7)	1 (4,2)	5(20,8)	11 (47,8)	-	16 (69,6)	-	<0,001	<0,001	-
Головний біль	21 (87,5)	2 (8,3)	3(12,5)	21 (91,3)	8 (34,8)	21 (91,3)	<0,001	<0,001	<0,001	-

«Продовж. табл. 5.1»

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Головокружіння	21 (87,5)	1 (4,2)	4(16,7)	17 (73,9)	8 (34,8)	17 (73,9)	<0,001	<0,001	<0,001	-
Синкопе	1 (4,2)	1 (4,2)	5(20,8)	7 (30,4)	3 (13,0)	9(39,1)	-	-	<0,05	<0,05
Астеновегетативний синдром										
Підвищення АТ	15 (62,5)	3 (12,5)	1 (4,2)	14 (60,9)	7 (30,4)	15 (65,2)	-	<0,001	<0,001	<0,05
Зниження АТ	9 (37,5)	4 (16,7)	1 (4,2)	9 (39,1)	14 (60,9)	8 (34,8)	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05
Відчуття нестачі повітря	23 (95,8)	-	2 (8,3)	12 (52,2)	2 (8,7)	17 (73,9)	-	<0,001	<0,001	<0,01
Вегетат. кризи	20 (83,3)	-	5 (20,8)	9 (39,1)	3 (13,0)	16 (69,6)	-	<0,001	<0,001	<0,01
Покашлювання	1 (4,2)	-	-	1 (4,4)	-	2 (8,7)	-	-	-	p<0,05
Порушення сну	19 (79,2)	1 (4,2)	1 (4,2)	19 (82,6)	13(56,5)	19 (82,6)	<0,001	<0,001	<0,001	-
Дратівливість	18 (75,0)	1 (4,2)	1 (4,2)	15 (65,2)	8 (34,8)	17 (73,9)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
Знижена толерантність до ФН	19 (79,2)	2 (8,3)	1 (4,2)	17 (73,9)	15(65,2)	19 (82,6)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
Підвищена втомлюваність	24(100,0)	4(16,7)	5(20,8)	22(95,7)	21(91,3)	22(95,7)	<0,001	<0,001	<0,001	-
Заг. слабкість	24(100,0)	4(16,7)	7(29,2)	23(100,0)	21(91,3)	23(100,0)	<0,001	<0,001	<0,001	-

Примітки:

1. Всі дані подано у абсолютних цифрах, в дужках подано відсоток осіб із вказаною скаргою до загальної кількості пацієнтів у групі.

p - вірогідність частоти певних скарг у пацієнтів з та без кардіопротекції після першої фази первого (1, 4), mM (2, 5) та першої фази другого протоколів поліхіміотерапії (3, 6).

Позитивний вплив метаболічної терапії відмічений і при об'єктивному обстеженні дітей із АКМП. Так, кількість обстежених в кінці першої фази II протоколу на фоні кардіопротекції із кардіомегалією, приглушенням серцевих тонів та систолічним шумом в серці була вірогідно меншою, ніж пацієнтів, які не отримували левокарнітин ($p<0,001$).

Фізичне навантаження в кінці першої фази I протоколу супроводжувалось виникненням задишки у 62,5 % дітей із АКМП. Застосування кардіопротекторної терапії індукувало регрес даної скарги у 58,3 % пацієнтів ($p<0,001$).

Лікування левокарнітином позитивно вплинуло і на периферичний кровообіг. Так, в кінці першої фази II протоколу акроціаноз у дітей на фоні кардіопротекції мав місце у 4,2 % обстежених, проти 87,0 % дітей без метаболічного захисту ($p<0,001$).

Проведення терапії левокарнітином супроводжувалося вірогідним зменшенням кількості дітей із периферійними набряками (перша фаза II протоколу) ($p<0,05$).

Прояви цереброастенічного синдрому в кінці першої фази II протоколу у дітей із кардіопротекцією зустрічались із вірогідно меншою частотою, ніж у дітей без метаболічного захисту міокарду ($p<0,001$).

В групі пацієнтів, де проводилася кардіопротекція, в кінці першої фази II протоколу відмічали стабілізацію артеріального тиску ($p<0,05$). До порівняння у дітей без лікування левокарнітином в кінці першої фази II протоколу підвищення АТ мало місце у 65,2 % обстежених ($p<0,001$).

В кінці першої фази I протоколу у переважної більшості дітей із АКМП домінували прояви астеновегетативного синдрому. Після метаболічної кардіопротекції прояви даного синдрому вірогідно відрізнялись від таких у обстежених, які не отримували левокарнітин ($p<0,001$). Причому терапія левокарнітином супроводжувалася покращенням загального самопочуття пацієнтів із АКМП, що знаходилися на поліхіміотерапії ($p<0,05–0,01$).

Таким чином, проведена метаболічна кардіопротекторна терапія левокарнітином позитивно вплинула на клінічну симптоматику у дітей із АКМП, призвела до вірогідного зниження частоти скарг з боку ССС. Така динаміка супроводжувалася покращенням загального самопочуття та фізичної працездатності пацієнтів та, відтак, оптимізацією якості життя дітей із ГЛЛ.

5.2. Динаміка показників вегетативного статусу у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією на фоні та без кардіопротекції левокарнітином

В результаті оцінки параметрів вихідного вегетативного тонусу у пацієнтів із АКМП (в кінці першої фази І протоколу) було встановлено переважання впливу симпатичної ланки ВНС на діяльність ССС, дисбаланс систем регуляції ВНС. Застосуванням кардіопротекторної терапії вдалося ефективно вплинути на особливості вегетативного статусу дітей із АКМП. Так, проведення метаболічної корекції левокарнітином індукувало зниження показників ВІК та КХ ($p<0,05$) (рис. 5.1, 5.2) та зменшення кількості дітей із парадоксальною ВР ($p<0,05$) (табл. 5.2).

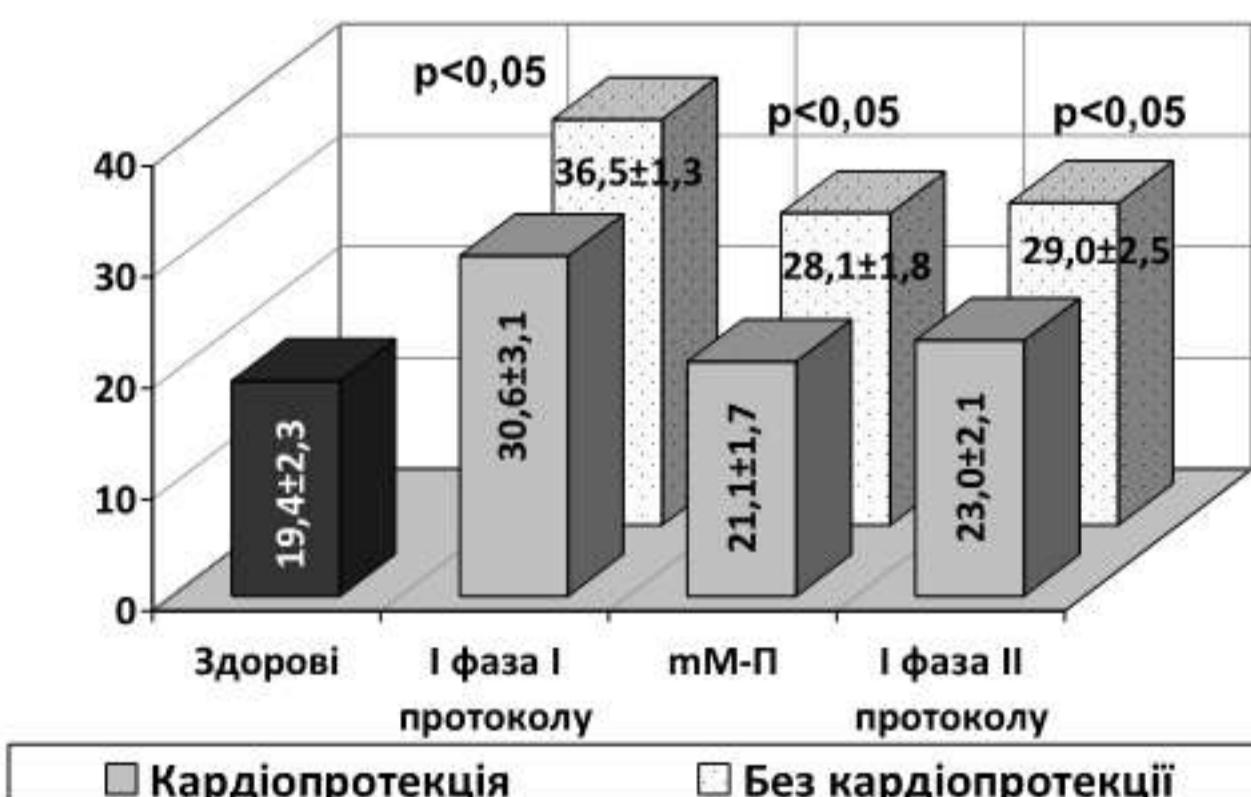


Рис. 5.1 Вихідний вегетативний тонус (за індексом Кердо) (бали) у дітей із АКМП залежно від тривалості протокольної хіміотерапії та застосування метаболічної корекції

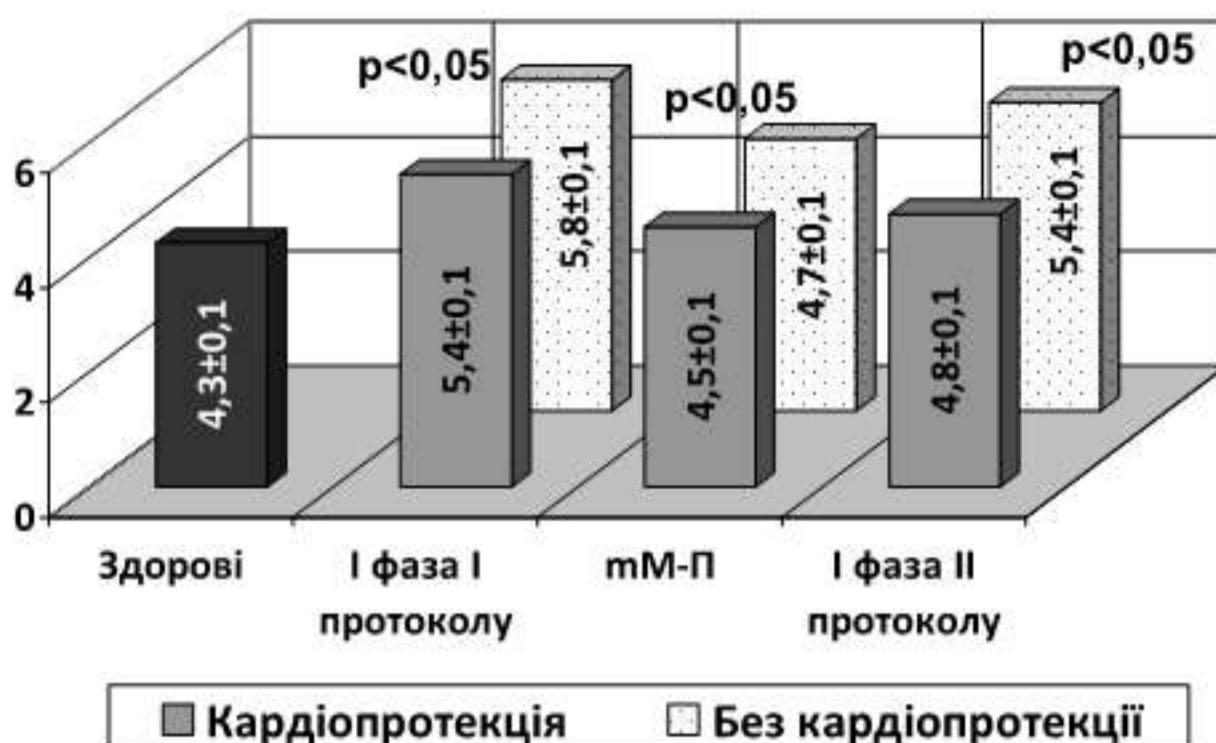


Рис 5.2 Рівні міжсистемних співвідношень (за коефіцієнтом Хільдебранта) (бали) у дітей із АКМП залежно від тривалості протокольної хіміотерапії та застосування метаболічної корекції

Таблиця 5.2

Вегетативна реактивність у дітей із АКМП залежно від тривалості поліхіміотерапії та проведення кардіопротекторної терапії (M±m)

Тип вегет. реакт.	Кардіопротекція (n=24)			Без кардіопротекції (n=23)			p ₁₋₄	p ₂₋₅	p ₃₋₆
	1 фаза I П ¹	mM-П ²	1 фаза II П ³	1 фаза I П ⁴	mM-П ⁵	1 фаза II П ⁶			
Нормальна	1 (4,2)	16 (66,7)	13 (54,2)	-	11 (47,8)	3 (13,0)	-	< 0,05	< 0,001
Парадокс.	23 (95,8)	8 (33,3)	11 (45,8)	23 (100,0)	10 (45,5)	18 (78,3)	рівні	< 0,05	< 0,05
Підвищена	-	-	-	-	2 (8,7)	2 (8,7)	-	-	-

Примітки:

- Всі дані подано у абсолютних цифрах, в дужках подано відсоток осіб із вказаним типом вегетативної реактивності до загальної кількості пацієнтів у групі.
- p – вірогідність відмінності рівнів вегетативної реактивності у дітей з та без кардіопротекції після першої фази першого (1, 4), mM (2, 5) та першої фази другого протоколів поліхіміотерапії (3, 6).

Отже, метаболічна терапія левокарнітином сприяла нормалізації балансу між ланками ВНС за рахунок зниження проявів симпатикотонії та переважання нормального типу реагування.

Завершення першої фази II протоколу із отриманням повної кумулятивної дози АА у пацієнтів обох груп супроводжувалося підсиленням активності центральної регуляції, що було особливо помітним після фізичного навантаження. Терапія левокарнітином супроводжувалася зростанням показника SDNN ($p<0,001$), чого не відбувалося у групі дітей без застосування кардіопротекції.

Дослідження коефіцієнту варіації (CV) у пацієнтів обох клінічних груп показало вірогідну різницю між отриманими результатами після кардіопротекторної терапії ($p<0,001$). Слід відмітити, що значення даного показника у дітей, що отримували левокарнітин, наблизились до аналогічних у групі контролю.

Подібні дані отримані при оцінці параметрів сумарної потужності спектру ВСР (TP). Так, після лікування левокарнітином у пацієнтів даної групи показник TP наблизився до такого у групі контролю, проте вірогідно відрізнявся від такого у дітей, які не приймали метаболічну терапію ($p<0,01$).

Під впливом терапії левокарнітином підвищились значення показника (BAP), оптимізувався баланс низькочастотних та високочастотних компонент (LF/HF), вірогідно зменшився IH, показники яких наблизились до таких, визначених у групі контролю, та достовірно відрізнялись від визначених у дітей, які не отримували кардіопротекції ($p<0,01$) (табл. 5.3).

Таким чином, метаболічна кардіопротекторна терапія левокарнітином у дітей із АКМП на фоні протокольної хіміотерапії знижує симпатичну активність ВНС (за рахунок нормалізації вегетативної регуляції центральним контуром), призводить до збалансованості в системі центрально-периферичних регуляторних механізмів із зменшенням напруження його регуляторних систем, нормалізує вплив вегетативної нервової системи на діяльність серцево-судинної системи.

Таблиця 5.3

Спектральні показники варіабельності серцевого ритму у дітей із АКМП залежно від тривалості протокольної хіміотерапії та застосування кардіопротекторної терапії (M±m)

Показники	Кардіопротекція (n=24)			Без кардіопротекції (n=23)			p ₁₋₄	p ₂₋₅	p ₃₋₆
	Полож. тіла	Горизонт. ¹	Сидяче ²	Горизонт. ³	Горизонт. ⁴	Сидяче ⁵			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 фаза І П:									
SDNN, мс	17,1±0,4	15,3±0,5	19,4±0,5	24,8±1,5	27,5±2,1	27,7±2,0	<0,05	<0,05	<0,05
CV, %	2,9±0,1	3,0±0,1	3,3±0,1	3,6±0,2	4,2±0,2	4,5±0,2	<0,01	<0,05	<0,05
TP, мс ²	461,7± 61,0	342,9± 34,3	606,7 ±58,2	818,1 ±103,9	947,9 ±107,9	1288,0 ±171,3	<0,001	<0,01	<0,001
BAP, мс	102,7±2,6	93,7±3,4	104,4±2,3	131,3±6,8	132,9±7,4	137,7±7,7	<0,001	<0,05	<0,05
LF/HF	3,9±0,1	4,3±0,2	3,0±0,1	3,3±0,2	4,8±0,2	2,7±0,1	<0,05	<0,05	<0,05
IH	775,7±15,6	1119,3±32,1	865,9±20,9	735,3±32,4	965,0±46,9	643,7±27,5	<0,05	<0,05	<0,01
VPR	21,9±0,4	25,8±0,6	20,4±0,6	18,6±0,8	24,3±1,0	17,3±0,8	<0,05	<0,05	<0,05
ПАРС	9,5±0,1			8,9±0,2			<0,05		
mM – II:									
SDNN, мс	41,0±1,4	38,5±1,1	51,3±1,3	30,8±1,9	30,3±1,9	32,9±2,5	<0,05	<0,05	<0,01
CV, %	6,1±0,2	6,6±0,2	7,2±0,2	3,9±0,2	4,8±0,3	4,9±0,3	<0,001	<0,01	<0,001
TP, мс ²	1980,6 ±117,1	1867,5 ±101,6	2754,8 ±112,8	965,8 ±133,0	1475,6 ±253,2	1674,1 ±251,9	<0,01	<0,05	<0,05
BAP, мс	207,3±6,0	200,7±5,4	236,6±13,3	152,7±7,9	148,1±7,9	156,7±8,6	<0,05	<0,01	<0,001
LF/HF	1,9±0,1	4,2±0,2	1,7±0,1	2,8±0,2	4,5±0,2	2,5±0,1	<0,05	<0,05	<0,05
IH	242,1±13,9	307,9±17,3	191,1±13,9	668,9±30,9	838,4±44,1	611,9±27,4	<0,001	<0,001	<0,001
VPR	10,5±0,6	12,7±0,5	8,9±0,4	15,4±0,7	20,4±0,8	15,1±0,7	<0,01	<0,001	<0,001
ПАРС	2,9±0,2			8,5±0,2			<0,001		

«Продовж. табл. 5.3»

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 фаза II П:									
SDNN, мс	43,5±1,4	38,2±1,1	51,9±1,4	26,9±1,8	26,4±1,8	31,4±2,3	<0,001	<0,01	<0,001
CV, %	6,6±0,2	6,7±0,2	7,4±0,2	3,7±0,4	4,2±0,3	4,1±0,2	<0,001	<0,001	<0,001
TP, мс ²	2078,7 ±130,4	1682,3 ±94,3	2799,6 ±127,2	971,6 ±136,5	889,7 ±100,0	1393,7 ±185,5	<0,01	<0,01	<0,01
BAP, мс	205,5±5,6	190,7±5,2	227,9±6,6	170,9±14,1	150,3±9,7	159,0±10,1	<0,05	<0,05	<0,01
LF/HF	1,8±0,1	3,4±0,2	1,5±0,1	3,1±0,2	5,0±0,2	2,8±0,1	<0,01	<0,001	<0,01
IH	243,3±15,0	329,6±16,5	186,5±11,1	807,4±53,6	1002,9±47,6	677,2±30,0	<0,001	<0,001	<0,001
ВПР	9,9±0,5	12,7±0,5	8,8±0,4	18,7±0,8	23,8±1,0	19,1±1,0	<0,001	<0,001	<0,001
ПАРС	3,1±0,2			9,2±0,2			<0,001		

Примітка.

p – вірогідність різниці спектральних показників вариабельності серцевого ритму у дітей із та без кардіопротекції.

5.3. Оцінка впливу кардіопротекторної терапії на функціональний стан серцево-судинної системи у дітей із гострою лейкемією на фоні поліхімітерапії

Метаболічна терапія левокарнітином у пацієнтів із АКМП призвела до нормалізації ритму серцевої діяльності за рахунок зменшення проявів синусової тахікардії ($p<0,001$) та брадикардії ($p<0,01$). У пацієнтів із АКМП після курсу терапії левокарнітином порушення автоматизму у вигляді дисфункції СВ та МВР були поодинокими ($p<0,001$).

Кардіопротекторна терапія левокарнітином позитивно вплинула і на провідну систему серця. Так, в кінці першої фази II протоколу сповільнення aV-проводності та aV-блокада II ступеня зустрічались тільки у 8,3 % ($p<0,001$) та 4,2 % ($p<0,05$) обстежених, відповідно, із вірогідною відмінністю від результатів у обстежених, які не отримували левокарнітин ($p<0,05$).

Слід відмітити, що частота змін у вигляді вариабельності інтервалу PQ та пролонгації інтервалу QT у пацієнтів із АКМП після терапії левокарнітином вірогідно відрізнялась від такої у дітей, які не мали метаболічної терапії ($p<0,001$).

Позитивний ефект метаболічної терапії левокарнітином відмічено і на зменшенні проявів ішемічного ураження міокарда. Так, після терапії левокарнітином депресія сегменту ST зустрічалась тільки у 4,2 % обстежених, тоді як у дітей, які не отримували даний метаболічний препарат, дана ЕКГ-ознака мала місце у 52,2 % ($p<0,001$).

Крім того, кардіопротекторна терапія індукувала нормалізацію процесів реполяризації міокарду у пацієнтів із АКМП ($p<0,001$). Відмічено, що вариабельність зубця Т у пацієнтів після терапії левокарнітином зустрічалась значно рідше, ніж у пацієнтів, які не отримували левокарнітин ($p<0,05–0,001$) (табл. 5.4).

Таким чином, терапія левокарнітином призвела до покращення процесів реполяризації, оптимізації тривалості інтервалів PQ і QT, покращення

Таблиця 5.4

ЕКГ-зміни у дітей із АКМП залежно від тривалості протокольної хіміотерапії та застосування кардіопротекторної терапії

ЕКГ-симптоми	Кардіопротекція (n=24)			Без кардіопротекції (n=23)			p ₁₋₄	p ₂₋₅	p ₃₋₆	p ₁₋₃	p ₄₋₆
	1 фаза I П ¹	mM- П ²	1 фаза II П ³	1 фаза I П ⁴	mM-П ⁵	1 фаза II П ⁶					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ЧСС, уд/хв (M±m)	130,4 ±1,2	105,3 ±1,3	110,2 ±1,1	133,2 ±1,1	120,3 ±1,1	138,5 ±1,3	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
Син. тахікардія	21(87,5)	-	6(25,0)	23(100)	19(82,6)	20 (87,0)	<0,01	-	<0,001	<0,001	<0,05
Син. брадикардія	3 (12,5)	-	2 (8,3)	1 (4,4)	2 (8,7)	5 (21,7)	<0,05	-	<0,05	<0,01	<0,01
Дисфункція СВ	10(41,7)	-	-	8(34,8)	2(8,7)	15(65,2)	<0,05	-	-	-	<0,001
Міграція ВР	20(83,3)	2 (8,3)	6(25,0)	15(65,2)	2(8,7)	16(69,6)	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05
Екстрастс. SV	2(8,3)	-	1 (4,2)	1(4,3)	1(4,3)	1(4,3)	<0,05	-	<0,05	<0,05	-
НБПНПГ	17(70,8)	2 (8,3)	3(12,5)	19(82,6)	9(39,1)	17(73,9)	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
Сповільн. аV- проводності	19(79,2)	-	2 (8,3)	13(56,5)	8(34,8)	21(91,3)	<0,05	-	<0,001	<0,001	<0,001
aV-блокада II ст.	7 (29,1)	-	1(4,2)	2(8,7)	-	3(13,0)	<0,05	-	<0,05	<0,001	<0,01
Варіаб. зубця Р	24 (100,0)	1 (4,2)	4(16,6)	18(78,3)	8(34,8)	16(69,6)	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
↓ амплітуди з. Р	23(95,8)	-	4(16,7)	16(69,6)	7(30,4)	15(65,2)	<0,01	-	<0,001	<0,001	<0,01
Вкор. інт. PQ	24 (100,0)	2 (8,3)	6(25)	19(82,6)	8(34,8)	17(73,9)	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01

«Продовж. табл. 5.4»

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Прол. інт. PQ	4(16,6)	-	-	6(26,1)	4(17,4)	5(21,7)	<0,05	-	-	-	<0,01
↓ вольтаж з. R	21 (87,5)	-	4 (16,6)	9(39,1)	6(26,1)	12(52,2)	<0,01	-	<0,001	<0,001	<0,01
↓ вол. комп. QRS	1(4,2)	-	-	11(47,8)	7(30,4)	14(60,9)	<0,01	-	-	-	<0,01
Вкор. інт. QT	1(4,2)	-	-	1(4,3)	-	1(4,3)	<0,05	-	-	-	-
Прол. інт. QT	23(95,8)	1(4,2)	4(16,6)	19(82,6)	8(34,8)	20(87,0)	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
Депресія сег. ST	12(50,0)	-	1(4,2)	10(43,5)	5(21,7)	12(52,2)	<0,05	-	<0,001	<0,001	<0,05
Низькоамплітудні зубці Т	20(83,3)	1(4,2)	3(12,5)	12(52,2)	8(34,8)	17(73,9)	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Високоамплітудні зубці Т	4(16,6)	-	1(4,2)	7(30,4)	5(21,7)	6(26,1)	<0,05	-	<0,01	<0,01	<0,01
Виражений зубець U	13(54,2)	-	2(8,3)	7(30,4)	1(4,3)	12(52,2)	<0,05	-	<0,001	<0,001	<0,001
↓ вольтаж зубця Т	22(91,7)	1(4,2)	2 (8,3)	14(60,9)	13(56,5)	17(73,9)	<0,01	<0,05	<0,05	<0,001	<0,01
Порушення реполяризації	24(100,0)	4(16,6)	5(20,8)	23(100,0)	23(100,0)	23(100,0)	Рівні	<0,001	<0,001	<0,001	-

Примітки:

1. Всі дані подано у абсолютних цифрах, в дужках відсоток осіб із вказаною ЕКГ-ознакою до загальної кількості пацієнтів у групі.
2. р – вірогідність відмінності між ЕКГ-симптомами у дітей із АКМП з та без кардіопротекції після першої фази первого (1, 4), mM (2, 5) та першої фази другого протоколів поліхімітерапії (3, 6).

провідності та зменшення проявів ішемічного ураження міокарду.

ЕхоКГ-дослідження у дітей із АКМП встановило, що показник КДІ ЛШ у пацієнтів без кардіопротекції в кінці першої фази II протоколу вірогідно зрос у порівнянні із аналогічним в кінці I фази первого протоколу ХТ ($p<0,001$) та вірогідно відрізнявся від такого у групі контролю ($p_N<0,001$). У пацієнтів із АКМП, які отримували кардіопротекторну терапію левокарнітином, відмічали зменшення показника КДІ ЛШ в кінці II протоколу ХТ щодо такого в кінці першої фази I протоколу ($p<0,001$). При цьому, результиуючий показник, хоч і знаходився в межах нормативних значень, все ж вірогідно перевищував аналогічний у здорових ($p_N<0,001$). Встановлено вірогідну відмінність між параметрами показника КДІ ЛШ у пацієнтів із АКМП на фоні та без кардіопротекції в кінці II протоколу ХТ ($p<0,001$).

Показники УО ЛШ у дітей із АКМП обох груп в кінці першої фази другого протоколу ХТ вірогідно відрізнялись від аналогічного у групі контролю ($p_N<0,001$). Проте, у пацієнтів без кардіопротекції УО ЛШ був вірогідно нижчий, ніж параметри даного показника у дітей, які отримували левокарнітин ($p<0,01$), що вказує на позитивний ефект метаболічної терапії.

Показник скоротливої спроможності ЛШ у дітей із АКМП без метаболічного захисту міокарду в кінці першої фази II протоколу був вірогідно нижчим від показників, визначених після першої фази I та тМ-протокол хіміотерапії ($p<0,001$), а також у групі контролю ($p_N<0,001$). Курсове застосування левокарнітину у пацієнтів із АКМП забезпечило покращення скоротливої спроможності ЛШ. Так, отриманий в результаті кардіопротекторного лікування показник ФВ ЛШ, був вірогідно вищим від показників, визначених на попередніх етапах спостереження та у дітей, які не отримували кардіопротекції ($p<0,01–0,001$). Він хоч і був нижчим від аналогічного показника у здорових ($p_N<0,01$), проте знаходився в межах нормативних значень (табл. 5.5).

Показник ІММ ЛШ у дітей із АКМП без кардіопротекції по мірі пролонгації ПХТ мав тенденцію до зростання ($p<0,001$) та в кінці I фази II

Таблиця 5.5

ЕхоКГ – параметри у дітей із АКМП залежно від тривалості протокольної хіміотерапії та проведення кардіопротекторної терапії (М±м)

Показники	Здорові ¹ (n=20)	Кардіопротекція (n=24)			Без кардіопротекції (n=23)			р ₂₋₅	р ₃₋₆	р ₄₋₇
		1 фаза I П ²	тМ-П ³	1 фаза II П ⁴	1 фаза I П ⁵	тМ-П ⁶	1 фаза II П ⁷			
КДІ ЛШ, мл/м ²	56,3±2,7	83,7±2,2 р ₁₋₂ < 0,001	77,4±2,1 р ₁₋₃ < 0,001	70,3±2,3 р ₁₋₄ <0,001 р ₂₋₄ <0,001 р ₂₋₃ <0,05 р ₃₋₄ <0,05	80,9±2,2 р ₁₋₅ < 0,001	86,9±2,0 р ₁₋₆ < 0,001	88,2±2,3 р ₁₋₇ <0,001 р ₅₋₇ <0,001	-	<0,01	<0,001
УО ЛШ, мл	36,9 ±2,8	28,5±2,2 р ₁₋₂ <0,01	34,7±2,1 р ₁₋₃ <0,05 р ₂₋₃ <0,05	35,5±2,2 р ₁₋₄ <0,01 р ₂₋₄ <0,05	29,2±2,1 р ₁₋₅ <0,01	28,6±2,8 р ₁₋₆ < 0,001	26,0±2,3 р ₁₋₇ <0,001 р ₅₋₇ <0,001 р ₆₋₇ <0,001	-	<0,01	<0,01
ФВ ЛШ, %	68,5 ±3,1	48,9±2,0 р ₁₋₂ < 0,001	55,8±2,2 р ₁₋₃ <0,01 р ₂₋₃ <0,05	59,2±3,1 р ₁₋₄ <0,01 р ₂₋₄ <0,001 р ₃₋₄ <0,01	51,3±2,9 р ₁₋₅ < 0,001	49,1±2,4 р ₁₋₆ < 0,001	45,4±2,3 р ₁₋₇ <0,001 р ₅₋₇ <0,001 р ₆₋₇ <0,001	-	<0,05	<0,001
ІММ ЛШ, г/м ²	46,2 ±2,4	66,5±2,3 р ₁₋₂ < 0,001	61,4±2,1 р ₁₋₃ < 0,001	52,7±2,1 р ₁₋₄ <0,01 р ₂₋₄ <0,001 р ₃₋₄ <0,01	68,6±3,1 р ₁₋₅ < 0,001	70,5±2,5 р ₁₋₆ < 0,001	78,2±2,3 р ₁₋₇ <0,001 р ₅₋₇ <0,001 р ₆₋₇ <0,001	-	<0,01	<0,001

Примітка.

р – вірогідність різниці ЕхоКГ – параметрів у здорових (1) та дітей із АКМП з та без кардіопротекції після першої фази первого (2, 5), тМ (3, 6) та першої фази другого протоколів поліхіміотерапії (4, 7).

протоколу вірогідно перевищував показники, визначені на попередніх етапах та у здорових ($p_{N}<0,001$). У дітей, які отримували метаболічну терапію левокарнітином, показник ІММ ЛШ в кінці періоду спостереження був вірогідно нижчим від показника у групі порівняння ($p<0,001$). І хоча він вірогідно перевищував аналогічний показник у групі контролю ($p_{N}<0,01$), проте знаходився в межах нормативних значень.

Отримані результати вказують на те, що кардіопротекторна терапія левокарнітином оптимізує функціональну спроможність ЛШ шляхом зменшення проявів систолічної дисфункції ЛШ, корекції його морфометричних параметрів, попередження ремоделювання та розвитку серцевої недостатності.

5.4. Вплив кардіопротекції на динаміку біохімічних показників у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією

Корекція левокарнітином позитивно вплинула на стан процесів ПОЛ у дітей із АКМП. Так, після терапії вказаним препаратом (в кінці першої фази II протоколу) показники ТБК-активних продуктів вірогідно зменшилися та були вірогідно нижчими по відношенню до показників ТБК-активних продуктів, визначених в кінці першої фази I протоколу ($p<0,001$).

При цьому, після кардіопротекції левокарнітином рівень ТБК-активних продуктів у пацієнтів даної групи був вірогідно нижчим щодо такого, визначеного у пацієнтів, які не отримували метаболічну терапію ($p<0,001$).

Аналогічну тенденцію відмічено і при аналізі показника ДК (ум. од.). В кінці першої фази II протоколу показник ДК у пацієнтів, які отримували кардіопротекцію зменшився у порівнянні із вказаним показником до лікування левокарнітином ($p<0,001$), проте залишився вищим, ніж такий при першому візиті даних пацієнтів ($p<0,001$) (табл. 5.6). Крім того, встановлено вірогідну відмінність між рівнями показника ДК в кінці першої фази II прото-

Таблиця 5.6

Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів у дітей із АКМП залежно від тривалості поліхіміотерапії та проведення кардіопротекторної терапії ($M \pm m$)

Показник	Здорові ¹ (n=20)	Кардіопротекція, (n=24)		Без кардіопротекції, (n=23)		p_{2-4}	p_{3-5}
		1 фаза І П ²	1 фаза ІІ П ³	1 фаза І П ⁴	1 фаза ІІ П ⁵		
ТБК-акт. продукти, нмоль/мл	3,62±0,03	6,1±0,1 $p_{1-2} < 0,001$	3,71±0,02 $p_{2-3} < 0,001$	5,5±0,1 $p_{1-4} < 0,001$	6,6±0,1 $p_{1-5} < 0,001$	< 0,05	< 0,001
ДК, ум. од.	1,0±0,1 $p_{1-2} < 0,001$	3,1±0,1 $p_{2-3} < 0,001$	1,20±0,04	2,87±0,04 $p_{1-4} < 0,001$	3,5±0,1 $p_{1-5} < 0,001$	> 0,05	< 0,001

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у здорових (1) та дітей із АКМП з та без кардіопротекції після перших фаз первого (2, 4) та другого протоколів поліхіміотерапії (3, 5).

колу у пацієнтів із АКМП, що отримували і не мали метаболічної терапії левокарнітином ($p<0,001$).

Кардіотоксична хіміотерапія антрацикліновими антибіотиками зумовлює не тільки надмірну активацію ПОЛ, але й провокує деструкцію білків організму за рахунок зростання рівня їх окисних модифікацій. Проте, після проведення кардіопротекторної терапії левокарнітином рівень показників ОМБ у пацієнтів із АКМП наблизався до такого у здорових та вірогідно відрізнявся від показників, визначених до лікування (в кінці першої фази I протоколу) ($p<0,01-0,001$) та у пацієнтів, які не отримували метаболічної терапії ($p<0,001$) (табл. 5.7).

Отримані результати вказують, що проведення лікувальної кардіопротекції левокарнітином у дітей, що знаходяться на протокольній хіміотерапії, зменшує прояви порушень в системі ОМБ, що попереджує прояви окисного стресу.

Таблиця 5.7

**Динаміка показників перекисного окиснення білків у дітей із АКМП
залежно від тривалості поліхіміотерапії та застосування
кардіопротекторної терапії ($M \pm m$)**

Показник	Здорові ¹ (n=20)	Кардіопротекція, (n=24)		Без кардіопротекції, (n=23)		p_{2-4}	p_{3-5}
		1 фаза I П ²	1 фаза II П ³	1 фаза I П ⁴	1 фаза II П ⁵		
ОМБ-356, ум. од. $0,81 \pm 0,04$		2,31± 0,02 $p_{1-2} <$ 0,001	1,04± 0,01 $p_{1-3} >$ 0,05 $p_{2-3} <$ 0,001	2,35± 0,01 $p_{1-4} <$ 0,001	2,42± 0,01 $p_{1-5} <$ 0,001	>0,05	<0,001
ОМБ-370, ум. од. $0,62 \pm 0,04$		1,92± 0,01 $p_{1-2} <$ 0,001	0,73± 0,01 $p_{1-3} >$ 0,01 $p_{2-3} <$ 0,001	1,54± 0,01 $p_{1-4} <$ 0,001	1,71± 0,01 $p_{1-5} <$ 0,001	>0,05	<0,001
ОМБ-430, ум. од. $0,32 \pm 0,02$		1,15± 0,01 $p_{1-2} <$ 0,001	0,43± 0,01 $p_{1-3} >$ 0,05 $p_{2-3} <$ 0,001	0,73± 0,01 $p_{1-4} <$ 0,001	0,96± 0,01 $p_{1-5} <$ 0,001	>0,05	<0,001
ОМБ-530, ум. од. $0,15 \pm 0,01$		0,56± 0,01 $p_{1-2} <$ 0,001	0,24± 0,01 $p_{1-3} >$ 0,05 $p_{2-3} <$ 0,001	0,33± 0,01 $p_{1-4} <$ 0,001	0,44± 0,01 $p_{1-5} <$ 0,001	>0,05	<0,001

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у здорових (1) та дітей із АКМП з та без кардіопротекції після перших фаз первого (2, 4) та другого протоколів поліхіміотерапії (3, 5).

Оцінка АОЗ виявила чітке його напруження на всіх етапах протокольної ХТ, що характеризувалося дисбалансом окремих ланок. Під впливом терапії

левокарнітином було відмічене зростання активності каталази. Так, у пацієнтів із АКМП на фоні кардіопротекції в кінці першої фази II протоколу рівень каталази був вірогідно вищим відносно цього показника до терапії левокарнітином ($p<0,001$) і у пацієнтів без кардіопротекції ($p<0,001$), хоч і залишився меншим, ніж у групі контролю ($p_{N}<0,05$) (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Динаміка показників антиоксидантного захисту у дітей із АКМП залежно від тривалості ПХТ та застосування кардіопротекції ($M\pm m$)

Показник	Здорові ¹ (n=20)	Кардіопротекція, (n=24)		Без кардіопротекції, (n=23)		p_{2-4}	p_{3-5}
		1 фаза I П ²	1 фаза II П ³	1 фаза I П ⁴	1 фаза II П ⁵		
Каталаза, мгН ₂ O ₂ /мл	9,1±0,3	2,6±0,1 $p_{1-2}<0,001$	8,5±0,1 $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,001$	3,4±0,2 $p_{1-4}<0,001$	2,1±0,1 $p_{1-5}<0,001$	<0,05	<0,001
ЦП, ум. од.	22,7±0,9	83,6±1,7 $p_{1-2}<0,001$	28,2±0,5 $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,001$	73,4±1,3 $p_{1-4}<0,001$	88,4±1,3 $p_{1-5}<0,001$	<0,05	<0,001

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у здорових (1) та дітей із АКМП з та без кардіопротекції після перших фаз первого (2, 4) та другого протоколів поліхіміотерапії (3, 5).

При цьому, відмічали зменшення патологічної активації ЦП на фоні метаболічної терапії левокарнітином. Рівень даного показника у пацієнтів, які отримували кардіопротекцію, в кінці першої фази II протоколу вірогідно зменшився у порівнянні із двома попередніми етапами обстеження ($p<0,001$) та пацієнтами, які не отримували левокарнітин ($p<0,001$), хоч так і не досягнув рівня, визначеного у здорових ($p_{N}<0,01$).

Отримані результати аналізу показників процесів пероксидації та АОЗ у дітей із АКМП показали, що проведена метаболічна кардіопротекторна терапія зменшує прояви оксидативного стресу, що проявляється зниженням прооксидантної активності та нормалізацією співвідношень в системі АОЗ. При цьому встановлено, що незважаючи на те, що після терапії левокарнітином діти продовжували отримувати кардіотоксичну ХТ, зміни в системі пероксидації у пацієнтів цієї групи не були критичними та в певній мірі навіть наблизялися до нормативних значень.

Терапія левокарнітином у пацієнтів із АКМП привела до зменшення активності ГФПЗ. Так, після застосування левокарнітину показники СМ та СРП у пацієнтів із АКМП зменшилися та достовірно відрізнялися від рівня аналогічних показників до лікування левокарнітином ($p<0,001$). При цьому, в кінці першої фази II протоколу отримані показники ГФПЗ у дітей з та без кардіопротекції вірогідно відрізнялися між собою ($p<0,001$) (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Динаміка ГФПЗ у дітей із АКМП залежно від тривалості поліхіміотерапії та проведення кардіопротекції ($M\pm m$)

Показники	Здорові ¹ (n=20)	Кардіопротекція, (n=24)		Без кардіопротекції, (n=23)		p_{2-4}	p_{3-5}
		1 фаза I П ²	1 фаза II П ³	1 фаза I П ⁴	1 фаза II П ⁵		
СМ, ум. од.	2,4±0,2	0,5±0,1 $p_{1-2}<0,001$	0,2±0,1 $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}<0,001$	0,3±0,1 $p_{1-4}<0,001$	0,5±0,1 $p_{1-5}<0,001$	<0,05	<0,001
СРП, мг/л	0,12±0,01	28,3±1,4 $p_{1-2}<0,001$	3,2±0,2 $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,001$	26,3±1,1 $p_{1-4}<0,001$	29,9±1,1 $p_{1-5}<0,001$	<0,05	<0,001

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у здорових (1) та дітей із АКМП з та без кардіопротекції після перших фаз первого (2, 4) та другого протоколів поліхіміотерапії (3, 5).

Таким чином, застосування метаболічної терапії левокарнітином у дітей із ГЛЛ дозволяє вплинути на активність запального процесу, що є однією із патогенетичних ланок для розвитку кардіоміопатії.

Терапія левокарнітином привела до оптимізації показників анаеробного гліколізу у пацієнтів із АКМП. Так, під впливом такого виду терапії рівень лактату мав тенденцію до зменшення, а пірувату – до підвищення ($p<0,001$). Порівнюючи показники рівня лактату та пірувату у дітей на фоні та без терапії левокарнітином, отримані в кінці першої фази II протоколу, встановлено, що вірогідно відрізнялись між собою ($p<0,001$) (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Динаміка показників енергетичного забезпечення у дітей із АКМП залежно від тривалості ПХТ та проведення кардіопротекції ($M\pm m$)

Показники	Здорові ¹ (n=20)	Кардіопротекція, (n=24)		Без кардіопротекції, (n=23)		p_{2-4}	p_{3-5}
		1 фаза I П ²	1 фаза II П ³	1 фаза I П ⁴	1 фаза II П ⁵		
Лактат, ммоль/л	0,43± 0,02	1,21± 0,02 $p_{1-2}<$ 0,001	0,52± 0,01 $p_{1-3}>$ 0,05	0,92± 0,01 $p_{1-4}<$ 0,001	1,42± 0,03 $p_{1-5}<$ 0,001	>0,05	< 0,001
Піруват, мкмоль/л	50,1±0,4	23,4±0,3 $p_{1-2}<$ 0,001	47,3±0,5 $p_{1-3}<$ 0,01 $p_{2-3}<$ 0,001	32,5±1,3 $p_{1-4}<$ 0,001	18,0±0,3 $p_{1-5}<$ 0,001	>0,05	< 0,001
АТФ, мкмоль/ 1 г Hb	3,41± 0,04	1,71± 0,02 $p_{1-2}<$ 0,001	2,70± 0,02 $p_{1-3}>$ 0,05 $p_{2-3}<$ 0,001	1,62± 0,02 $p_{1-4}<$ 0,001	0,40± 0,02 $p_{1-5}<$ 0,001	>0,05	< 0,001

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у здорових (1) та дітей із АКМП з та без кардіопротекції після перших фаз первого (2, 4) та другого протоколів поліхіміотерапії(3, 5).

Отримані результати вказують, що проведення кардіопротекторної терапії левокарнітином у пацієнтів із АКМП знижує активність анаеробного гліколізу, в результаті чого утворюється більша кількість енергії, що зменшує прояви кисневої недостатності та попереджує розвиток ішемії міокарду у дітей, що знаходяться на протокольній хіміотерапії, в складі якої є антрациклінові антибіотики.

Ці твердження обґрунтуються і оцінкою результатів дослідження рівня показника АТФ у пацієнтів із АКМП. Так, в кінці першої фази II протоколу (після кардіопротекторної терапії левокарнітином) рівень АТФ у пацієнтів даної групи підвищився та був вірогідно вищим відносно такого до лікування даним препаратом ($p<0,001$) та у групі без кардіопротекція ($p<0,001$), втім ще достовірно нижчим за такий у групі контролю ($p_N<0,001$).

Таким чином, проведена метаболічна терапія левокарнітином, з однієї сторони, усуває розвиток енергодефіциту КМЦ, а з іншої – нормалізує утворення енергетичного матеріалу, необхідного для видалення кардіотоксичних агентів АА, що мають тропність до тканин міокарду, в першу чергу до мітохондрій.

Починаючи із mM-протоколу на фоні терапії левокарнітином відмічено чітку тенденцію до корекції виявлених на попередніх етапах дослідження змін основних біоелементів ($p<0,001$). Застосування кардіопротекції індукувало зростання показників калію, кальцію та магнію. При цьому, отримані в результаті кардіопротекторної терапії рівні біоелементів в кінці першої фази II протоколу, наближаючись до таких у здорових, вірогідно відрізнялися від аналогічних у пацієнтів, які не отримували левокарнітин ($p<0,001$) (табл. 5.11).

Отримані дані вказують на те, що застосування левокарнітину у пацієнтів із АКМП, що мають виражені зміни біоелементного статусу, зумовленого використанням кардіотоксичного доксорубіцину, нормалізує рівень електролітів, що супроводжується позитивним впливом на ССС.

Таблиця 5.11

Динаміка показників біоелементного статусу у дітей із АКМП залежно від тривалості поліхіміотерапії та проведення кардіопротекції ($M \pm m$)

Показники	Здорові ¹ (n=20)	Кардіопротекція, (n=24)			Без кардіопротекції, (n=23)			p ₂₋₅	p ₃₋₆	p ₄₋₇
		1 фаза I П ²	mM-П ³	1 фаза II П ⁴	1 фаза I П ⁵	mM-П ⁶	1 фаза II П ⁷			
K ⁺ , ммоль/л	3,81±0,02	3,05±0,02 p ₁₋₂ < 0,001	3,82±0,03 p ₂₋₃ < 0,001	3,72±0,03 p ₂₋₄ < 0,001	3,15±0,04 p ₁₋₅ < 0,001	3,77±0,04 p ₁₋₇ < 0,001	3,12±0,04 p ₁₋₇ < 0,001	>0,05	>0,05	<0,001
Na ⁺ , ммоль/л	138,5±0,4	129,3±0,2 p ₁₋₂ < 0,001	137,4±0,3 p ₂₋₃ < 0,001	136,8±0,3 p ₂₋₄ < 0,001	133,0±0,3 p ₁₋₅ < 0,001	137,4±0,3 p ₁₋₇ < 0,001	133,9±0,2 p ₁₋₇ < 0,001	<0,001	>0,05	<0,001
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,22±0,01	2,06±0,01 p ₁₋₂ < 0,001	2,25±0,01 p ₁₋₃ < 0,01	2,21±0,01 p ₂₋₄ < 0,001	1,91±0,02 p ₁₋₅ < 0,001	2,30±0,01 p ₁₋₆ < 0,001	1,95±0,01 p ₁₋₇ < 0,001	>0,05	<0,001	<0,001
Mg ⁺ , ммоль/л	0,90±0,01	0,37±0,01 p ₁₋₂ < 0,001	0,55±0,02 p ₂₋₃ < 0,001	0,96±0,01 p ₂₋₄ < 0,001	0,45±0,01 p ₁₋₅ < 0,001	0,33±0,01 p ₁₋₆ < 0,001	0,54±0,01 p ₁₋₇ < 0,001	<0,001	>0,05	<0,001

Примітка.

p – вірогідність різниці показників у здорових (1) та у дітей із АКМП після першої фази первого (2, 5), mM (3, 6) та першої фази другого протоколів поліхіміотерапії (4, 7).

Після метаболічної терапії стан імунологічного забезпечення у пацієнтів із АКМП не змінився. У обстежених, які отримували левокарнітин в кінці II протоколу не встановлено вірогідної відмінності між рівнями показників Ig A, G та M, а також ЦК до таких у дітей без кардіопротекції (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

**Динаміка показників імунологічного забезпечення у дітей із АКМП
залежно від тривалості поліхіміотерапії та застосування
кардіопротекції ($M \pm m$)**

Показники	Здорові ¹ (n=20)	Кардіопротекція, (n=24)		Без кардіопротекції, (n=23)	
		1 фаза I П ²	1 фаза II П ³	1 фаза I П ⁴	1 фаза II П ⁵
Ig A, г/л	1,6±0,1	0,80±0,03 $p_{1-2}<0,001$	0,86±0,03 $p_{1-3}<0,05$	0,82±0,03 $p_{1-4}<0,001$	0,8±0,1 $p_{1-5}<0,01$
Ig G, г/л	11,5±0,3	6,9±0,1 $p_{1-2}<0,001$	0,72±0,11 $p_{1-3}<0,01$	6,1±0,2 $p_{1-4}<0,001$	5,1±0,2 $p_{1-5}<0,001$
Ig M, г/л	1,4±0,1	0,73±0,02 $p_{1-2}<0,001$	0,69±0,04 $p_{1-3}<0,01$	0,73±0,02 $p_{1-4}<0,001$	0,58±0,02 $p_{1-5}<0,001$
ЦК, ум. од	11,9±0,3	7,7±0,3 $p_{1-2}<0,001$	7,4±0,2 $p_{1-3}<0,001$	7,6±0,3 $p_{1-4}<0,001$	5,9±0,3 $p_{1-5}<0,001$

Примітка.

р – вірогідність різниці показників у здорових (1) та дітей із АКМП з та без кардіопротекції після перших фаз первого (2, 4) та другого протоколів поліхіміотерапії (3, 5).

Отже, терапія левокарнітином не впливає на стан та активність імунологічного забезпечення у пацієнтів із АКМП, що знаходяться на ПХТ.

На фоні (mM – протокол) та після (кінець першої фази II протоколу) терапії левокарнітином відмічали і нормалізацію рівня основних внутрішньоклітинних ферментів. Так, рівень показника AcAT хоч і був вищим, ніж у здорових, проте вірогідно перевищував результати в кінці першої фази I протоколу ($p<0,001$) та у пацієнтів, які не отримували левокарнітин ($p<0,001$), що говорить про позитивний клінічний ефект метаболічної терапії (рис. 5.3).

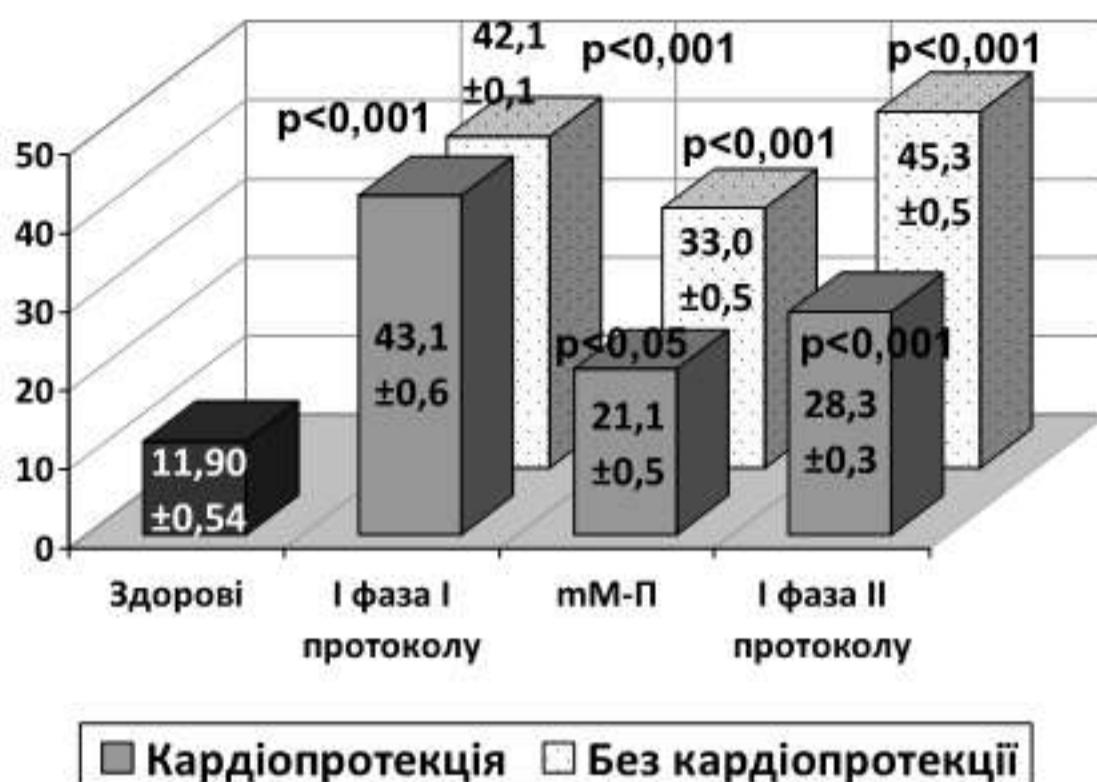


Рис. 5.3 Рівень АсАТ (од.) у дітей із АКМП залежно від термінів проведення протокольної хіміотерапії та застосування кардіопротекторної терапії

Після кардіопротекторної терапії левокарнітином (в кінці першої фази II протоколу) вірогідно зменшились і рівні показників ЛДГ та КФК-МВ відносно даних в кінці першої фази I протоколу ($p<0,001$) (рис. 5.4, 5.5), наближаючись до таких у здорових.

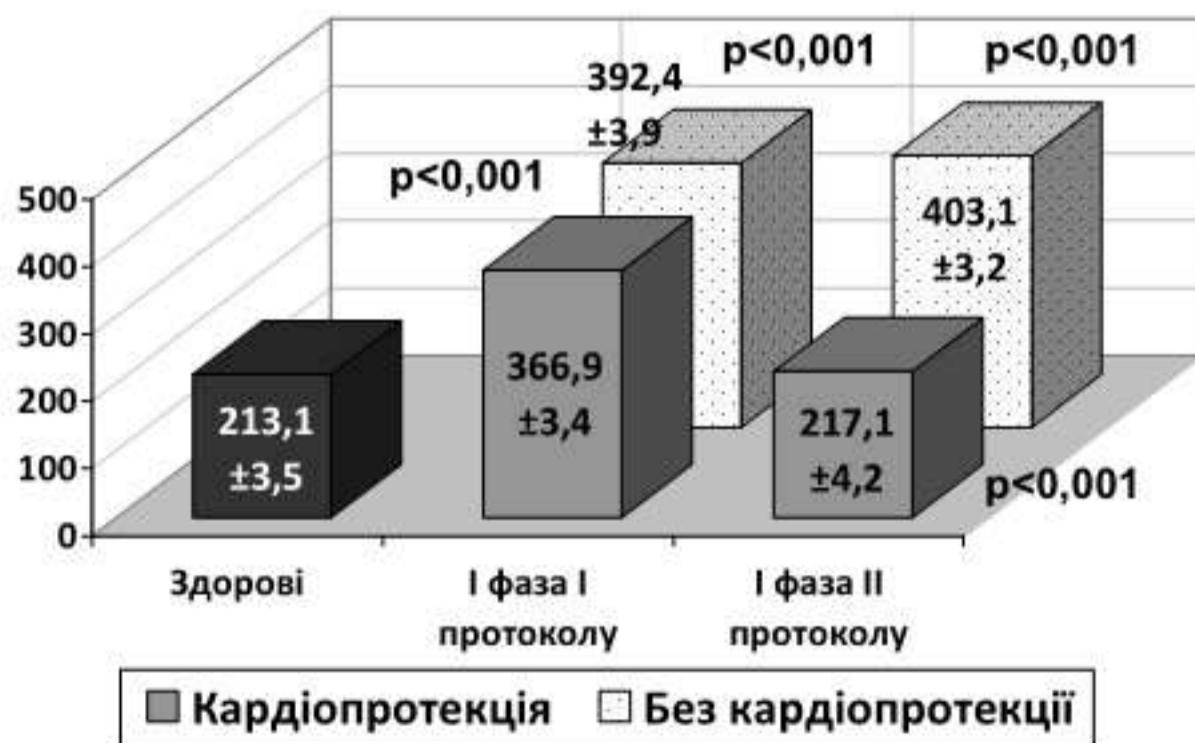


Рис. 5.4 Рівень ЛДГ (од/л) у дітей із АКМП залежно від термінів проведення поліхіміотерапії та застосування кардіопротекції

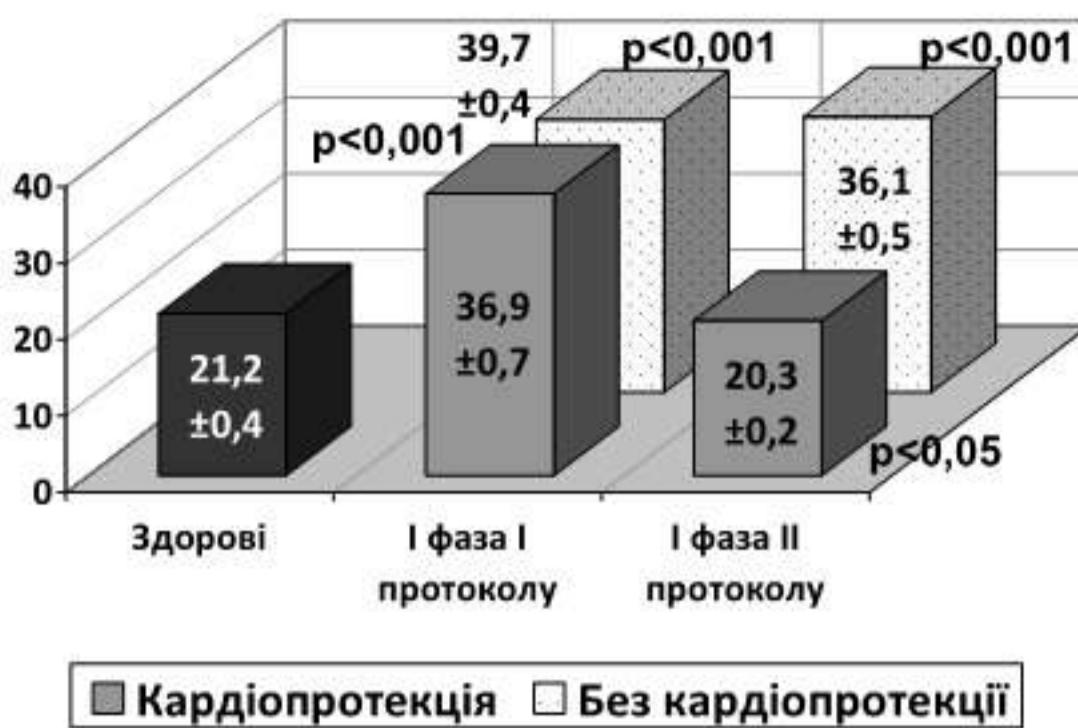


Рис. 5.5 Рівень КФК-МВ (од/л) у дітей із АКМП залежно від термінів проведення поліхіміотерапії та застосування кардіопротекції

Після терапії левокарнітином рівень натрійуретичного гормону вірогідно зменшився у порівнянні із даними в кінці першої фази І протоколу ($p<0,001$). Слід відмітити, що досягнути рівня даного показника у групі контролю все ж не вдалося ($p_N<0,05$) (рис. 5.6).

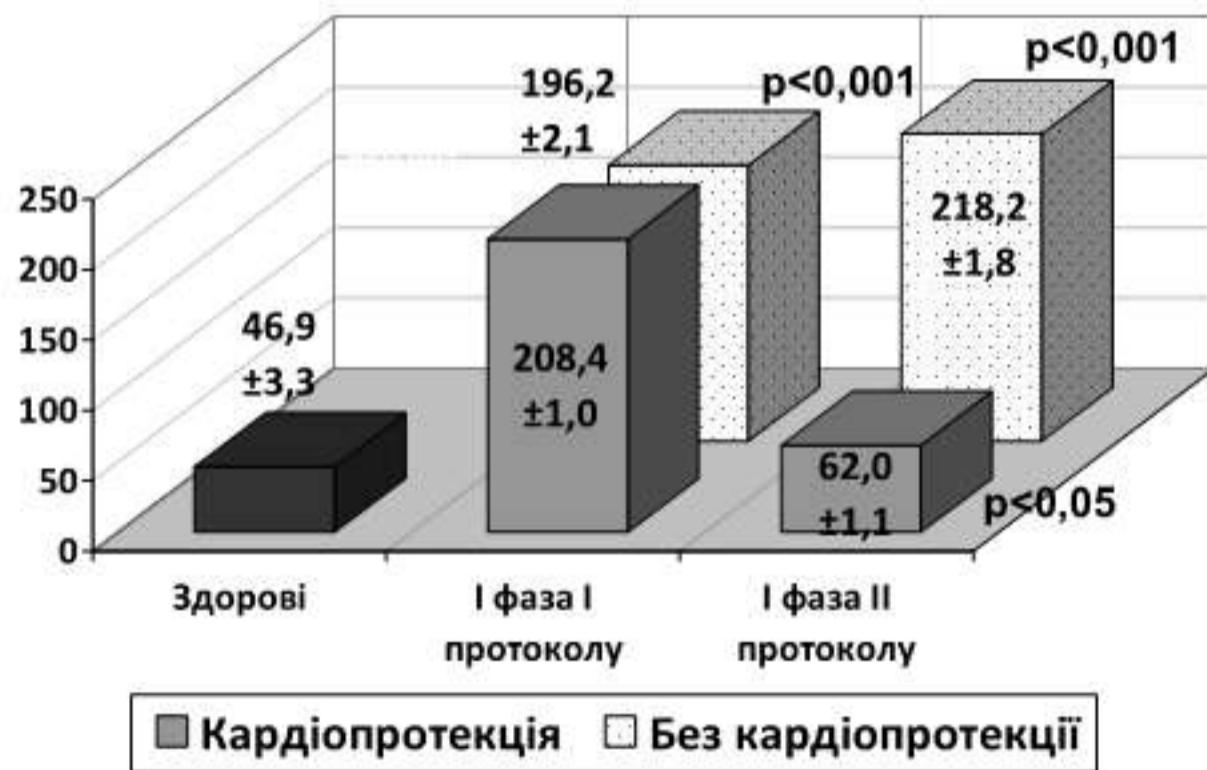


Рис. 5.6 Рівень натрійуретичного гормону (pg/мл) у дітей із АКМП залежно від термінів проведення поліхіміотерапії та застосування кардіопротекції

Встановлено, що після терапії левокарнітином рівень тропоніну-І зменшився у дітей із АКМП, а отримані результати були достовірно нижчими за такі, визначені в кінці першої фази I протоколу ($p<0,001$) (рис. 5.7).

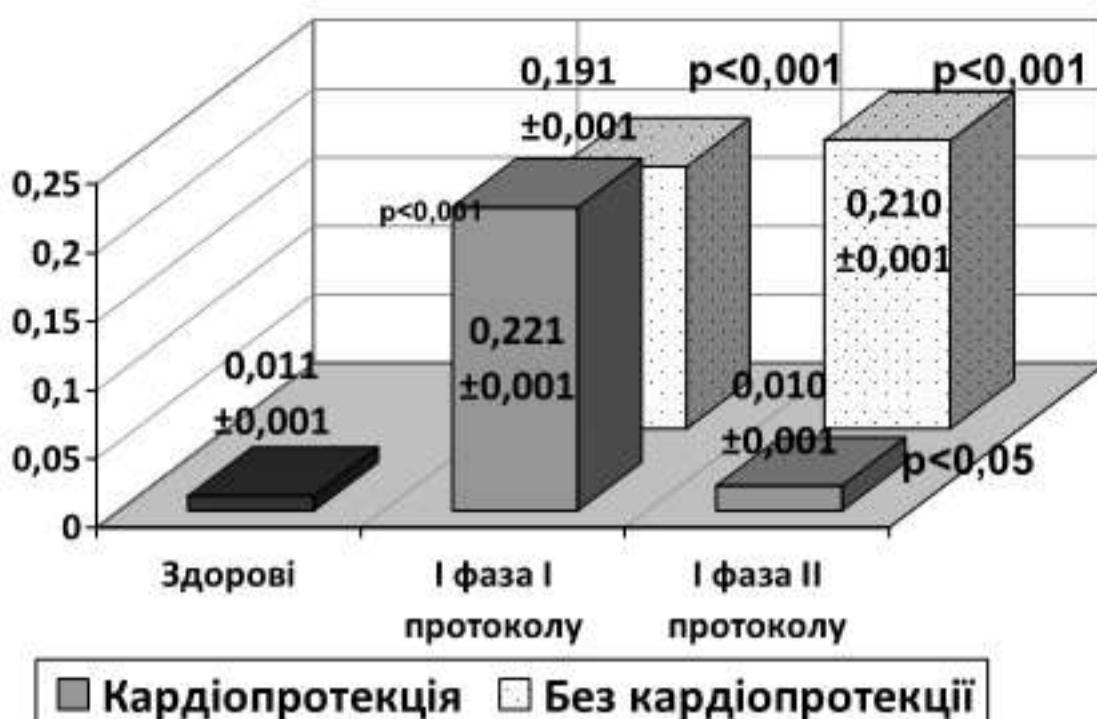


Рис. 5.7 Рівень тропоніну-І (нг/мл) у дітей із АКМП залежно від термінів проведення поліхіміотерапії та застосування кардіопротекції

Отже, терапія L-карнітинвмісним препаратом у дітей із АКМП на фоні ГЛЛ знижує рівень маркерів міокардіального пошкодження та серцевої недостатності.

Для підтвердження ефективності проведення кардіопротекторного лікування із застосуванням левокарнітину у пацієнтів із АКМП на тлі ГЛЛ наводимо клінічні випадки.

Хлопчик Ф., 15 років (маса тіла – 58 кг, площа тіла – 1,52 м²).

Клінічний діагноз: Гостра лімфобластна лейкемія FAB варіант L₂. Група середнього ризику.

Скарги при поступленні на знижену толерантність до фізичного навантаження, швидку втомлюваність, загальну слабкість, порушення сну, дратівливість. Об'єктивно: блідість шкірних покривів, периферичний пульс задовільний, межі відносної серцевої тупості в межах вікової норми, серцеві тони ясні, чисті.

На 21 добу першої фази I протоколу з'явилися скарги на кардіалгії, серцебиття, перебої в роботі серця, задишку при фізичному навантаженні, відчуття нестачі повітря, потемніння в очах, головний біль, головокружіння. Об'єктивно: транзиторний периоральний ціаноз, послаблення периферичного пульсу, поширення меж відносної серцевої тупості вліво, ослаблення серцевих тонів, м'який систолічний шум на верхівці та в V точці. Вегетативний індекс Кердо – 35 балів, коефіцієнт Хільдебранта – 5,5 балів. ВСР: індекс напруги – 643, ПАРС – 10. За даними ЕКГ: синусова тахікардія, сповільнення AV-проводівності, зниження амплітуди зубця Р та вольтажу комплексу QRS, косо-нисхідна депресія сегменту ST та негативні зубці Т в верхівково-боковій зоні лівого шлуночка. ЕхоКГ: КДІ ЛШ – 81,3 мл/м² (проти 67,7 мл/м² при першому візиті), УО ЛШ – 29,4 мл (проти 35,1 мл при першому візиті), ФВ ЛШ – 55,0 % (проти 62,0 % при першому візиті), ІММ ЛШ 58,4 г/м² (проти 46,8 г/м² при першому візиті).

Запідозрено розвиток антрациклінової кардіоміопатії, призначено ряд лабораторних досліджень, результати яких виявили наступні зміни: рівень NT-pro-BNP – 224,4 пг/мл, КФК-МВ – 40,7 од/л; зростання рівня ТБК-активних продуктів та ДК; зниження рівня каталази та зростання рівня церулоплазміну; зростання рівня гострофазових показників; зростання рівня лактату, зниження рівня пірувату та АТФ; зниження рівня K⁺, Ca²⁺ та Mg⁺; зростання рівня ЛДГ та AcAT; зростання рівня Тп-І. Дитині на 29 добу протокольного лікування було виставлено діагноз: Вторинна (токсична) КМП.

Дитина продовжувала отримувати терапію згідно протоколу ALL IC – BFM 2009, проводилася корекція дизелектролітіемії, інфекційних ускладнень, гепатобіліарної токсичності.

В динаміці спостереження (тМ-протокол та перша фаза II протоколу) більшість скарг та об'єктивна симптоматика утримувалися, із тенденцією до наростання в першій фазі II протоколу терапії ГЛЛ. На 15 добу тМ-протоколу відмітили покращення коронарного кровоплину (сегмент ST та зубець Т ізоелектричні), інші ЕКГ- та ЕхоКГ-zmіни утримувалися.

Дані лабораторного обстеження в кінці першої фази II протоколу: показники AcAT, ЛДГ, КФК-МВ, NT-pro-BNP, Тn-I, СМ, СРП та лактату утримувались на високому рівні; рівень ТБК –активних продуктів, ДК та ОМБ підвищився; рівень каталази зменшився, ЦП – підвищився; оптимізувалися рівні основних біоелементів (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}), рівень Mg^+ утримувався низьким.

Хлопчик Т., 14 років (маса тіла 59 кг, площа тіла 1,53 м²).

Клінічний діагноз: Гостра лімфобластна лейкемія FAB варіант L₂, «common ALL» тип. Група середнього ризику.

Скарги при поступленні на швидку втомлюваність, загальну слабкість, порушення сну. Об'єктивно: блідість шкірних покривів, периферичний пульс задовільний, межі відносної серцевої тупості в межах вікової норми, серцеві тони ясні, чисті.

На 18 добу першої фази I протоколу виникли скарги на кардіалгії, серцебиття, перебої в роботі серця, задишку при фізичному навантаженні, головний біль, головокружіння. Об'єктивно відзначалося послаблення периферичного пульсу, поширення меж відносної серцевої тупості вліво, ослаблення серцевих тонів, м'який систолічний шум на верхівці. Вегетативний індекс Кердо – 32 бали, коефіцієнт Хільдебранта – 5,4 бали. ВСР: індекс напруги – 1030, ПАРС – 10. За даними ЕКГ: синусова тахікардія, міграція водія ритму, середньочастотна суправентрикулярна екстрасистолія, зниження амплітуди зубця Р та вольтажу комплексу QRS, горизонтальна депресія сегменту ST в верхівково-боковій зоні лівого шлуночка. ЕхоКГ: КДІ ЛШ – 80,5 мл/м² (проти 68,4 мл/м² при першому візиті), УО ЛШ – 28,1 мл (проти 34,5 мл при першому візиті), ФВ ЛШ – 56,0 % (проти 64,0 % при першому візиті), ІММ ЛШ 59,9 г/м² (проти 49,8 г/м² при першому візиті).

Запідозreno розвиток антрациклінової кардіоміопатії, призначено ряд лабораторних досліджень, результати яких виявили наступні зміни: зростання рівня ТБК-активних продуктів, ДК, ОМБ; зниження рівня каталази; зростання рівня серомукоїду та СРП; зниження рівня пірувату та АТФ; зниження рівня

K^+ та Mg^{+} ; зниження рівня Ig G; зростання рівня ЛДГ та АсАТ; зростання рівня Тп-І. Рівень NT-про-BNP – 231,6 пг/мл, КФК-МВ – 42,2 од/л.

Дитині на 31 добу протокольного лікування ГЛЛ було виставлено діагноз: Вторинна (токсична) кардіоміопатія; з 39 доби додатково призначено 20,0 % розчин левокарнітину для орального застосування у дозі 50,0 мг/кг/добу (2950 мг/добу), всередину, розподіленій на три прийоми. Через два тижні дозу збільшили до 100,0 мг/кг/добу (5900 мг/добу).

На 20 добу прийому левокарнітину у дитини зникли скарги на серцебиття, перебої в роботі серця, задишку при фізичному навантаженні, утримувалися скарги на загальну слабкість, швидку втомлюваність, відчуття серцебиття при фізичному навантаженні. Об'єктивних порушень з боку ССС не виявлено, вегетативний індекс Кердо – 22 бали, коефіцієнт Хільдебранта – 4,7 бали, індекс напруги – 210; ПАРС – 5. В кінці першої фази II протоколу за даними ЕКГ утримувались синусова тахікардія та порушення процесів реполяризації; відмічали зростання ФВ ЛШ на 4%, зменшення ІММ ЛШ до $53,1 \text{ г/м}^2$.

Позитивна динаміка відмічена і при аналізі показників лабораторного обстеження: рівень ТБК–активних продуктів, ДК, СРП, АсАТ, КФК-МВ, NT-про-BNP та Тп-І зменшився; пірувату та АТФ – підвищився.

Загальна тривалість терапії левокарнітином становила – 89 діб (кінець першої фази та друга фаза I протоколу, 2 тижні після I протоколу, mM-протокол, 2 тижні перед II протоколом). В кінці терапії відзначали мінімізацію скарг та об'єктивних даних, наближення ЕКГ-графіки та основних ЕхоКГ-параметрів до таких перед початком протокольної терапії, нормалізацію більшості лабораторних тестів.

Таким чином, застосування левокарнітину у дітей із АКМП на фоні ГЛЛ дозволяє оптимізувати діяльність ССС та зменшити прояви токсичного ураження міокарду від застосування кардіотоксичних АА за рахунок впливу як на регулюючі механізми серцевої діяльності, так і на метаболізм міокарду. Так, використання кардіопротекторної терапії левокарнітином збалансувало регуляторні впливи ВНС на серцеву діяльність за рахунок зменшення

симпатикотонії та напруження регуляторних механізмів вегетативної діяльності. Відмічали покращення процесів реполяризації міокарду, оптимізацію тривалості інтервалів PQ і QT, покращення провідності та зменшення проявів ішемічного ураження міокарду у дітей із АКМП під впливом кардіопротекторної терапії. Проведене лікування левокарнітином індукувало зменшення проявів систолічної дисфункції ЛШ та оптимізувало його морфометричні параметри, що дозволяє попередити ремоделювання серцевих камер. Під впливом такого варіанту терапії відмічено зменшення проявів оксидативного стресу за рахунок зниження прооксидантної активності білків і ліпідів та нормалізації балансу АОЗ; досягнуто зменшення активності прозапальних маркерів. Встановлено позитивний вплив левокарнітину на енергетичну активність міокарду за рахунок усунення енергодефіциту КМЦ і нормалізації утворення енергетичного матеріалу, а також нормалізацію біоелементного статусу. Така динаміка призвела до мінімізації клінічних проявів серцевої дисфункції, оптимізації серцевої діяльності, зниження рівня маркерів міокардіального пошкодження та позитивізації прогнозу у пацієнтів із АКМП на тлі ГЛЛ.

Отже, застосування левокарнітину у дитячій гематологічній практиці є доцільним та обґрунтованим засобом для лікування антрациклінового ураження міокарду у дітей, що знаходяться на протокольній хіміотерапії.

За матеріалами, викладеними в даному розділі, опубліковано:

1. 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. – P. 64 – 69.
2. Спосіб корекції доксорубіцинової 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.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Захворювання ССС являються однією із актуальних проблем сучасної медицини, зокрема педіатрії. Прогресуюча частота та тяжкість, довготривалість перебігу, а також можливість несприятливого прогнозу та трансформації у патологію дорослих визначають важливість детального вивчення даної групи захворювань. Особливої актуальності набуває вивчення проблеми дисфункції міокарду, яка виникає у дітей при онкогематологічних захворюваннях. Протокольна хіміотерапія гострої лейкемії у дітей передбачає застосування АА. Із проведенням такої терапії асоційоване виникнення ряду ускладнень, особливо вагомим із яких є ураження серця у вигляді вторинної (токсичної) КМП, що виникає як під час, так і після проведення ПХТ.

Не дивлячись на успіхи сучасної дитячої кардіології, до теперішнього часу недостатньо чітко встановлені ранні діагностичні критерії токсичних кардіоміопатій, не розроблено алгоритм оцінки стану та функціональних резервів ССС на фоні використання поліхіміотерапії, не визначено вагомість певних патогенетичних механізмів у розвитку токсичних КМП та не обґрунтовано можливість їх медикаментозної корекції.

В зв'язку з цим, метою проведення нашого дослідження стало підвищення 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.

Дослідження проводилось в два етапи. В ході виконання клінічного етапу роботи обстежено 70 дітей із ГЛЛ, що знаходилися на стационарному лікуванні в Івано-Франківській ОДКЛ в 2009-2016 р.р. та отримували лікування згідно I, mM та II протоколів ALL IC BFM 2009.

Всіх пацієнтів із ГЛЛ обстежували на передпротокольному етапі (для визначення змін ССС під впливом гострої лімфобластної лейкемії) та в кінці першої фази I протоколу ХТ (30 доба) (для верифікації кардіотоксичності ДР).

Комплекс обстежень цих пацієнтів включав клінічний моніторинг, реєстрацію ЕКГ та ЕхоКГ; оцінку дослідження системи ПОЛ, ПОБ та АОЗ; визначення рівня ГФПЗ; дослідження анаеробного гліколізу; вивчення біоелементного та енергетичного забезпечення, імунологічного статусу; визначення маркерів міокардіального пошкодження та серцевої недостатності. Проведення вказаного комплексу обстежень на 30 добу дослідження дозволило відібрати групу пацієнтів із діагностованою АКМП ($n=47$). Останніх по кумулятивній дозі ДР було розподілено на дві групи:

I група ($n=21$) – діти із АКМП, які отримали нижчу кумулятивну дозу ДР (100,0-200,0 мг/м²): I A ($n=11$) – діти із АКМП на фоні ГЛЛ, яким на тлі протокольного лікування застосовували кардіопротекцію левокарнітином; I B ($n=10$) – діти із АКМП на фоні ГЛЛ без застосування кардіопротекції.

II група ($n=26$) – діти із АКМП на фоні ГЛЛ, які отримали вищу кумулятивну дозу ДР (300,0-400,0 мг/м²): II A ($n=13$) – діти із АКМП на фоні ГЛЛ, яким на тлі протокольного лікування застосовували кардіопротекцію левокарнітином, II B ($n=13$) – діти із АКМП на фоні ГЛЛ без кардіопротекції.

Пацієнтам із діагностованою АКМП в кінці тМ-протоколу та першої фази II протоколу проводили клінічний моніторинг з оцінкою вегетативного статусу; вивчення ЕКГ та ЕхоКГ; дослідження стану ПОЛ та ПОБ, а також системи АОЗ; визначення рівня ГФПЗ; дослідження анаеробного гліколізу, вивчення біоелементного статусу та стану імунологічного, енергетичного забезпечення; маркерів міокардіального пошкодження та СН.

Пацієнти I A та II A груп на фоні протокольної ХТ отримували кардіопротекцію левокарнітином (виробник ТОВ «Ерсель Фарма Україна» державна реєстрація № UA/11554/01/01 від 06.09.2011). Таким пацієнтам із 39 доби першого протоколу хіміотерапії призначався 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 в три прийоми за 30 хв. до вживання їжі. Тривалість курсу для дітей із АКМП, які отримали нижчу кумулятивну дозу ДР 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 ХТ) та для дітей із вищою кумулятивною дозою цитостатика – 90 діб (кінець першої фази та друга фаза I протоколу, 2 тижні після I протоколу, mM-протокол, 2 тижні перед II протоколом ХТ).

Група контролю – 20 практично здорових дітей.

Катамнестичне спостереження із клінічним моніторингом включених у дослідження пацієнтів із оцінкою стану ССС проводили також протягом періоду тривалого спостереження (до 3 років). Обстеження функціонального стану ССС (ЕКГ, ЕхоКГ, 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 та вивчені кардіотоксичності ДР та морфологічних ознак його впливу на міокард щурів. Дослідження проводились на 120 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар. У ході проведення експерименту тварин було розподілено на 4 групи. Перша група – тварини інтактного контролю (30 щурів). Тваринам другої (контрольної) групи (30 щурів) вводили 0,9 % розчин натрію хлориду внутрішньоочеревинно та внутрішньошлунково за допомогою. До третьої групи ввійшло 30 тварин із модельованою АКМП, яким вводили внутрішньоочеревинно по схемі ДР та внутрішньошлунково за допомогою 0,9 % розчин натрію хлориду. Четверта група (30 щурів) – тварини з модельованою АКМП, яким проводилася кардіопротекція. Спостереження за тваринами проводили протягом 28 діб з наступним моніторингом впродовж наступних 14 діб після завершення формування КМП. Матеріал для досліджень забирали на 7, 14, 21 та 28 доби формування патології та на 35 та 42 доби після завершення формування КМП. Об'єктами досліджень були сироватка крові та гомогенат міокарду. У ході експерименту використовували наступні методи дослідження: електронну мікроскопію міокарду, оцінку стану ПОЛ (за рівнем в сироватці крові та гомогенаті міокарду ТБК-активних продуктів та ДК), ПОБ (за рівнем в сироватці крові та гомогенаті міокарду

ОМБ) та АОЗ (за рівнем в сироватці крові ЦП та каталази), аналіз анаеробного гліколізу (за рівнем в сироватці та гомогенаті міокарду пірувату та лактату), вивчення енергетичного забезпечення (за рівнем в сироватці та гомогенаті міокарду АТФ), визначення рівня тропоніну-І як маркера міокардіального пошкодження та магнію.

В ході дослідження встановлено, що провідним у дітей з АКМП був кардіальний синдром. Поява кардіалгій чітко корелювала із проведеним ПХТ. Так, в кінці першої фази І протоколу кардіалгії мали місце у 51,4 % обстежених із ГЛЛ. На частоту появи та інтенсивність кардіалгій впливала кумулятивна доза ДР, із чітким їх нарощанням по мірі збільшення дози ДР. Досить часто еквівалентом кардіалгій було відчуття дискомфорту в ділянці серця. Існують теорії, що механізм виникнення болевого відчуття в ділянці серця у дітей з КМП пов'язаний із впливом АА на коронарний кровотік [175] із наступним розвитком ішемії міокарду [21].

У більшості пацієнтів із АКМП мав місце аритмічний синдром. Аритмія виникала найчастіше у відповідь на фізичні чи психоемоційні навантаження, хвилювання, переміщення із горизонтального у вертикальне положення. Відмічалась пряма залежність між отриманою дозою ДР та виникненням аритмій ($r=0,57$, $p<0,001$). Існує думка, що виникнення аритмій у такої категорії дітей спричинюється змінами архітектоніки ліпідного шару біомембрани та дисфункції її білків внаслідок активації процесів ПОЛ [40, 51], а також зумовлене токсичною дією цитостатиків на синусовий вузол.

Кардіотоксична терапія АА зумовила і розвиток клініки цереброастенічного та астеновегетативного синдромів. Так, більшість пацієнтів із АКМП вже в кінці І протоколу скаржились на коливання АТ, відчуття нестачі повітря, появу вегетативних кризів, порушення сну, дратівливість, підвищенну втомлюваність та загальну слабкість.

Найчастішими об'єктивними змінами у дітей із АКМП були розширення меж відносної серцевої тупості вліво, приглушення серцевих тонів,

системічний шум над верхівкою і в V точці, прояви СН, які були максимально вираженими після першої фази I та II протоколів у пацієнтів II групи.

Встановлено, що у пацієнтів із АКМП вже після першої фази I протоколу мав місце синдром вегетативної дисфункції із гіперсимпатикотонією, дисбаланс міжсистемних взаємодій, знижена вегетативна реактивність та переважання парадоксального типу реагування. Таке переважання у дітей із АКМП дослідники вважають, з однієї сторони, захисною реакцією організму на стартову високу дозу АА, а з іншої – пусковим механізмом для подальшого розвитку вегетативної дисфункції [48, 90]. Гіперсимпатикотонія та постійне напруження ВНС може привести до перенапруження, а в подальшому й до виснаження компенсаторних механізмів аж до повної дезадаптації ССС [48]. Встановлено кореляційний зв'язок між проявами вегетативного дисбалансу та кумулятивною дозою АА ($r=0,62$) і тривалістю їх застосування ($r=0,48$).

Вивчення функціонального стану ССС виявило ряд особливостей, притаманних дітям із АКМП. Домінуючими ЕКГ-змінами були синусова тахікардія, сповільнення aV-проводності, вкорочення інтервалу PQ, подовження інтервалу QT, депресія інтервалу ST, варіабельність змін зубця Т, порушення процесів реполяризації. Причому виражені ЕКГ-зміни мали місце вже після першої фази I протоколу. Збільшення кумулятивної дози АА на етапі проведення I протоколу детермінувало поглиблення ЕКГ-змін у пацієнтів. Одним із патогенетичних механізмів кардіотоксичності є провокована АА ішемія міокарду, що викликає нерівномірне розповсюдження хвилі деполяризації і відновлення збудливості в міокарді [42]. Дестабілізація процесів реполяризації-деполяризації тканини міокарду є важливою патогенетичною передумовою формування клінічної картини захворювання та прогресування функціональних змін ССС у дітей з АКМП.

У дітей із ГЛЛ встановлено зростання КДІ ЛШ вже в кінці першої фази I протоколу хіміотерапії ($p_{N}<0,001$), з вірогідним переважанням у пацієнтів із АКМП II групи ($p<0,05$). Відмічено вірогідне зниження скоротливої спроможності ЛШ у дітей із ГЛЛ ($p_{N}<0,001$) під впливом ПХТ. Встановлено,

що УО ЛШ у дітей із лейкемією в кінці першої фази І протоколу був вірогідно нижчим, ніж у групі контролю ($p_N < 0,05$). При цьому, показники УО ЛШ та ФВ ЛШ у пацієнтів із АКМП із різною кумулятивною дозою ДР вірогідно не відрізнялися. У дітей із ГЛЛ в кінці першої фази І протоколу встановлено вірогідне зростання ІММ ЛШ ($p_N < 0,001$), максимально виражене у дітей II групи ($p < 0,05$). Зниження скоротливої спроможності ЛШ та зростання його морфометричних параметрів ймовірно відбувається за рахунок розвитку запальних змін із переважанням набрякового компоненту в КМЦ та є проявом початкового ремоделювання міокарду та підґрунтям до розвитку СН.

У дітей із АКМП виявлено виражені зміни метаболічного статусу, що проявлялися порушенням окисно-відновних процесів у вигляді активації процесів ПОЛ та ПОБ. Інтенсифікація вільнорадикальних реакцій викликає відповідну реакцію АОЗ, яка призводить до напруження, а в подальшому – до виснаження механізмів антиоксидантної системи. Створений дисбаланс окисно-антиоксидантних систем і накопичення продуктів пероксидації (особливо вторинних) викликає в подальшому ураження інших органів і систем, в першу чергу серце [35]. Так, виявлено вірогідне зростання рівня ТБК-активних продуктів, ДК, основних фракцій ОМБ та збільшення активності ЦП вже в кінці І протоколу ($p_N < 0,001$). Із збільшенням кумулятивної дози ДР відмічали прогресуюче зростання вказаного дисбалансу в системі ПОЛ-ПОБ/АОЗ ($p < 0,05 – 0,001$), що за даними ряду авторів [24, 35] може свідчити про здатність АА до кумуляції. Таке напруження АОЗ, з одного боку, та накопичення метаболітів ПОЛ, з іншого, свідчить про розбалансування системи регуляції ліпідного та білкового метаболізму та зрушенння компенсаторно-адаптивних реакцій у дітей із АКМП. Ці дані перекликаються із результатами, отриманими в рамках інших клінічних досліджень [75, 97, 144]. Доведено, що нейтралізація вільних радикалів в міокарді практично не відбувається, так як серцевий м'яз майже на має каталази та супероксиддисмутази, які в інших тканинах беруть участь у зв'язуванні та нейтралізації. В клітинах міокарду є багато мітохондрій та

міоглобіну, які збільшують активацію АА та утворення перекисних сполук. Тому при використанні АА найчастіше уражається серце, яке практично не має ензимного захисту у порівнянні з іншими органами [24].

Аналізуючи рівень ГФПЗ у дітей із АКМП встановлено підвищений рівень СМ та СРП вже в кінці першої фази І протоколу ($p_N < 0,001$), що вказує на деградацію сполучної тканини у відповідь на негативний вплив цитостатичної терапії ДР. Відмічено, що їх рівні на цьому етапі були у 1,3 рази та 2,4 рази ($p < 0,001$), відповідно,вищими, ніж у дітей із I групи.

Дослідження стану анаеробного гліколізу та енергетичного метаболізму у дітей із АКМП на фоні ПХТ показали різну спрямованість змін рівнів трикарбонових кислот. Так, у них вже в кінці першої фази І протоколу відмічено зростання концентрації лактату ($p_N < 0,001$), зниження пірувату та АТФ ($p_N < 0,001$). Отримані дані вказують на підвищення активності анаеробного гліколізу в КМЦ при АКМП як результат кисневої недостатності, що призводить до утворення меншої кількості енергії, потрібної для повноцінної роботи серця. В результаті гіпоксії міокарду метаболізм глюкози здійснюється без участі кисню, тобто анаеробним шляхом з наступним утворенням молочної кислоти, що ще більше поглилює ішемію міокарду, та, відповідно, призводить до дефіциту макроергічних фосфатів, необхідних для безупинної роботи K^+/Na^+ -АТФ-ази, яка забезпечує нормальну скоротливість міокарду [40, 79]. У дітей із АКМП переважають процеси енергоспоживання, які, з однієї сторони, пов'язані із детоксикацією і виведенням токсичних речовин з організму, а з іншої – з прямим кардіотоксичним впливом АА на клітинні елементи КМЦ, в першу чергу мітохондрії, що ще більше поглилює енергетичну недостатність міокарду [20].

Слід відмітити, що у дітей із АКМП на фоні ПХТ мали місце також зміни біоелементного статусу, які ще більше дестабілізували роботу міокарду. Виражений дисбаланс цієї ланки гомеостазу (вірогідне зниження концентрації калію, натрію, магнію та кальцію) чітко виявляється вже в кінці першої фази І протоколу ХТ ($p_N < 0,001$). Така дизелектролітемія вважається однією з

вагомих причин порушення проведення електричного імпульсу та скорочення міокарду, оскільки зумовлює порушення внутрішньо- та зовнішньоклітинного гомеостазу та може призводити до зміни електrozбудливості КМЦ [13].

Аналізуючи стан імунологічного забезпечення у дітей із АКМП на тлі ПХТ, відмічено зниження активності гуморальної ланки імунної системи. При цьому, недостатність гуморальної ланки імунітету було характерним для пацієнтів I групи вже в кінці першої фази I протоколу ($p_N < 0,001$). Ймовірно, така реакція імунної системи є результатом вираженої ендогенної інтоксикації, зумовленої цитотоксичним впливом АА [40].

Проведення кардіотоксичної терапії АА у дітей із ГЛЛ призвело до вираженого цитотоксичного ефекту, про що свідчило зростання рівня основних внутрішньоклітинних ферментів (АсАТ, ЛДГ, КФК-МВ) вже в кінці першої фази I протоколу ($p_N < 0,001$), що може стати метаболічною основою для прогресування клініко-функціональних змін та подальшого розвитку СН [95, 109]. Рівні вказаних маркерів переважали у пацієнтів II групи ($p < 0,001$).

Визначення рівня натрійуретичного гормону та тропоніну-І у дітей із АКМП в кінці першої фази I протоколу виявило їх вірогідне зростання ($p_N < 0,001$). При цьому, підвищений вміст даних маркерів міокардіального ушкодження у вказаний період обстеження значно переважав у дітей II групи ($p < 0,05 - 0,001$). Аналіз отриманих результатів дозволяє стверджувати, що у дітей із АКМП кардіотоксичні ефекти ДР пов'язані із тропністю останнього до мембрани КМЦ та розвитком місцевого некрозу, а зростання рівня натрійуретичного гормону та тропоніну-І є раннім маркером розвитку СН, що відображає ступінь альтерації та перевантаження міокарду ЛШ.

Таким чином, розвиток АКМП у дітей із ГЛЛ, що знаходяться на протокольній хіміотерапії, яка включає кардіотоксичні АА, супроводжується вираженими клінічними проявами (кардіальний, астеновегетативний, цереброастенічний синдроми та синдром СН), змінами вегетативного гомеостазу (зрив адаптаційних процесів, виснаження регуляторних систем організму, гіперсимпатикотонія та парадоксальний тип реагування), дестабілізацією процесів реполяризації-деполяризації тканин міокарду,

збільшенням об'ємних та морфометрических параметрів ЛШ, а також його систематичною дисфункциєю, зміною основних метаболічних процесів (різка активізація пероксидації ліпідів та білків, дисбаланс в системі АОЗ, домінування анаеробного гліколізу, надмірне зростання ГФПЗ із альтерацією міокарду та деструкцією його сполучнотканинного матриксу, спотворення енергетичного забезпечення міокарду, розвиток дизелектролітії та імунологічна ареактивність), дисфункциєю міокарду та розвитком СН (рис. 1).

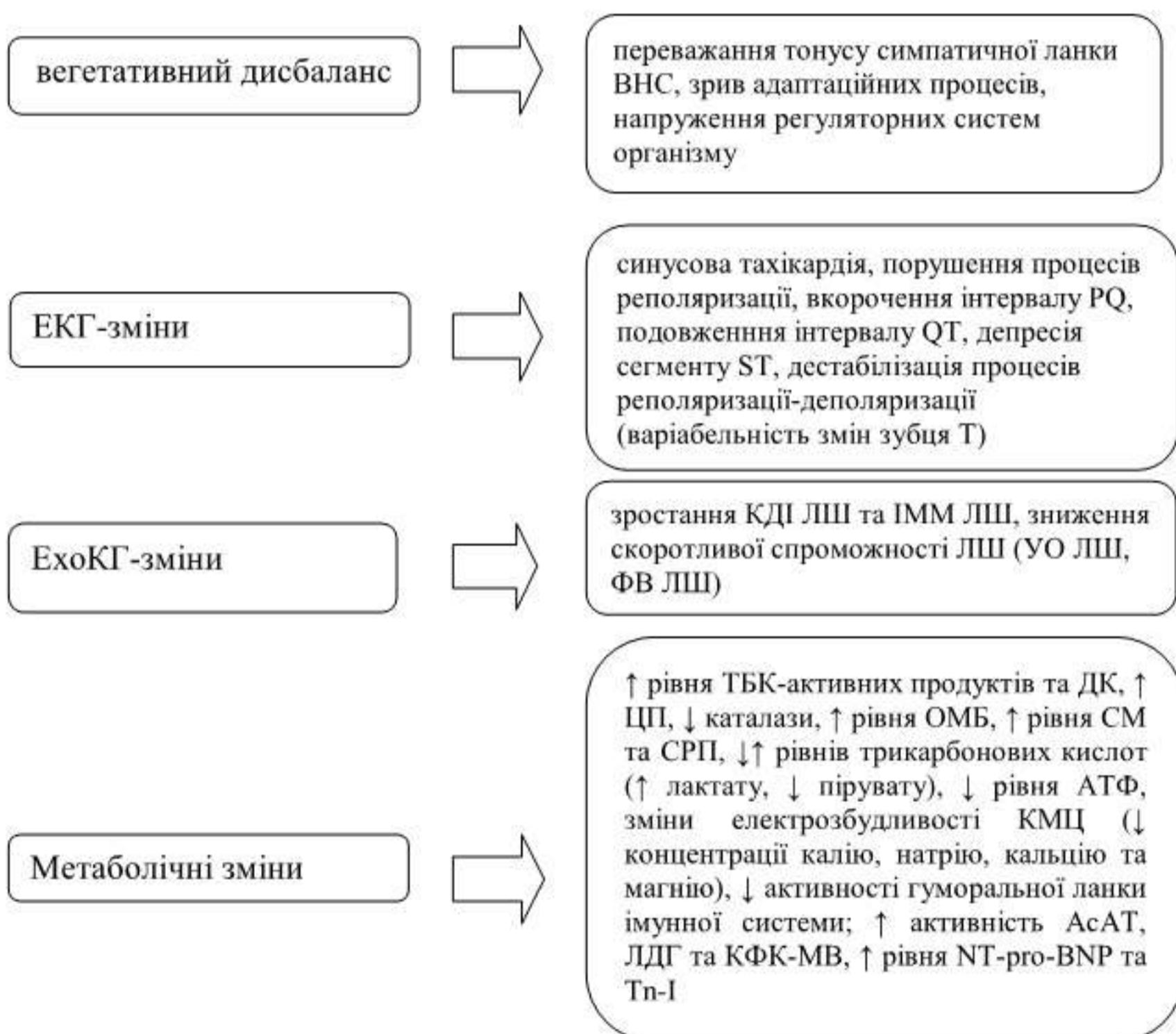


Рис. 1 Основні функціонально-метаболічні ознаки антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лімфобластною лейкемією

Отримані клінічні результати підтвердженні експериментальним дослідженням. При моделюванні АКМП на щурах відмічено токсичний вплив

АА, що проявляється появою ринореї, зміною шерстяного покрову (надмірна зволоженість, настовбурченість), зниженням апетиту, рухової та поведінкової активності, діареєю, що вірогідно переважало у тварин III групи ($p<0,05$).

Метаболічним підґрунтам розвитку модельованої КМП та СН була активація ПОЛ за рахунок підвищення рівнів ТБК-активних продуктів та ДК як в сироватці ($p<0,05 - 0,001$), так і в гомогенаті міокарду ($p<0,01 - 0,001$), і значної активації процесів ПОБ за рахунок зростання рівня їх окисних модифікацій ($p<0,05 - 0,001$). У тварин III групи рівень показників ПОЛ у 1,7–2,5 рази перевищував рівень останніх у тварин, що знаходились на метаболічній терапії левокарнітином.

Активація процесів ПОЛ та ПОБ у щурів на тлі введення ДР супроводжувалась напруженням системи АОЗ, на що вказувало збільшення активності в сироватці ЦП ($p<0,001$) і зменшення каталази ($p<0,001$). Застосування левокарнітину оптимізувало співвідношення показників АОЗ, що проявлялося зниженням рівня ЦП у 1,8 рази при одночасному зростанні показника активності каталази у 1,7 рази.

Дослідження стану анаеробного гліколізу у щурів із груп моделювання АКМП показало зростання рівня лактату ($p<0,001$) та зниження пірувату ($p<0,001$) як в сироватці, так і в гомогенаті міокарду. Зростання лактату у тварин на фоні введення ДР вказує на переважання анаеробного гліколізу, в результаті якого утворюється менше енергії, що спричиняє та поглиблює ішемію тканин [71, 79]. Середні значення показників лактату у тварин III групи у 1,6 рази в сироватці та у 1,3 рази в гомогенаті міокарду перевищували середні значення даних показників у тварин IV групи ($p<0,05$).

Отже, застосування левокарнітину знижує анаеробний гліколізу та стимулює аеробний шлях, в результаті якого енергоактивність КМЦ зростає.

Дослідження стану енергетичного забезпечення у щурів III групи без метаболічного захисту міокарду показало вірогідне ($p<0,01$) зниження рівня АТФ як в сироватці, так і в гомогенаті міокарду у порівнянні із групами контролю. Отримані результати підтверджують пряму ушкоджуючу дію АА

на мітохондрії КМЦ, яка вказувалася у інших наукових роботах експериментального моделювання АКМП на щурах [111, 114]. Прогресуюче зниження рівня АТФ після завершення моделювання патології вказує на здатність ДР до кумуляції, що супроводжується поглибленим енергетичного колапсу міокарду. У тварин IV групи рівень енергетичного забезпечення буввищим, ніж у тварин III групи (в 1,6 рази в сироватці та 2,7 рази в гомогенаті міокарду), проте залишався вірогідно нижчим за такий у групах контролю ($p<0,01$). Отже, терапія левокарнітином здатна забезпечити метаболічний захист КМЦ та адекватну мітохондріальну енергоактивність [26, 57, 202].

Аналіз рівня магнію у тварин із модельованою АКМП показав вірогідне його зростання у порівнянні із групами контролю як в сироватці, так і в гомогенаті міокарду ($p<0,01$). У тварин IV групи рівень магнію в 1,5 рази в сироватці та 1,4 в гомогенаті міокарду перевищував рівень у щурів III групи.

Визначення рівня тропоніну-I показало його зростання у тварин із модельованою АКМП вже на 28 добу ($p<0,001$). Отримані результати свідчать про міокардіальне пошкодження, яке є наслідком тропності ДР до КМЦ. У тварин III групи рівень тропоніну-I у 2,1 рази перевищував рівень у тварин IV групи ($p<0,01$). Отже, можна стверджувати, що левокарнітин забезпечує міокардіальний захист та зменшує прояви некротичних процесів КМЦ.

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

На 14-у добу електронномікроскопічно в КМЦ відмічався набряк саркоплазми та маргінальне розміщення хроматину. Дезорганізація

мітохондрій поглиблювалася шляхом повного руйнування зовнішніх мемран та гребенів. Явища гіпергідратації в ендотеліоцитах наростили. Встановлено зменшення кількості рибосом на мембрах ендоплазматичної сітки.

При вивченні ультраструктури КМЦ на 21-у добу виявлено дезорганізацію клітинних органел. Встановлено розплавлення та деструкцію міофібріл, дегенерацію елементів СС та мітохондрій. Внаслідок набряку ендотеліоцитів та агрегації форменних елементів просвіт гемокапілярів звужувався.

На 28-у добу моделювання АКМП ультраструктурні зміни КМЦ значно прогресували. Виявлено виражену деструкцію гребенів, фрагментацію і руйнування як внутрішньої, так і зовнішньої мемран мітохондрій та лізис міофібріл. Відмічалися агрегація та маргінація ядерного хроматину. Внаслідок локального тромбозу гемокапілярів еритроцитарними агрегатами периваскулярний просвіт був значно розширений.

У тварин IV групи на 28 добу експерименту електронномікроскопічна структура КМЦ мала помірні ознаки внутрішньоклітинного набряку та мінімальні явища дезорганізації їх органел. Відмічено мінімальні ознаки мітохондріальної дисфункції та змін в ультраструктурі ендотеліоцитів, відмічалось покращення реологічних властивостей крові.

Таким чином, в результаті моделювання АКМП встановлено, що надмірна активація ПОЛ та ПОБ призводить до зриву і послаблення АОЗ, що, в свою чергу, спричиняє порушення фізико-хімічної і ультраструктурної організації субклітинних мемран. Прогресування ПОЛ та ПОБ призводить до розриву мемран мітохондрій, саркоплазматичного ретикулума, лізосом і сарколеми, а також зумовлює та поглиблює енергетичний дефіцит, розлад електромеханічного спряження і пригнічення функцій КМЦ. Структурна перебудова як клітинних елементів міокарду, так і позаклітинного матриксу в умовах АКМП являється морфологічною основою порушення ритму та провідності серця, що може призвести до розвитку СН і смерті хворих.

Враховуючи результати клінічного та експериментального етапів дослідження встановлено основні патогенетичні ланки АКМП (рис. 2).



Рис. 2 Патогенетичні ланки антрациклінової кардіоміопатії у дітей із ГЛЛ

Доведено, що застосування левокарнітину забезпечує метаболічний і енергетичний захист міокарду, оптимізує його біоелементний статус, в результаті чого підвищується електрофізіологічна активність останнього.

На фоні терапії левокарнітином частота появи кардіалгій та аритмій у пацієнтів із АКМП зменшилась у порівнянні із такими без застосування кардіопротекції ($p<0,001$). Терапія левокарнітином на етапі проведення II протоколу ХТ у пацієнтів із АКМП індукувала ефективний регрес скарг на коливання АТ, відчуття нестачі повітря, порушення сну, дратівливість, підвищена втомлюваність та загальну слабкість ($p<0,001$).

Виявлено позитивний вплив метаболічної терапії на динаміку клінічної маніфестації. На етапі завершення ПХТ кількість обстежених на фоні кардіопротекції із кардіомегалією, приглушеннем серцевих тонів та

системічним шумом в серці та проявами систолічної дисфункції міокарду була вірогідно меншою, ніж серед пацієнтів, які її не отримували ($p<0,001$).

Після терапії левокарнітином відмічали нормалізацію балансу між ланками ВНС за рахунок зниження проявів симпатикотонії та переважання нормальноготипу реагування, зростання числа пацієнтів із вегетативною регуляцією центральним контуром та збалансуванням в системі центрально-периферичних регуляторних механізмів ($p<0,05$).

Проведення метаболічного захисту левокарнітином дозволило з однієї сторони попередити розвиток порушень ре-деполяризації, а з іншої – зменшити прояви електричної нестабільності міокарду ($p<0,001$). В кінці першої фази II протоколу у групі, які отримувала левокарнітин, об'ємні (КДІ) та морфометричні (ІММ) показники ЛШ були значно нижчими у порівнянні із такими, визначеними в кінці першої фази I протоколу ($p<0,001$), знаходились в межах нормативних значень та вірогідно відрізнялись від таких у пацієнтів, які не отримували левокарнітин ($p<0,001$). Показник ФВ ЛШ згідно зу був вірогідно вищим від такого, визначеного у обстежених, які не отримували кардіопротекції ($p<0,001$).

Фармакокорекція левокарнітином зменшила прояви оксидативного стресу в міокарді ($p<0,001$) із вірогідною відмінністю із пацієнтами, які не отримували кардіопротекції ($p<0,001$) за рахунок зменшення активації процесів ПОЛ та ПОБ, а також врівноваження антиоксидантних механізмів.

В кінці II протоколу після лікування левокарнітином рівень ГФПЗ вірогідно зменшився ($p<0,001$) та достовірно відрізнявся від такого у обстежених без метаболічної терапії ($p<0,001$), що обґрутує один із механізмів кардіопротекторного впливу левокарнітину [202].

Параметри показників анаеробного гліколізу у пацієнтів із та без кардіопротекції левокарнітином достовірно відрізнялися ($p<0,001$) за рахунок оптимізації у дітей, які отримували кардіопротекцію. У дітей після терапії левокарнітином рівень лактату та АТФ практично не відрізнявся від здорових. Левокарнітин підвищує енергетичні резерви міокарду за рахунок метаболічного захисту біомембрани та попереджує розвиток ішемії серцевої

тканини [26, 57]. Існують повідомлення, що кардіопротекція левокарнітином усуває розвиток енергодефіциту КМЦ та нормалізує утворення енергетичного матеріалу, необхідного для видалення кардіотоксичних агентів АА, що мають тропність до тканин міокарду, в першу чергу до мітохондрій [202].

Терапія левокарнітином індукувала наближення рівня основних біоелементів до таких у здорових із вірогідною відмінністю із пацієнтами без кардіопротекції ($p<0,001$).

Не відмічено вірогідного впливу кардіопротекторної терапії на вміст основних класів імуноглобулінів у дітей із АКМП на фоні ГЛЛ.

Слід відмітити, що застосування левокарнітину у дітей із АКМП супроводжувалося цитопротекторним ефектом, що проявляється нормалізацією рівня внутрішньоклітинних ферментів ($p<0,001$). Терапія левокарнітином у пацієнтів із АКМП привело до вірогідного зменшення рівня маркерів СН в кінці першої фази II протоколу ($p<0,001$), втім досягнути рівня даних показників у групі контролю у пацієнтів із АКМП все ж не вдалося ($p_N<0,05$).

Проведення кардіопротекції левокарнітином у пацієнтів із АКМП покращило діяльність ССС та зменшило прояви ураження міокарду. Мінімізовано суб'єктивні прояви міокардіальної дисфункції, нормалізовано функціональну активність міокарду (покращення процесів реполяризації, оптимізація тривалості інтервалів PQ і QT, покращення провідності та зменшення проявів ішемічного ураження міокарду) та зменшено прояви систолічної дисфункції ЛШ, оптимізовано його морфометричні параметри, що попередило ремоделювання серцевих камер. Відмічено зменшення проявів оксидативного стресу, прозапальних маркерів, збалансування енергетичної активності міокарду, нормалізації біоелементного статусу, зниження рівня маркерів міокардіального пошкодження та СН (рис. 3).

За результатами клінічного етапу дослідження створено діагностично-лікувальний алгоритм тактики ведення пацієнтів із ГЛЛ, які отримують ПХТ. На 30 добу від початку ПХТ із включенням ДР доцільно проводити ЕКГ- та ЕхоКГ-контроль, визначення рівня КФК-МВ та натрійуретичного гормону.

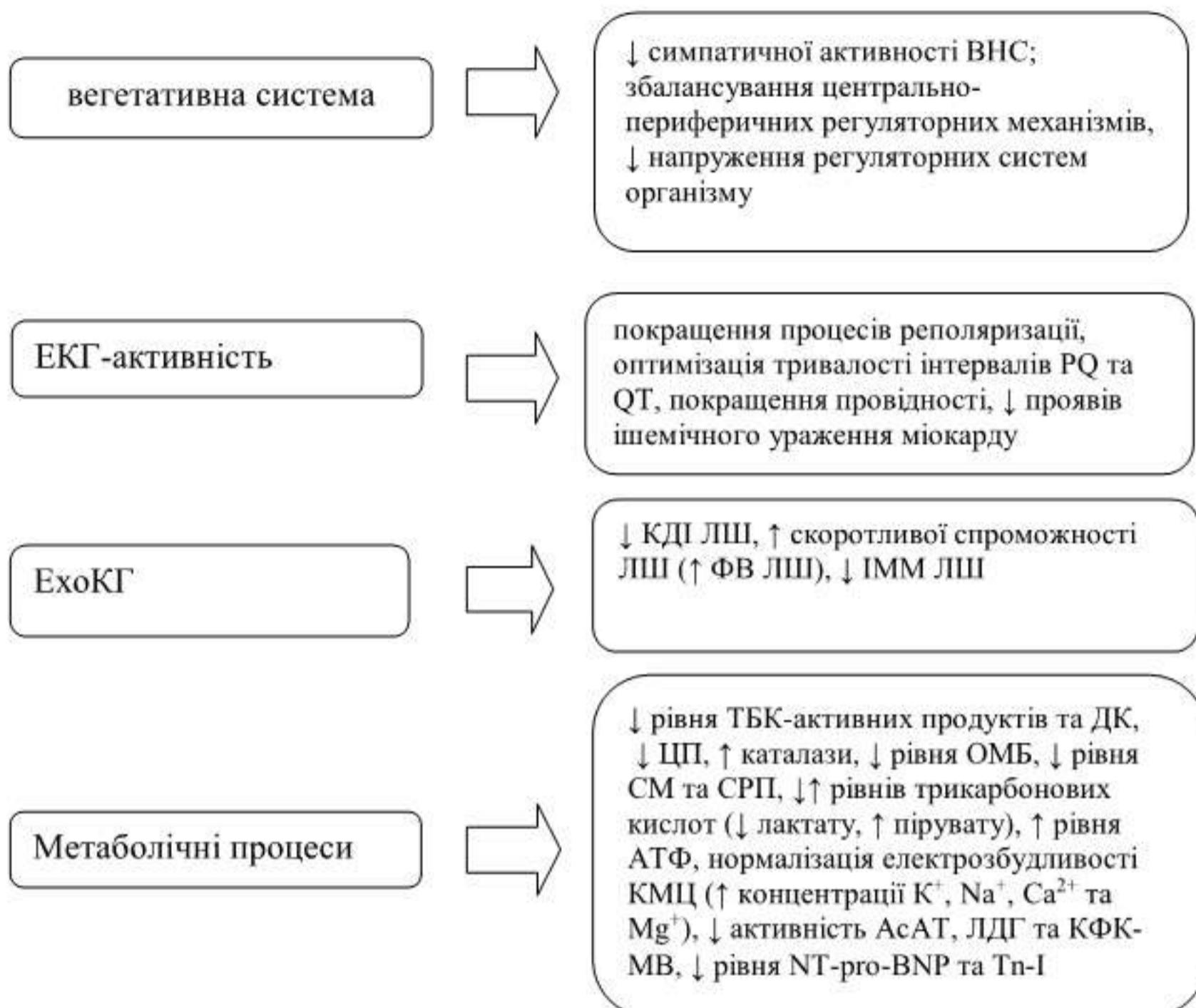


Рис. 3 Основні механізми кардіопротекторного впливу левокарнітину у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією на фоні ГЛЛ

При появі ЕКГ-zmін (синусова тахікардія, порушення атріо-вентрикулярної чи внутрішньошлуночкової провідності, порушення процесів реполяризації, ішемія міокарду, пролонгація чи укорочення інтервалів PQ та QT), ЕхоКГ-zmін (зниження скоротливої спроможності ЛШ, зростання КДІ та ІММ ЛШ), зростанні рівня КФК-МВ більше ніж 25 Од/л та натрійуретичного гормону (В типу) N-кінцевого поліпептиду більше ніж 80 пг/мл діагностується вторинна (антрациклінова) АКМП. Із 39 доби ПХТ пацієнтам із діагностованою АКМП доцільно призначати левокарнітин у вигляді 20,0% розчину для орального застосування у початковій дозі 50,0 мг/кг/добу, з її подвоєнням через 2 тижні до 100,0 мг/кг/добу в три прийоми за 30 хв. до

вживання їжі. Тривалість курсу для пацієнтів, які отримали кумулятивну дозу ДР 100,0-200,0 мг/м² 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 даного цитостатика 300,0-400,0 мг/м² – 90 діб (кінець першої фази та друга фаза I протоколу, 2 тижні після I протоколу, mM-протокол, 2 тижні перед II протоколом) (рис. 4).

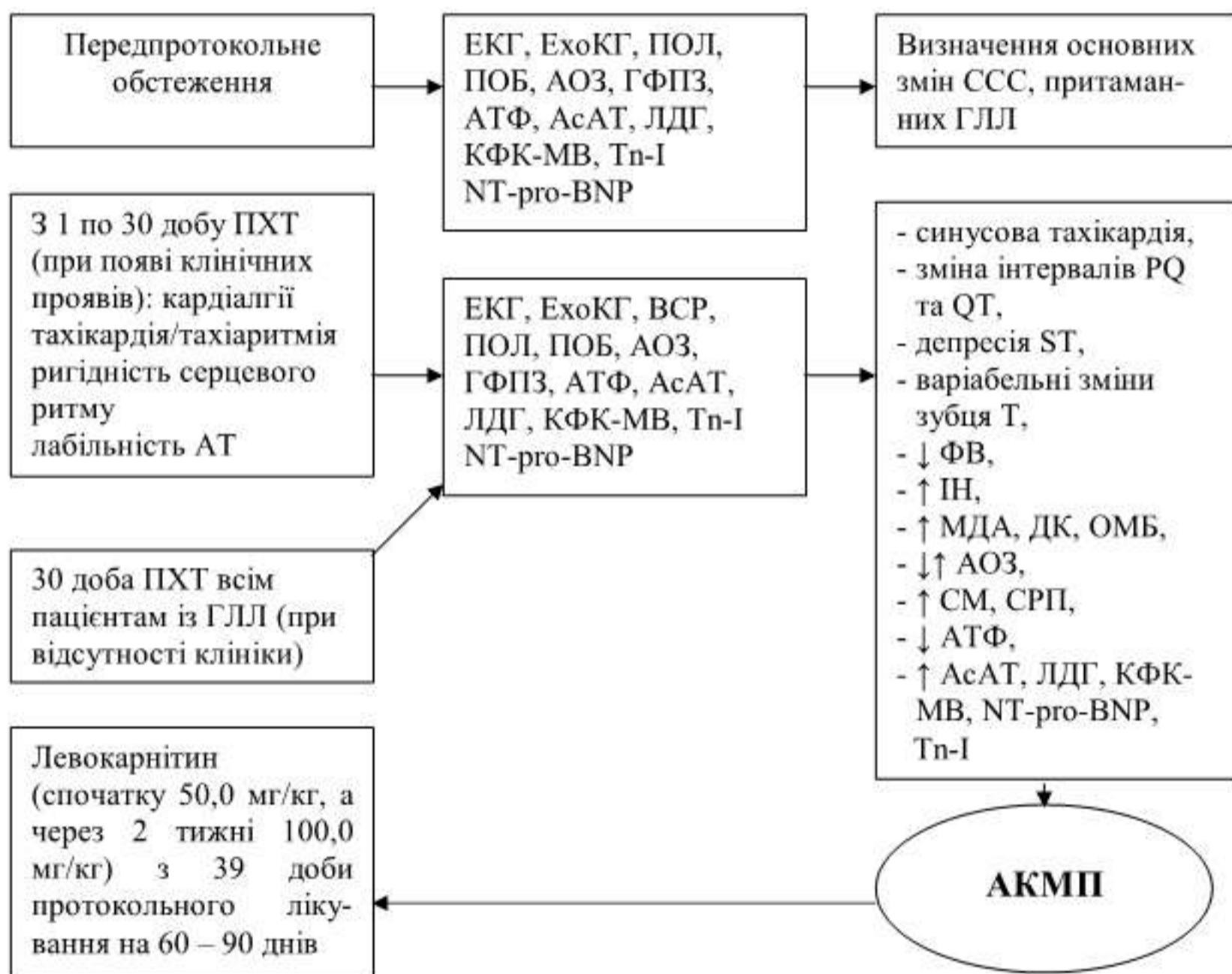


Рис. 4 Алгоритм обстеження та лікування дітей із АКМП

Підсумовуючи викладені результати, необхідно вказати, що вторинна (токсична) КМП у онкохворих дітей є серйозною загрозою для життя таких пацієнтів та вимагає вчасної діагностики і медикаментозної корекції для зниження ризику розвитку СН. Враховуючи патогенетичні механізми АКМП та обґрунтовані результати дослідження встановлено, що застосування левокарнітину у пацієнтів із ГЛЛ на фоні кардіотоксичної терапії оптимізує діяльність ССС та зменшує прояви токсичного ураження міокарду за рахунок

впливу як на регулюючі механізми серцевої діяльності, так і на метаболізм міокарду. Використання кардіопротекції левокарнітином забезпечує збалансування регуляторних впливів ВНС на серцеву діяльність, підвищує функціональну активність міокарду, зменшує прояви його ішемічного ураження у дітей із АКМП на фоні ПХТ. Відмічено, що левокарнітин у дітей із АКМП усуває енергодефіцит міокарду, нормалізує утворення енергетичного матеріалу та нормалізує біоелементний статус, знижує ступінь міокардіального пошкодження.

Результативність запропонованої терапевтичної методики стверджена результатами тривалого спостереження за пацієнтами із гострою лейкемією, які знаходяться на протокольній хіміотерапії, в складі якої є кардіотоксичні антрациклінові антибіотики, та ефективністю впровадження розроблених і запропонованих нами підходів у практиці лікувальних закладів України.

За матеріалами, викладеними в даному розділі, опубліковано:

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.
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.
3. Шатинська Т. В. Стан вегетативного гомеостазу у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією / Т. В. Шатинська, О. Б. Синоверська, С. Б. Шкандрій // Здоровье ребенка. – 2014. – № 2 (53). – С. 39–43.
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). – P. 133–135.
5. Шатинська Т. В. Діагностичні маркери антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією / Т. В. Шатинська // Лікарська справа. – 2014. – № 4. – С. 20–26.

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. – P. 64–69.
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.
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.
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.
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.
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.
12. Шатинська Т. В. Динаміка змін ультраструктури міокарда щурів при доксорубіциновій 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.
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.

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.
15. Шатинська Т. В. Діагностичне значення маркерів міокардіального пошкодження у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією / Т. В. Шатинська, О. Б. Синоверська // Актуальні проблеми педіатрії : X конгрес педіатрів України, 6–8 жовт. 2014 р.: тези допов. – Київ, 2014. С.86–87.
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.
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.
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.
19. Спосіб корекції доксорубіцинової 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.

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 маніfestують 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 міжсистемних взаємодій, зниженням церебральних ерготропних впливів, що зумовлюють напруження регуляторних та адаптаційних систем організму та нарощують 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 $(0,201\pm0,001)$ (нг/мл) ($p<0,001$)) вже в кінці першої фази І протоколу. Максимальне зростання показників даних маркерів властиве пацієнтам із антрацикліновою кардіоміопатією, які отрималивищу кумулятивну дозу доксорубіцину, в кінці протокольної хіміотерапії ($r=0,52$).

6. Експериментальними дослідженнями доведено, що кардіотоксичний вплив доксорубіцину на міокард щурів визначається прямою альтеративною дією на кардіоміоцити, що проявляється дезорганізацією гребенів мітохондрій із розвитком мітохондріальної дисфункції, набряком та цитолізом кардіоміоцитів, розщепленням та лізисом міофібріл, вираженим розширенням цистерн і трубочок апарату Гольджі, набряком ендотеліоцитів, локальним тромбозом гемокапілярів із розвитком сладж-феномену. Експериментальне

застосування препарату метаболічної дії левокарнітин у щурів із модельованою 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 левокарнітин 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-карнітинвмісним 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 вариабельність 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 атріовентрикулярної чи внутрішньошлуночкової провідності, порушення процесів реполяризації, ішемія міокарду, пролонгація інтервалу QT), ЕхоКГ-змін (зниження скоротливої спроможності лівого шлуночка, зростання кінцеводіастолічного 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/м² 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/м² – 90 діб (кінець першої фази та друга фаза I протоколу, 2 тижні після I протоколу, mM-протокол, 2 тижні перед II протоколом).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андерсон Б. Дексразоксан для профилактики кардиомиопатии у педиатрических раковых пациентов, получавших лечение антрациклином / Б. Андерсон // Pediatr. Blood Cancer. – 2010. – № 44. – С. 1–5.
2. Андросова М. Е. Стабильные метаболиты оксида азота при экспериментальной сердечной недостаточности на фоне активации опиатных рецепторов / М. Е. Андросова // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 61–65.
3. Андросова М. Є. Роль опіоїдів у регуляції механізмів апоптозу при гострій серцевій недостатності в експерименті : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.32 «Медична біохімія» / М. Є. Андросова. – Луганськ, 2010. – 32 с.
4. Артюшкова Е. В. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазидина при L-Name-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте / Е. В. Артюшкова, М. В. Покровский, Е. Б. Артюшкова, М. В. Коркин // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 3. – С. 5–10.
5. Белокриницкий Д. В. Методы клинической иммунологии / Д. В. Белокриницкий // Методы лабораторного исследования в клинике (справочник) / Под ред. Меньшикова В. В. – Изд. Москва. – 1987. – 292 с.
6. Бережной В. В. Изучение состояния экстракардиальной регуляции сердечной деятельности у детей с метаболической кардиомиопатией / В. В. Бережной, П. Я. Кравцов, М. Н. Островерхова // Український медичний часопис. – 2009. – № 3 (35). – С. 108–111.
7. Березин А. Е. Мозговой натрийуретический пептид как индивидуальный фактор риска возникновения неблагоприятных клинических исходов при СН. Обзор мировой литературы / А. Е. Березин // Кардіологія. – 2010. – № 1. – С. 15–19.

8. Бобров В. О. Дослідження варіабельності серцевого ритму у кардіологічній практиці. Метод. реком. / В. О. Бобров, В. М. Чубучний, О. Й. Жарінов. –К.: 2009. – 25 с.
9. Бугримова М. .А. Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности / М. .А. Бугримова, Н. М. Савина, О. С. Ваниева, Б. .А. Сидоренко // Кардиология. – 2010. – № 1. – С. 51–55.
10. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества електрокардиостимуляции и электрофизиологии // Вестник аритмологии. – 2009. – № 11. – С. 52–78.
11. Ватутин Н. Т. Антрациклиновая кардиомиопатия (данные 2006-2010 р.р) / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, Т. С. Гончаренко [и др.] // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 9, №5. – С. 155–161.
12. Ватутин Н. Т. Безболевая ишемии миокарда / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, Е. Е. Долженко [и др.] // Український кардіологічний журнал. – 2010. – № 3. – С. 97–103.
13. Ватутин Н. Т. Влияние кверцетина на функциональное состояние левого желудочка у пациентов, получивших малые кумулятивные дозы антрациклинов / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, С. Захама // Запорожский медицинский журнал. – 2009. – № 2 (41). – С. 46–49.
14. Ватутин Н. Т. Влияние триметазидина на вариабельность сердечного ритма и безболевую ишемию миокарда у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, В. В. Риджок // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. – 2009. – Вип. 10, № 658. – С. 46–51.
15. Ватутин Н. Т. Влияние триметазидина на вариабельность сердечного ритма и систолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики / Н. Т. Ватутин,

- Н. В. Калинкина, В. В. Риджок, О. И. Столика // Кровообіг та гемостаз. – 2009. – № 3–4. – С. 141–145.
16. Ватутин Н. Т. Диагностика антрациклических повреждений сердца / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, Е. В. Кетинг // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 1. – С. 11–17.
17. Ватутин Н. Т. Диагностическое и прогностическое значение натрийуретических пептидов у пациентов, получающих антрациклины / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 5. – С. 215.
18. Ватутин Н. Т. Значение определения сердечных тропонинов при повреждениях миокарда / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, А. Л. Давидова, Т. С. Кириенко, С. Захама // Серце і судини. – 2010. – № 4. – С. 114–119.
19. Ватутин Н. Т. Оценка электрофизиологических изменений при применении антрациклических антибиотиков / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, Ю. И. Жданюк, Е. В. Кетинг // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 5. – С. 48–51.
20. Ватутин Н. Т. Повреждения сердца, вызванные применением антрациклинов. Новые данные / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, Е. В. Кетинг [и др.] // Український медицинский альманах. – 2010. – Т. 3, № 4. – С. 229–235.
21. Ватутин Н. Т. Роль дисфункции ендотелия в генезе безболевой ишемии миокарда, вызванной антрациклинами / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, Е. В. Кетинг [и др.] // Арх. клин. и эксперим. медицины. – 2011. – № 3. – С. 287–290.
22. Ватутин Н. Т. Роль кверцетина в предупреждении увеличения дисперсии интервала QT, обусловленного хроническим кардиотоксическим действием антрациклических антибиотиков / Н. Т. Ватутин, Е. В. Кетинг, Н. В. Калинкина, С. Захама // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – № 1 (40). – С. 19–22.

23. Вейн А. М. Вегетативные расстройства (клиника, диагностика, лечение) / А. М. Вейн. – М.: Мед. информ. агентство, 2009. – 752 с.
24. Волкова М. А. Идарубицин – препарат выбора в терапии пожилых больных с острыми нелимфобластными лейкозами / М. А. Волкова // Клиническая геронтология. – 2010. – № 10. – С. 77–85.
25. Гаврилов В. Б. Вимірювання дієнових кон'югатів в плазмі по ІФ-поглинанню гептанових та ізопропанольних екстрактів / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Й. Ф. Хмара // Лабораторное дело. – 1988. – № 2. – С. 60–63.
26. Гембаровський М. В. Влияние L-карнитина на показатели свободнорадикального окисления липидов в крыс при токсическом поражении парацетамолом на фоне пищевой депривации / М. В. Гембаровський, И. М. Клищ, М. И. Марущак // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – вип. 2 (100). – С. 129-133.
27. Гоголь С. В. Зменшення токсичної дози доксорубіцину за допомогою церулоплазміну / С. В. Гоголь, Н. К. Бердинских // Експериментальная онкология. – 2009. – № 22. – С. 225–227.
28. Дубинина Е. Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов, И. Г. Поротов // Вопр. мед. химии. –1995. –Т. 41, № 1. – С. 24–26.
29. Елисеев О. М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний / О. .М. Елисеев // Терапевтический архив. – 2009. – № 9. – С. 40–45.
30. Жебель В. М. Місце системи натрійуретичних пептидів у діагностиці серцево-судинних захворювань / В. М. Жебель, О. Л. Старжинська, Ю. О. Гефтер, О. Л. Бланар // Врачебная практика. – 2009. – № 4. – С. 29–35.
31. Захама С. А. Роль кверцетину в профілактиці хронічної кардіотоксичної дії антрациклінових антибіотиків: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.11 «Кардіологія» / С. А. Захама. – Сімферополь, 2009. – 24 с.

32. Казак С. С. Вторинні кардіоміопатії у дітей: сучасні уявлення / С. С. Казак // Мистецтво лікування. – 2009. – № 9. – С. 22–25.
33. Казак С. С. Кардиопротекторная терапия метаболических кардиомиопатий у детей / С. С. Казак, О. С. Третьякова, М. Е. Меркулов // Совр. Педиатрия. – 2010. – № 1 (6). – С. 143–146.
34. Казак С. С. Патогенетично спрямована корекція функцій серця при вторинній кардіоміопатії у дітей та підлітків / С. С. Казак, О. С. Третьякова, А. Б. Віленський, Н. М. Журба, О. В. Солдатова // Совр. педиатрия. – 2009. – № 1 (14). – С. 89–93.
35. Каладзе Н. Н. Реабилитация иммунной системы детей с онкопатологией с учетом состояния антиоксидантного статусу / Н. Н. Каладзе, И. В. Кармазина, Е. М. Мальцева // Современная педиатрия. – 2012. – № 3 (43). – С. 148–151.
36. Калинкина Н. В. Антрациклиновая кардиомиопатия / Н. В. Калинкина // Укр. кардиол. ж-л. – 2010. – № 2. – С. 116–122.
37. Калинкина Н. В. Взаимосвязь безболевой ишемии миокарда и вариабельности сердечного ритма у пациентов, получающих малые кумулятивные дозы антрациклинов / Н. В. Калинкина // Український терапевтичний журнал. – 2009. – № 4. – С. 27–30.
38. Калинкина Н. В. Влияние небиволола на вариабельность сердечного ритма у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики / Н. В. Калинкина // Вісник Харківського національного медичного університету ім. В. Н. Каразіна. – 2011. – № 738. – С. 92–95.
39. Калинкина Н. В. Влияние небиволола на систолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики / Н. В. Калинкина // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 77–80.
40. Калинкина Н. В. Влияние триметазидина на функциональное состояние левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики / Н. В. Калинкина // Кровообіг та гемостаз. – 2011. – № 2. – С. 72–76.

41. Калинкина Н. В. Диагностическое и прогностическое значение натрийуретических пептидов у пациентов, получающих антрациклические антибиотики / Н. В. Калинкина // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2009. – Т. 17, № 1. – С. 24–27.
42. Калинкина Н. В. Дисфункція ендотелю як один з можливих патогенетичних механізмів ушкодження серця антрациклінами / Н. В. Калинкина // Укр. кардіол. ж-л. – 2009. – № 5–6. – С. 69–71.
43. Калинкина Н. В. Особенности ремоделирования артерий под влиянием малых кумулятивных доз антрациклических антибиотиков / Н. В. Калинкина // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 3 (25). – С. 30–32.
44. Калинкина Н. В. Патогенез антрациклических повреждений сердца / Н. В. Калинкина // Журнал академії медичних наук України. – 2011. – Т. 11, № 2. – С. 238–251.
45. Калинкина Н. В. Повреждение сердца антрациклинами / Калинкина Н.В. – Донецьк: Каштан, 2010. – 382 с.
46. Калінкіна Н. В. Роль стрес-ехокардіографії ізометричним навантаженням у ранній діагностиці систолічної дисфункції лівого шлуночка у пацієнтів, які одержують антрацикліни / Н. В. Калінкіна // Архів клінічної та експериментальної медицини. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 195–197.
47. Калінкіна Н. В. Ушкодження серцево-судинної системи антрациклінами: розробка критеріїв ранньої діагностики та методів фармакологічної корекції: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.11 «Кардіологія» / Н. В. Калінкіна. – К., 2010. – 42 с.
48. Калінкіна Н. В. Частота серцевих скорочень як фактор ризику розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у пацієнтів, які одержують антрацикліни / Н. В. Калінкіна // Університетська клініка. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 107–109.

49. Капелько В. И. Нарушение энергообразования в клетках сердечной мышцы: причины и следствия / В. И. Капелько // Соровський образовательный журнал. – 2010. – Т. 6, № 5. – С.14–20.
50. Кардиоваскулярные побочные эффекты противоопухолевых препаратов / Официальная позиция Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов // Здоров'я України. – 2012. – № 5 (25). – С. 53–55.
51. Кетинг Е. В. Дисперсия реполяризации желудочков при хроническом кардиотоксическом воздействии антрациклических антибиотиков / Е. В. Кетинг // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 9, № 6. – С. 61–63.
52. Кєтінг О. В. Зміни біоелектричної активності серця під впливом антрациклінів та способи їх корекції: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.11 «Кардіологія» / О. В. Кєтінг. – Київ, 2009. – 24 с.
53. Коваленко В. М. Ушкодження серця цитостатиками / В. М. Коваленко, І. В. Калінкіна, Н. Т. Ватутін – Донецьк: УкрНТЕК, 2010. – 350 с.
54. Комарцева И. А. Содержание фрагментированной ДНК в миокарде крыс при доксорубицин-индуцированной сердечной недостаточности и на фоне введения даларгина / И. А. Комарцева, М. Е. Андросова // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 9, № 3. – С.71 –73.
55. Комарцева I. O. Вплив активації периферичних опіатних рецепторів на вміст стабільних метаболітів оксиду азоту, вільного сфінгозину, оксидантно-антиоксидантний стан при експериментальному окисному стресі міокарда / I. O. Комарцева, M. E. Андросова // Медична хімія. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 29–33.
56. Коробейников Е. Н. Модифікація визначення продуктів перекисного окислення ліпідів у реакції з тіobarбітуровою кислотою / Е. Н. Коробейников // Лаб. Дело. – 1989. – № 7. – С. 8–10.
57. Криницька I. Я. Вплив комбінації карнітину хлориду та ентеросгелю «Альгігель» на показники вільно радикального окиснення білків та ліпідів у

- шурів за умови гострого алкогольного отруєння на тлі інтоксикації солями кадмію та свинцю / І. Я. Криницька, М. В. Чорна // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2010. – № 39. – С. 16–20.
58. Леженко Г. О. Рівень мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від тривалості перебігу хвороби / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, А. В. Каменщик, І. В. Руднєва // Здоровье ребенка. – 2010. – № 6 (15). – С. 58–61.
59. Майданник В. Г. Кардіоміопатії у дітей: сучасні погляди на механізми розвитку / В. Г. Майданник // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 2. – С. 12–23.
60. Макієнко Т. С. Особливості клінічного перебігу вегетативної дисфункції у підлітків Українського Полісся / Т. С. Макієнко // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 3. – С. 66–69.
61. Малоштан Л. М. Вплив екстракту сої на концентрацію білків плазми крові на фоні доксорубіцинової кардіоміопатії (ДКМП) / Л. М. Малоштан, Р. Ф. Єроменко, О. М. Шаталова, Н. П. Субота // Український біофармацевтичний журнал. – 2009. – Т. 1, № 3. – С. 39–43.
62. Мамчур В. Й. Використання нових лікарських форм кверцетину для профілактики доксорубіцинової кардіоміопатії в експерименті / В. Й. Мамчур, А. С. Шаламай, М. Г. Старченко, К. О. Кравченко, Є. О. Чернов // Медичні перспективи. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 4–7.
63. Матяш М. Г. Индуцированная антрациклином кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления / М. Г. Матяш, Т. Л. Кравчук, В. В. Высоцкая, В. И. Чернов, В. Е. Гольдберг // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 6 (30). – С. 66–75.
64. Матяш М. Г. Не-антрациклическая кардиотоксичность / М. Г. Матяш, Т. Л. Кравчук, В. В. Высоцкая, В. И. Чернов, В. Е. Гольдберг // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 5 (35). – С. 73–82.
65. Меньшиков В. В. Клиническая лабораторная аналитика / В. В. Меньшиков. – Москва, 1999. – 213 с.

66. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / В. В. Меньшиков. – М.: Медицина, 1987. – 363 с.
67. Минков И. П. Нарушение сердечного ритма при кардиомиопатиях диспластического и токсико-инфекционного генеза у детей / И. П. Минков, А. Г. Шаповалов, А. В. Сочинский [и др.] // Перинатологія та педіатрія. – 2010. – № 4. – С. 25–29.
68. Моисеев В. С. Проблема классификации кардиомиопатий / В. С. Моисеев // Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 65–70.
69. Мороз В. М. Изучение и сравнительная оценка актопротекторной активности АТФ-ЛОНГ в эксперименте / В. М. Мороз, Т. Н. Липницкий, В. П. Кутняк, В. А. Козловський, Н. М. Бандурка // Врачебное дело. – 2009. – № 7. – С. 99–101.
70. Мохорт М. А. Вплив антагоніста кальцію третього покоління димеодипіна на гліколіз за умов експериментальної доксорубіцинової кардіоміопатії / М. А. Мохорт, В. В. Сачок // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 3 (16). – С. 47–50.
71. Мохорт М. А. Вплив блокаторів кальцієвих каналів похідних 1,4-дигідропіридину – димеодипіну та амлодипіну – на енергетичний метаболізм міокарда щурів за умов доксорубіцинової кардіоміопатії / М. А. Мохорт, В. В. Сачок // Журнал НАМН України. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 417–421.
72. Мохорт М. А. Кардіотоксичні ефекти доксорубіцину і доцільність їх фармакологічної корекції антагоністами кальцію дигідропіридинового ряду та активаторами АТФ-чутливих калієвих каналів гуанідового ряду / М. А. Мохорт, Н. М. Серединська, Л. М. Киричок // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 4 (17). – С. 35–44.
73. Мохорт М. А. Порівняльна характеристика кардіотропного впливу фенігідину і форидону та доцільність їх клінічного застосування при різних патологічних станах серцево-судинної системи / М. А. Мохорт,

- Н. М Серединська, І. О. Сорокіна // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 24–33.
74. Мукминова С. Ф. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных гемобластозами / С. Ф. Мукминова, А. Б. Бакиров, Ш. З. Загидуллин // Гематология и трансфузиология. – 2010. – Т. 48, № 2. – С. 18–20.
75. Нагорна О. О. Вплив нікотинаміду на перекисне окислення ліпідів при моделюванні доксорубіцинової кардіоміопатії / О. О. Нагорна, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, Н. М. Юрженко // Ліки. – 2009. – № 1–2. – С. 116–119.
76. Нагорна О. О. Експериментальне обґрунтування доцільності застосування нікотинаміду для попередження кардіоміопатії доксорубіцинового генезу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05. «Фармакологія» / О. О. Нагорна. – Київ, 2009. – 23 с.
77. Нагорная Н. В. Ранняя диагностика хронической сердечной недостаточности у детей с нарушениями ритма сердца и проводимости / Н. В. Нагорная, Е. В. Пшеничная // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3 (6). – С. 22–25.
78. Наказ Міністерства Охорони Здоров'я України № 364 від 20.07.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гематологія». – К., 2005. – 54 с.
79. Нетяженко В. З. Возможности метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца: опыт двойного слепого рандомизированного мультицентрового исследования / В. З. Нетяженко, Т. И Мальчевская // Здоров'я України. – 2010. – № 22. – С. 3–5.
80. Одинец Ю. В. Состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у детей, страдающих острыми лейкозами / Ю. В. Одинец, Н. Н. Поддубная // Врачебная практика. – 2010. – № 1 (55). – С. 42–49.

81. Одинец Ю. В. Характеристика изменений сердца у детей с острыми лимфобластными лейкозами на фоне полихимиотерапии / Ю. В. Одинец, О. А. Афанасьева // Врачебная практика. – 2010. – № 5. – С. 22–27.
82. Острополец С. С. Современные аспекты патологии миокарда у детей / С. С. Острополец // Врачебная практика. – 2009. – № 1 (55). – С. 34–41.
83. Пат. 20395 України, МПК (2009) A61K 31/01. Спосіб профілактики гострих антраціклінових ушкоджень серця / Ватутін М. Т., Калінкіна Н. В., Гончаренко Т. С., Захама Семі; заявник і патентовласник Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В. К. Гусака АМН України. – № u200608792; заявл. 07.08.08; опубл. 15.01.09, Бюл. №1, 2009 р.
84. Пат. 17176 України, МПК (2009) A61B 10/00. Спосіб діагностики антраціклінового ушкодження серця / Калінкіна Н. В.; заявник і патентовласник Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В. К. Гусака АМН України. – № u200603040; заявл. 21.03.09; опубл. 15.09.09, Бюл. №9, 2009 р.
85. Пат. 29411 України, МПК (2010) A61K 38/00, A61P 39/00. Спосіб підвищення толерантності кардіоміоцитів до доксорубіцинового оксидативного стресу / Комарцева І. О., Андросова М. Є.; заявник і патентовласник Комарцева І. О. – № u200710722; заявл. 28.09.09; опубл. 10.01.10, Бюл. №1, 2010 р.
86. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический) / М. И. Прохорова. – Л.: Ленингр. универ., 1982. – 272 с.
87. Рак Л. И. Факторы прогрессирования хронической сердечной недостаточности у детей с патологией миокарда / Л. И. Рак // Современная педиатрия. – 2010. – № 2 (30). – С. 194–197.
88. Рак Л. И. Формирование хронической сердечной недостаточности у детей с патологией миокарда запального и незапального генеза / Л. И. Рак // Украинский ревматологический журнал. – 2010. – № 2 (40). – С. 71–75.

89. Резников О. Проблеми етики при проведенні експериментальних медичних і біологічних досліджень на тваринах / О. Резников // Вісник НАН України. – 2011. – № 11. – С. 5–7.
90. Ріджок В. В. Особливості варіабельності серцевого ритму у процесі формування антрациклінової кардіоміопатії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.11 «Кардіологія» / В. В. Ріджок. – Київ, 2009. – 22 с.
91. Романкевич І. В. Визначення рівня СРП високої чутливості у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит / І. В. Романкевич // Современная педиатрия. – 2012. – № 6 (46). – С. 138–142.
92. Рудык Ю. С. Метаболическая терапия ишемической болезни сердца: шаг отчаяния или необходимый компонент терапии / Ю. С. Рудык // Здоров'я України. – 2009. – № 15-16. – С. 10–11.
93. Самура Б. Б. Сердечно-сосудистые осложнения полихимиотерапии онкогематологических заболеваний: современные подходы к диагностике / Б. Б. Самура // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 6 (75). – С.31–37.
94. Сачок В. В. Вивчення впливу антагоністів кальцію амлодипіну та дімеодипіну на енергетичний гомеостаз у щурів за умов доксорубіцинової кардіоміопатії / В. В. Сачок, Л. Л. Аршиннікова // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63), ч. 1. – С. 99-102.
95. Сачок В. В. Експериментальне дослідження ефективності антагоністів кальцію з покоління похідних 1,4-дигідропіридину на енергетичний обмін в серці за умов доксорубіцинової кардіоміопатії / В. В. Сачок // Вісник морфології. – 2010. – № 16 (3). – С. 575–578.
96. Свердан П. Л. Вища математика. Аналіз інформації у фармації та медицині / Свердан П. Л. – Львів: Світ, 2008. – 332 с.
97. Семенова А. И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) / А. И.Семенова // Практическая онкология. – 2010. – Т. 10, № 3. – С. 168–176.

98. Серединська Н. М. Кардіотоксичні ефекти при дії фосфорноорганічних сполук та шляхи їх фармакологічної корекції: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.09 «Токсикологія» / Н. М. Серединська. – Київ, 2009. – 40 с.
99. Серяков А. П. Клинические особенности патологии сердца у больных хроническим лейкозом/лимфомой из мелких лимфоцитов и роль индукционной химиотерапии / А. П. Серяков, В. И. Мазуров, И. М. Костенко, С. И. Глухова // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2010. – № 3 (2). – С. 5–8.
100. Скворцов А. А. Система натрийуретических пептидов. Патофизиологическое и клиническое значение при хронической сердечной недостаточности / А. А. Скворцов, В. Ю. Мареев, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2009. – № 8. – С. 83–93.
101. Скляров О. Я. Практикум з біологічної хімії / Скляров О. Я. – Київ: Здоров'я, 2012. – 132 с.
102. Солодянникова О. И. Возможности эхокардиографии в оценке кардиотоксичности химиотерапевтического лечения больных онкологического профиля (состояние проблемы в литературе, результаты собственных исследований) / О. И. Солодянникова, Т. С. Головко, Г. В. Лаврик, Л. А. Шевчук // Клиническая онкология. – 2012. – № 8 (4). – С. 144–150.
103. Спузяк М. И. Состояние сердца при остром лейкозе у детей до и в процессе лечения по данным ЕКГ и ЕхоКардиографии // М. И. Спузяк, А. А. Грицай, И. Е. Кромной, Н. А. Грицай / Український журнал гематології та трансфузіології. – 2009. – № 5 (6). – С. 37–40.
104. Степанюк Г. І. Вплив вінборону на розвиток оксидативного стресу при експериментальній доксорубіциновій кардіоміопатії за динамікою біохімічних показників / Г. І. Степанюк, Е. Г. Іванова, Н. І. Іванова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 4 (17). – С. 56–59.

105. Сторожаков Г. И. Кардиомиопатия: эволюция взглядов на проблему / Г. И. Сторожаков // Лечебное дело. – 2009. – № 1. – С. 3–12.
106. Страшок А. І. Метаболічні синдроми міокарда: сучасні можливості фармакологічної корекції / А. І. Страшок // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 4. – С. 68–69.
107. Теплякова Е. Д. Развитие ранних признаков эндотелиальной дисфункции у детей, находящихся в длительной ремисии острого лимфобластного лейкоза / Е. Д. Теплякова, А. А. Сависько, К. С. Асланян, А. В. Шестopalов, Л. В. Гончарова // Вопросы гематологии/онкологии и имунопатологии в педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 19–23.
108. Третьякова О. С. Кардіопротекторний ефект кверцетину на гіпоксично ушкоджений міокард новонароджених щурів / О. С. Третьякова, І. В. Задніпряний // Перинатологія та педіатрія. – 2010. – № 2. – С. 20–22.
109. Третьякова О. С. Структурная перестройка миокарда новорожденных крыс в условиях перинатальной гипоксии / О. С. Третьякова, И. В. Заднипряный // Здоровье женщины. – 2011. – № 4 (16). – С. 48–51.
110. Трофімова Т. С. Антитоксична дія тіотриазоліну при гострій доксорубіциновій і фторидній інтоксикаціях / Т. С. Трофімова, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, М. О. Авраменко, Л. Г. Черковська // Запорожский медицинский журнал. – 2009. – № 2 (41). – С. 19–20.
111. Трофімова Т. С. Вплив тіотриазоліну на морфологічну структуру міокарда щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії / Т. С. Трофімова, Н. А. Колесова, І. С. Чекман, М. О. Авраменко // Запорожский медицинский журнал. – 2009. – № 3 (36). – С. 107–109.
112. Трофімова Т. С. Експериментальні дослідження ефективності тіотриазоліну за умов доксорубіцинової кардіоміопатії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05 «Фармакологія» / Т. С. Трофімова. – Одеса, 2009. – 31 с.
113. Хайтович М. В. Імунологічні аспекти дисфункції та ремоделювання судин при артеріальній гіпертензії (огляд літератури та власних досліджень)

- / М. В. Хайтович, Н. Г. Бичкова, В. С. Потаскалова, А. П. Бурлака // Медична наука України. – 2015. – Т. 11, № 3-4. – С. 108 –117.
114. Чекман І. С. Ефективність застосування тіотриазоліну за умов доксорубіцинової кардіоміопатії / І. С. Чекман, Т. С Трофімова, Н. О. Горчакова, І. А. Мазур // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 207–210.
115. Чернов Е. О. Вплив кверцетину на знеболювальну активність кеторолаку у щурів та можливість використання цієї комбінації за умов кардіоміопатії, спричиненої доксорубіцином (в експерименті) / Е. О. Чернов // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 64–67.
116. Шумаков В. А. Енергетический метаболизм миокарда в условиях коронарной недостаточности; возможности его фармакологической коррекции / В. А. Шумаков, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 3. – С. 9–16.
117. Abdel-Raheem Ihab T. Hesperidin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats / Ihab T. Abdel-Raheem, Ahamed A. Abdel-Ghany // Journal of Egyptian Nat. Cancer Inst. – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 175-184.
118. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 46. – P. 1–82.
119. Adao R. Cardiotoxicity associated with oncological therapeutics: pathophysiological mechanisms and strategies for prevention / R. Adao, G. Keulenaer, A. Leite-Moreira, C. Bras-Silva // Portuguese Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 32, № 5. – P. 395–409.
120. Adwani S. S. Heart transplantation for dilated cardiomyopathy / S. S. Adwani, B. F. Whitehead, P. G. Rees, P. Whitmore, J. W. Fabre, M. J. Elliott // Archives of Disease Childhood – 2010. – Vol. 73. – P. 447–452.

121. Albini A. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention / A. Albini, G. Penneci, F. Donatelli, R. Cammarota, S. D. Flora, D. M. Noonan // J. Natl. Cancer Inst. – 2015. – Vol. 102, № 1. – P. 14–25.
122. Aldieri E. Doxorubicin induces an increase of nitric oxide synthesis in rat cardiac cells that is inhibited by iron supplementation / E. Aldieri, L. Bergandi, C. Riganti, C. Costamagna, A. Bosia, D. Ghigo // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2011. – Vol. 185. – P. 85–90.
123. Andrieu Abadie N. L-carnitine prevents doxoybicin-induced apoptosis of cardiac myocytes: role of inhibition of ceramide generation / Andrieu Abadie N, J. P. Jaffrezou, S. Hatem [et al.] / Biochem Pharmacol. – 2009. –Vol. 13 (Suppl. 12). – P. 1501–1510.
124. Arbel Y. QT prolongation and torsades de pointes in patients previously treated with anthracyclines / Y. Arbel, M. Swartzon, D. Justo // Anti-Cancer Drugs. 2010. – Vol. 18, №4. – P. 493–498.
125. Bahadir A. The role of nitric oxide in doxorubicin-induced cardiotoxicity: experimental study / A. Bahadir, N. Kurucu, M. Kadioglu, E. Yenilmez // Turk. J. Hematol. – 2014. – Vol. 31 (1). – P. 68-74.
126. Barry E. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management / E. Barry, J. A. Alvarez, R. E. Scully [et al.] // Expert Opin Pharmacother. – 2010. – Vol. 8. – P. 1039–1058.
127. Barrett-Lee P. J. Expert opinion on the of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk / P. J. Barrett-Lee, J. M. Dixon, C. Farrell, A. Jones, R. Leonard, N. Murray, C. Palmieri, C. J. Plummer, A. Stanley // Annals of Oncology. – 2009. – Vol. 20, № 5. – P. 816–827.
128. Bian Y. Neuregulin-1 attenuated doxorubicin-induced decrease in cardiac troponins / Y. Bian, M. Sun, M. Silver, M. A. Marchionni, A. O. Caggiani, J. R. Stone // Am. J. Physiol. Heart Circ. Phisiol. – 2012. – Vol .297. – H1974 – H1983.

129. Bozkurt C. Evaluation of cardiac function by tissue Doppler echocardiography method in long-term follow-up of pediatric Hodgkin lymphoma patients / C. Bozkut, U. A. Orun, A. U. Ertem, B. Ocal, G. Sahin, N. Yuksek // Turkish Archives of Pediatrics. – 2011. – Vol. 46. – P. 220–225.
130. Burke B. E. Decreased sensitivity of neonatal rabbit sarcomplasmic reticulum to anthracycline cardiotoxicity // Cardiovasc. Toxicol. – 2009. – Vol. 2. – P. 41–51.
131. Burke B. E. Prevention by dextrazoxane of down-regulation of ryanodine receptor gene expression in anthracycline cardiomyopathy in the rat / B. E. Burke, H. Gambliel, R. D. Olson, F. K. Bauer, B. J. Cusack // British Journal of Pharmacology. – 2010. – Vol. 131. – P. 1–4.
132. Cardinale D. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Bacchiani [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 131. – P. 1981–1988.
133. Chaiswing L. Oxidative damage precedes nitratative damage in adriamycin-induced cardiac mitochondrial injury / L. Chaiswing, M. P. Cole, D. K. St. Clair, W. Ittarat, L. I. Szweda, T. D. Oberley // Toxicologic Pathology. – 2011. – Vol. 32, №5. – P. 536–547.
134. Chaosuwannakit N. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy / N. Chaosuwannakit, R. Jr. D'Agostino, C. A. Hamilton, K. S. Lane, W. O. Ntim, J. Lawrence // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28, №1. – P. 166–172.
135. Chatterjee K. Doxorubicin cardiomyopathy / K. Chatterjee, J. Zhang, N. Honbo, J.S. Karliner // Cardiology. – 2010. – Vol. 115. – P. 155–162.
136. Chen Z. C. Doxorubicin-induced cardiac toxicity is mediated by lowering of peroxisome proliferator-activated receptor and expression in rats / Z. C. Chen, L. J. Chen, J. T. Cheng // PPAR Research. – 2013. – Vol. 2. – P. 1–8.
137. Chen Z. Protective effect of melatonin on myocardial infarction / Z. Chen, C. Chua, J. Gao, R. C. Hamdy // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2010. – Vol. 284. – H1618 – H1624.

138. Cirillo R. Comparison of doxorubicin and MEN 10755-induced long-term progressive cardiotoxicity in the rat / R. Cirillo, G. Sacco, S. Venturella, J. Brightwell, A. Giachetti, S. Manzini // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2009. – Vol. 35. – P. 100–108.
139. Devereux R. B. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R. B. Devereux, D. R. Alonso, E. M. Lutas, G. J. Gottlieb, E. Campo, I. Sachs, N. Reichek // The American Journal of Cardiology. – 1986. – Vol. 57, № 15. – P. 450–458.
140. De Wolf D. Dobutamine stress echocardiography in the evaluation of late anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors / D. De Wolf, B. Suys, R. Maurus, Y. Benoit, H. Verhaaren, D. Matthijs // Pediatric Research. – 2010. – Vol. 39. – P. 504–512.
141. Dolci A. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity / A. Dolci, R. Dominici, D. Cardinale, M. T. Sandri, M. Panteghini // American Journal for Clinical Pathology. – 2010. – Vol. 130. – P. 688–695.
142. Drimal J. Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab / J. Drimal, J. Zurova-Nedelcevova, V. Knezl // Neuro Endocrinol. Lett. – 2009. – Vol. 27, Suppl 2. – P. 176–179.
143. Dudka J. The role of reactive oxygen and nitrogen species in calcium and iron homeostasis dysregulation in anthracycline cardiotoxicity / J. Dudka // Postepy Hig. Med. Dosw. (Online) – 2010. — № 60. – P. 241–247.
144. Elliott P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. / P. Elliott // Semin. Oncol. – 2010. – № 33 (3 Suppl 8). – P. 2–7.
145. Ewer M. S. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know / M. S. Ewer, S. M. Ewer // The Journal of Nature Reviews Cardiology. – 2015. – Vol. 12. – P. 547 – 558.
146. Ewer M. S. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? / M. S. Ewer, D. J. Lenihan // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 26, № 8. – P. 1201–1203.

147. Ewer M. S. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment / M. S. Ewer, M. T. Vooletich, J. B. Durand, M. L. Woods, J. R. Davis, V. Valero, D. J. Lenihan // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 23, № 31. – P. 7820–7826.
148. Ewer M. S. Type II Chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity / M. S. Ewer, S. M. Lippman // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 23, № 13. – P. 2900–2902.
149. Feijen E. Equivalence ratio for daunorubicin to doxorubicin in relation to late heart failure in survivors of childhood cancer / E. Feijen, W. Leisenring, K. Stratton, K. Ness, H. Caron [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 33 (32). – P. 3774–3780.
150. Fogli S. The role of nitric oxide in anthracycline toxicity and prospects for pharmacologic prevention of cardiac damage / S. Fogli, P. Nieri, M. C. Breschi // *The FASEB Journal*. – 2012. – Vol. 18. – P. 664–675.
151. Fulbright J. M. Review of cardiotoxicity in pediatric cancer patients: during and after therapy / J. M. Fulbright // *Cardiology Research and Practice*. – 2011. – P. 1–9.
152. Galderisi M. Cancer therapy and cardiotoxicity: The need of serial Doppler echocardiography / M. Galderisi, F. Marra, R. Esposito, V. Lomoriello, M. Pardo, O. Divitiis // *Cardiovascular Ultrasound*. – 2009. – Vol. 5, № 4. – P. 1-14.
153. Geiger S. Anthracycline-induced cardiotoxicity: cardiac monitoring by continuous wave-doppler ultrasound cardiac output monitoring and correlation to echocardiography / S. Geiger, H. J. Stemmler, P. Suhl, P. Stieber, V. Lange, D. Baur, A. Hausmann, J. Tischer, S. Horster // *The Journal Oncology*. – 2012. – Vol. 35. – P. 241–246.
154. Gharib M. I. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis / M. I. Gharib, A. K. Burnett // *The European Journal of Heart Failure*. – 2012. – Vol. 4. – P. 235–242.

155. Goodwin J. F. The frontiers of cardiomyopathy / J. F. Goodwin // Br. Heart J. –1982. – Vol. 48. – P. 11–18.
156. Guerra J. Plasma nitric oxide levels used as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats / J. Guerra, A De Jesus, P. Santiago-Borrero // Hematol. J. – 2013. – №5 (7). – P. 584–588.
157. Hamada H Evaluation of cardiac reserved function by high-dose dobutamine-stress echocardiography in asymptomatic anthracycline-treated survivors of childhood cancer / H. Hamada, T. Ohkubo, M. Maeda, S. Ogawa // Pediatr. Int. – 2012. – 48 (3). – P. 313 – 320.
158. Haracek J. M. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with electrocardiography / J. M. Haracek, M. Jakl, J. Horackova, R. Pudil, L. Jebavy, J. Maly // Experimental Oncology. – 2009. – Vol. 32, № 2. – P. 115-117.
159. Hasan S. Doxorubicin cardiotoxicity in African Americans / S. Hasan, K. Dinh, F. Lombardo, J. Kark // Journal of the National Medical Association. – 2014. – Vol. 96, № 2. – P. 196–199.
160. He X. Clinical pharmacology of chemotherapy agents in older people with cancer / X. He, S. J. Clarke, A. J. McLachlan // Current Gerontology and Geriatrics Research (Online). – 2011. – P. 1–6.
161. Horenstein M. S. Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention / M. S. Horenstein, R. S. Vander Heide, T. J. L'Ecuyer// Molecular Genetics and Metabolism. – 2011. – Vol. 71. – P. 436–444.
162. Hrelia S. Role of gamma-linolenic acid in counteracting doxorubicin-induced damage in cultured rat cardiomyocytes / S. Hrelia, A. Bordoni, P. L. Biagi // Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. – 2010. – Vol. 64, № 3. – P. 139–145.
163. Hurtman G. N. Anthracyclines in oncology. An overview / G. N. Hurtman // Drags. – 2014. – Vol. 63. – P. 461–470.
164. Johnson S. A. Anthracyclines in haematology: clinical studies / S. A. Johnson, D. S. Richardson // Blood Rev. – 2012. – Vol. 32. – P. 52–71.

165. Jones R. L. Utility of dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity / R. L. Jones // Expert review of cardivascular therapy (Online). – 2014. – P. 1311–1317.
166. Keiichiro K. Enhanced gene expression of myocardial matrix metalloproteinases 2 and 9 after acute treatment with doxorubicin in mice / K. Keiichiro, L. Ryoichi, O. Muneyoshi [et al.] // Pharmacol. res. – 2012. – Vol.53. – P. 341–346.
167. Kluza J. Mitochondrial proliferation during apoptosis induced by anticancer agents: effects of doxorubicin and mitoxantrone on cancer and cardiac cells / J. Kluza, P. Marchetti, M. A. Gallego, S. Lancel, C. Fournier, A. Loyens, J. C. Beauvillain, C. Bailly // Oncogene. – 2014. – Vol. 23. – P. 7018–7030.
168. Korman D. B. Results of a phase I-II clinical trial of Emoxyl, a novel antineoplastic anthracycline / D. B. Korman, S. G. Mikaelian, L. E. Boronovskaia, I. A. Maslova // Vopr. Oncol. – 2014. – Vol. 50. – P. 202–207.
169. Koutinos G. The effect of doxorubicin and its analogue mitoxantrone on cardiac muscle and on serum lipids: an experimental stady / G. Koutinos, G. Stathopoulos, I. Dontas [et. al.] //Anticancer Res. – 2014. – Vol. 22. – P. 815–820.
170. L'Ecueyer T. DNA damage is an early event in doxorubicin-induced cardiac myocyte death / T. L'Ecueyer, S. Sanjeev, R. Thomas, R. Novak, L. Das, W. Campbell // Am. J. Phisiol. Heart Circ. Phisiol. – 2010. – Vol. 291 (3). – H1273–H1280.
171. Lipshultz S. E. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer / S. E. Lipshultz, J. A. Alvarez, R. E. Scully // Heart. – 2012. – Vol. 94. P. 525–533.
172. Lipshultz S. E. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: phathophysiology, course, monitoring management, prevention, and research directions / E. Steven, M. Lipshultz, J, Jacob Adams [et al.] / Circulation. – 2013. – Vol. 128. – P 1927 – 1995.

173. Liu B. Nitric oxide synthase expression in ADR-induced cardiomyopathy in rats / B. Liu, H. Li, H. Qu, B. Sun // Journal of Biochemistry and Molecular Biology. – 2011. – Vol. 39, № 6. – P. 759–765.
174. Liu X. Melatonin as an effective protector against doxorubicin-induced cardiotoxicity / X. Liu, Z. Chen, C. Chua, Y. S. Ma, G. A. Youngberg, R. Hamdy // Am. J. Physiol. Heart Circ. Phisiol. – 2012. – Vol .283. – H254 – H263.
175. Liu X. Pifithrin- α protects against doxorubicin-induced apoptosis and acute cardiotoxicity in mice / X. Liu, C. C. Chua, J. Gao, Z. Chen // Am. J. Physiol. Heart Circ. Phisiol. – 2012. – Vol .286. – H933 – H939.
176. Lou H. Cytokines are not upregulated in adriamycin-induced cardiomyopathy and heart failure / H. Lou, I. Danelisen, P. K. Signal // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2009. – Vol. 36. – P. 683–690.
177. Maeda M. Late effects of childhood cancer: life-threatening issues / M. Maeda // Journal Nippon Med. Sch. – 2012. – Vol. 75, № 6. – P. 320–324.
178. Marioka M. Torsade de pointes ventricular tachicardia in patient with acute myelocytic leukemia / M. Marioka, Y. Kakinoki, H. Iwasaki // Hematology. – 2014. – Vol. 32. – P. 1009–1011.
179. McHowat. J. Clinical concentrations of doxorubicin inhibit activity of myocardial membrane-associated, calcium-independent phospholipase A (2) / J. McHowat, L. M. Swift, A. Arutunyan, N. Sarvazyan // Cancer Research. – 2010. – Vol. 61. – P. 4024–4029.
180. Menna P. Cardiotoxicity of antitumor drugs / P. Menna, E. Salvatorelli, G. Minotti // Chem. Res. Toxicol. – 2011. – Vol. 21, № 5. – P. 978–989.
181. Minotti G. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity / G. Minotti, P. Menna, E. Salvatorelli, G. Cairo, L. Gianni // Pharmacological Reviews. – 2009 – Vol. 56, № 2. – P. 185–229.
182. Misiti F. The secondary alcohol and aglycone metabolites of doxorubicin alter metabolism of human erythrocytes / F. Misiti, B. Giadina, A. Mordente,

- M. E. Clementi // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2015. – Vol. 36, № 12. – P. 1643–1651.
183. Mladosieovicova B. Role of NT-proBNP in detection of myocardial damage in childhood leukemia survivors treated with and without anthracyclines / B. Mladosieovicova, D. Urbanova, E. Radvanska, P. Slavkovsky, I. Simkova // Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. – 2012. – Vol. 31. – P. 86–91.
184. Monsuez J. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy / J. Monsuez, J. Chaniot, N. Vignat, J. Artigou // International Journal of Cardiology. – 2010. – Vol. 144. – P. 3–15.
185. Morandi P. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy / P. Morandi, P. A. Ruffini, G. M. Raimondi, V. Fosser // Bone Marrow Transplantation. – 2012. – № 35 (4). – P. 323–334.
186. Nousianen T. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients / T. Nousianen, E. Jantunen, E. Vanninen, J. Hartikainen // British Journal of Cancer. – 2012. – Vol. 86. – P. 1697–1700.
187. Oberhoizer K. Anthracycline-induced cardiotoxicity: cardiac MRI after treatment for childhood cancer / K. Oberhoizer, R. P. Kunz, M. Dittrich, M. Thelen // Rofo – 2012. – Vol. 176. – P. 1245–1250.
188. Oliveira P. J. Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity / P. J. Oliveira, J. A. Bjork, M. S. Santos, R. L. Leino, M. K. Froberg, A. J. Moreno, K. B. Wallace // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2014. – P. 159–168.
189. Oreti L. Use of echocardiography to evaluate the cardiac effect of therapies used in cancer treatment: what do we know? / L. Oreti, M. C. Todaro, M. M. Umland, C. Kramer, R. Qamar, S. Carerj, B. K. Khandheria, T. E. Peterick // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2012. – Vol. 25, № 11. – P. 1141–1152.

190. Olson R. D. Doxorubicin cardiac dysfunction / R. D. Olson, H. A. Gambblie, R. E. Vestal, S. E. Shadle, H. A. Charlier, B. J. Cusack // *Cardiovascular Toxicology*. – 2014. – Vol. 5, №3. – P. 269-283.
191. Outomuro D. Adriamycin-induced myocardial toxicity: new solutions for an old problems ? / D. Outomuro, D. R. Grana, F. Azzato, J. Milei // *International Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 117. – P. 6–15.
192. Pacher P. Activation of poly (ADR-Ribose) polymerase contributes to development of doxorubicin-induced heart failure / P. Pacher, L. Liaudet, P. Bai, L. Virag, J. G. Mabley, G. Hasko, C. Szabo // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2011. – Vol. 300, № 3. – P. 862–867.
193. Pacher P. Potent metalloporphyrin peroxynitrite decomposition catalyst protects against the development of doxorubicin–induced cardiac dysfunction. / P. Pacher, L. Liaudet, P. Bai, J. G Mabley, P. M. Kaminski, L. Virag. // *Circulation*. – 2009. – Vol. 107. – P. 896–904.
194. Pein F. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy / F. Pein, O. Sakiroglu, M. Dahan, P. Merlet, A. Shamsaldin, E. Villain [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2014. – Vol. 91. –P. 37-44.
195. Perez E. A. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine / E. A. Perez, G. Lerzo, X. Pivot, E. Thomas, L. Vahdat, L. Bosserman // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 25, №23. – P. 3407–3413.
196. Plana J. C. Chemotherapy and the heart / J. C. Plana // *Revista Española de Cardiología*. – 2011. – Vol. 64, № 5. – P. 409–415.
197. Popelova O. Deferiprone does not protect against chronic anthracycline cardiotoxicity in vivo / O. Popelova, M. Sterba, T. Simunek, Y. Mazurova, I. Guncova et al. // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2011. – Vol. 326. – P. 259-269.

198. Pritchard Kathleen I. Commentary: Anthracycline in early-stage breast cancer: Is it the end of an era? / K. I. Pritchard // The Oncologist. – 2014. – Vol. 14. – P. 959-962.
199. Przybyszewski W. M. Cardiotoxic consequences of ionizing radiation and anthracyclines / M. W. Przybyszewski, M. Widel, J. Rzeszowska-Wolny // Postepy. Hig. Med. Dosw. (Online). – 2011. – Vol. 60. – P. 397–405.
200. Quiles J. L. Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity / J. L. Quiles, J. S. Huertas, M. Battino, J. Mataix, M. C. Ramirez-Tortosa // Toxicology. – 2015. – Vol. 180. – P. 79–95.
201. Rohde L. E. Superoxide dismutase activity in adriamycin-induced cardiotoxicity in Humans: a potential novel tool for risk stratification / L. E. Rohde, A. Bello-Klein, R. P. Pereira, N. G. Mazzotti // Journal of Cardiac Failure. – 2011. – Vol. 11, №3. – P. 220–226.
202. Romaniuk A. M. Morphological features of formation of the endocrine component of the testis of rats in early postnatal ontogenesis under the influence of salts of heavy metals / A. M. Romaniuk , Yu. V. Moskalenko // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2014. – Vol. 2 (2). – P. 224–236.
203. Sacco G. Chronic cardiotoxicity of anticancer anthracyclines in the rat role of secondary metabolites and reduced toxicity by a novel anthracycline with impaired metabolite formation and reactivity / G. Sacco, R. Giampietro, E. Salvatorelli, P. Menna, N. Bertani, G. Graiani, F. Animati [et. al.] // British Journal of Pharmacology. – 2013. – Vol. 139, № 3. – P. 641–651.
204. Sadurska E. Current views on anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors / E. Sadurska // Pediatric cardiology. – 2015. – Vol. 36 (6). – P. 1112–1119.
205. Samia A. Shouman. Evaluation of the potential protective effect of captopril against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats / A. Samia. Shouman, M. Fatma. Noimi, M. Hana. Gashlan // J. Egypt. Soc. Toxicol. – 2010. – Vol. 35. – P. 123-129.

206. Scott J. M. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms / J. M. Scott, A. Khakoo, J. R. Mackey, M. J. Haykowsky, P. S. Douglas, L. W. Jones // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 642-650.
207. Shadle S. E. Daunorubicin cardiotoxicity. Evidence for the importance of the quinone moiety in a free-radical-independent mechanism / S. E. Shadle, B. P Bammel, B. J. Cusack, R. A. Knighton, S. J. Olson, P. S. Mushlin, R. D. Olson // *Biochemical Pharmacology*. – 2010. – Vol. 60. – P. 1435–1444.
208. Shakir D. K. Chemotherapy induced cardiomyopathy: pathogenesis, monitoring and management / D. K. Shakir, K. I. Rasul // *J Clin Med Res*. – 2013. – Vol.1, №1. – P. 8-12.
209. Shen F. Quantitation of doxorubicin uptake, efflux and modulation of multidrug resistance (MDR) in MDR human cancer cells / F. Shen, S. Chu, A. K. Bence , B. Bailey, X. Xue, P. A. Erickson, M. H. Montrose, W. T. Beck, L. C. Erickson // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2014. – Vol. 324, №1. – P. 95–102.
210. Simunek T. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron / T. Simunek, M. Sterba, O. Popelova, M. Adamcova, R. Hrdina, V. Gersi // *Pharmacological Reports*. – 2012. – Vol. 61. – P. 154–171.
211. Simunek T. Rabbit model for in vivo study of anthracycline-induced heart failure and for the evaluation of protective agents / T. Simunek, I. Klimtova, J. Kaplanova, Y. Mazurova, M. Adamcova, M. Sterba, R. Hrdina, V. Gersl // *The European Journal of Heart Failure*. – 2014. – Vol. 6. – P. 377–387.
212. Soker M. Plasma concentration of NT-pro-BNP and cardiac troponin-I in relation to doxorubicin-induced cardiomyopathy and cardiac function in childhood malignancy / M. Soker, M. Kervancioglu // *Saudi Med. J*. – 2012. – Vol. 26. – P. 1197–1202.

213. Sromova T. Monitoring cardiotoxicity of anthracycline in children and possibilities of its prevention / T. Sromova, V. Stmadova, H. Histkova // *Vnitr. Lek.* – 2012. – Vol. 48. – P. 649–656.
214. Szenczi O. Poly (ADP-ribose) polymerase regulates myocardial calcium handling in doxorubicin-induced heart failure / O. Szenczi, P. Kemecsei, F. G. Holthuijsen [et al.] / *Biochemical Pharmacology.* – 2014. – Vol. 69. – P. 725–732.
215. Szuawska A. Molecular mechanism of anthracyclines action / A. Szuawska, M. Czyz // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online).* – 2014. – № 60 – P. 78–80.
216. Thomas L. Cardiovascular and survival effects of sympatho-inhibitors in adriamycin-induced cardiomyopathy in rats / L. Thomas, S. Bellmont, M. O. Christen [et al.] // *Fundam. Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 18. – P. 649–655.
217. Vaidyanathan S. Interaction of dexrazoxane with red blood cells and hemoglobin alters pharmacokinetics of doxorubicin / S. Waidyanathan, M. Boroujerdi // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 46. – P. 93–100.
218. Vergely C. Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclines: from basic concepts to clinical data / C. Vergely, S. Delemasure, Y. Cottin, L. Rochette. – 2012. – Vol. 35. – P. 1–7.
219. Volkova M. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment / M. Volkova, R. Russell // *Current Cardiology Reviews.* – 2011. – Vol. 7. – P. 214–220.
220. Wakabayashi I. Vascular actions of anthracycline antibiotics / I. Wakabayashi, K. Grosher // *Curr. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 10. – P. 427–436.
221. Wakasuyi S. Drug-induced myocardial disease adriamycin cardiotoxicity / S. Wakasuyi // *Nippon Rinsho.* – 2010. – Vol. 58, № 1. – P. 204–211.
222. Wang C. Egr-1 negatively regulates of the sodium-calcium exchanger-1 in cardiomyocytes in vitro and in vivo / C. Wang, S. Dostanic, N. Servant, L. E. Chalifour // *Cardiovascular Research.* – 2015. – Vol. 65. – P. 187–194.

223. Wang G. W. Effects of doxorubicinol on excitation-contraction coupling in guinea pig ventricular myocytes / G. W. Wang, Y. X. Wang, X. B. Zhou, M. Korth // European Journal of Pharmacology. – 2011. – Vol. 423. – P. 99–107.
224. Wang S. Doxorubicin-induced apoptosis in normal and tumor cells via distinctly different mechanisms intermediacy of H₂O₂ and p53-dependent pathways / S. Wang, E. A. Konorev, S. Katamraju, J. Joseph, S. Kalivendi, B. Kalyanaraman // The Journal of Biological Chemistry. – 2014. – Vol. 279, № 24. – P. 25535–25543.
225. Wojtacki J. Anthracycline- induced cardiotoxicity: clinical course, risk factors, pathogenesis, detection and prevention – review of the literature / J. Wojtacki, E. Lewicka-Novak, K. Lesniewski-Kmak. // Med. Sc. – 2010. – Vol. 6, № 2. – P. 411–420.
226. Wu X. The antitumor anthracyclines doxorubicin and daunorubicin do not inhibit cell growth through the formation of iron-mediated reactive oxygen species / X. Wu., B.B. Hasinoff // Anticancer Drugs. – 2014. – № 16. – P. 93–99.
227. Xu M. F. Effects by the doxorubicin on the myocardium are mediated by oxygen free radicals / M. F. Xu, P. L. Tang, Z. M. Qian, M. Ashraf // Life Sci. – 2014. –Vol. 68. – P. 151–157.
228. Yamanaka S. Amlodipine inhibits doxorubicin-induced apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes / S. Yamanaka, T. Tatsumi, J. Shiraishi, A. Mano, N. Keira, S. Matoba, J. Asayama, S. Fushiki // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 41, № 5. – P. 870–878.
229. Yeh E. Th. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management / E. Th. Yeh, A. T. Tong, D. J. Lenihan, S. W. Yusulf, J. Swafford, C. Champion // Circulation. – 2014. – Vol. 109. – P. 3122–3131.
230. Yildirim A. Early diagnosis of anthracycline toxicity in asymptomatic long-term survivors: dobutamine stress echocardiography and tissue Doppler velocities in normal and abnormal myocardial wall motion / A. Yildirim, F. S. Tunaoglu,

- F. G. Pinarli, M. Ilhan, A. Oguz // European Journal of Echocardiography. – 2015. – Vol. 11. – P. 814–822.
231. Ylanen K. Cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of the late effects of anthracycline among long-term survivors of childhood cancer / K. Ylanen, T. Poutanen, P. Savikurki-heikkila // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol.61, №.14. – P. 1539-1547.
232. Zambetti M. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation / M. Zambetti, A. Moliterni, C. Materazzo, M. Stefanelli, S. Cipriani, P. Valagussa, G. Bonadonna, L. Gianni // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 19, № 1. – P. 37–43.
233. Zhang Y. Cardiomyocyte death in doxorubicin-induced cardiotoxicity / Y. Zhang, J. Shi, Y. Li [et. al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). – 2014. – Vol. 5, № 6. – P. 435–445.
234. Zhou S. Doxorubicin-induced persistent oxidative stress to cardiac myocytes / S. Zhou, C. M. Palmeria, K. B. Wallace // Toxicology Letters. – 2011. – Vol. 68. – P. 151–157.
235. Zima T. Acute doxorubicin (adriamicin) dosage does not reduce cardiac protein synthesis in vivo, but decreases diaminopeptidase I and proline endopeptidase activities / T. Zima, V. Tesar, D. Mantle, M. Koll, V. Patel, P. J. Richardson, V. R. Preedy // Experimental and Molecular Pathology. – 2011. – Vol. 70. – P. 154–161.
236. Zordoky B. Doxorubicin toxicity differentially alters cytochrome P450 expression and arachidonic acid metabolism in rat kidney and liver / B. Zordoky, A. Anwar-Mohamed, M. Aboutabl, A. El-Kadi // Drug metabolism and disposition. – 2011. – Vol. 39, №8. – P. 1440–1450.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Івано-Франківської ОДКЛ

Р. Й. Котурбаш

16 09 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження **«Спосіб діагностики антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією»**
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра педіатрії, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, 76018, Шатинська Т. В.
3. Джерело інформації:
Шатинська Т. В. Діагностичні маркери антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією / Т. В. Шатинська // Лікарська справа – Врачебное дело. – 2013. – № 4. – С. 20–25.
4. Впроваджено в практику онкогематологичного відділення Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні
5. Термін впровадження з 19.01.2015 року по 15.09.2015 року
6. Загальна кількість спостережень: 16 пацієнтів
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: дозволяє провести ранню діагностику антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією шляхом оцінки варіабельності серцевого ритму, функціональної активності та систолічної функції міокарда, а також оцінки маркера серцевої недостатності, що попереджує розвиток серцево-судинних ускладнень

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводилася впровадження
Спосіб діагностики антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією	95%	100%

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Зав. онкогематологічного відділення
Іваненко А. Л.
«16 » 09 2015 р.

Додаток А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Івано-Франківської ОДКЛ

Р.Й. Котурбаш

«27» 10

2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження «Спосіб корекції доксорубіцинової кардіоміопатії у дітей із гострою лімфобластною лейкемією»
- Ким запропоновано, адреса, виконавці: ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра педіатрії, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, 76018, Синоверська О. Б., Шатинська Т. В.
- Джерела інформації:
 - Спосіб корекції доксорубіцинової кардіоміопатії у дітей із гострою лімфобластною лейкемією / О. Б. Синоверська, Т. В. Шатинська // Інформаційний лист про пововедення в сфері охорони здоров'я № 386–2014. – 2015. м. Київ.
 - 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. – P. 64 – 69.
- Впроваджено в практику онкогематологічного відділення Івано-Франківської ОДКЛ
- Термін впровадження з 21.06.2015 року по 26.10.2015 року
- Загальна кількість спостережень: 10 пацієнтів
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: дозволяє провести корекцію доксорубіцинової кардіоміопатії левокарнітином у дітей із гострою лімфобластною лейкемією на фоні протокольної хіміотерапії, що нормалізує біоелектричну активність міокарда, покращує процеси реполяризації та скоротливу спроможність лівого шлуночка, що знижує ризик розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи.

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводилася впровадження
Спосіб корекції доксорубіцинової кардіоміопатії у дітей із гострою лімфобластною лейкемією	95%	100%

- Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Зав. онкогематологічного відділення

Івашенко А. Л.

«27» 10 2015 р.



Додаток АЗ «ЗАТВЕРДЖУЮ»



Головний лікар Тернопільської
міської дитячої комунальної лікарні

Р.О. Кныш

2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження **«Спосіб діагностики антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією»**
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра педіатрії, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, 76018, Шатинська Т. В.
3. Джерело інформації:
Шатинська Т. В. Діагностичні маркери антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією / Т. В. Шатинська // Журнал "Лікарська справа – Врачебное дело" – 2013. – № 4. – С. 20-25.
4. Впроваджено в практику гематологічного відділення Тернопільської міської дитячої комунальної лікарні
5. Термін впровадження з 26.01.2015 року по 30.10.2015 року
6. Загальна кількість спостережень: 10 пацієнтів
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: дозволяє провести ранню діагностику антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією шляхом оцінки змін варіабельності серцевого ритму, функціональної активності та систоличної функції міокарда, а також оцінки маркера серцевої недостатності, що попереджує розвиток серцево-судинних ускладнень

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводилася впровадження
Спосіб діагностики антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією	95%	100%

8. Зauważення, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Зав. гематологічного відділення

Рудько Л. Я.

«Од» декември 2015 р.

Л. Рудько
Л. Рудько

Додаток А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Західноукраїнського
спеціалізованого дитячого медичного



А.В. Синюта

2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження «Спосіб діагностики антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією»
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра педіатрії, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, 76018, Шатинська Т. В.
3. Джерело інформації:
Шатинська Т. В. Діагностичні маркери антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією / Т. В. Шатинська // Журнал "Лікарська справа – Врачебное дело" – 2013. – № 4. – С. 20-25.
4. Впроваджено в практику гематологічного відділення Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру
5. Термін впровадження з 19.01.2015 року по 15.09.2015 року
6. Загальна кількість спостережень: 3 пацієнти
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: дозволяє провести ранню діагностику антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією шляхом оцінки варіабельності серцевого ритму, функціональної активності та систолічної функції міокарда, а також оцінки маркера серцевої недостатності, що попереджує розвиток серцово-судинних ускладнень

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводилася впровадження
Спосіб діагностики антрациклінової кардіоміопатії у дітей із гострою лейкемією	95%	100%

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Зав. гематологічного відділення
к.мед.н., Цимбалюк – Волошин І. П.

«Об» 2015 р.



Додаток А5

Перший проректор з наукової роботи
 ДВНЗ “Івано-Франківський національний
 медичний університет”
 д.б.н., проф. Григорій М. Ерстенюк
“14” січня 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Матеріали дисертаційного дослідження на тему: “Клінічні особливості, механізми розвитку антрациклінових кардіоміопатій у дітей із гострою лейкемією, їх профілактика та лікування” Шатинської Тетяни Василівни, інформаційного листа Укрмедпатентінформу про нововведення в системі охорони здоров’я № 386-2014 “Спосіб корекції доксорубіцинової кардіоміопатії у дітей із гострою лімфобластною лейкемією”, патентів на корисну модель № 12502 “Спосіб діагностики антрациклінових кардіоміопатій” та № 12503 “Спосіб лікування антрациклінових кардіоміопатій” використовуються у навчальному процесі на практичних та семінарських заняттях і лекційному матеріалі при викладанні педіатрії на IV, V, VI курсах.

Відповідальна за впровадження

Волосянко А. Б.
 д.мед.н., проф, завідувач кафедри
 педіатрії

“14” 01 2016