

**ОСОБЛИВОСТІ МОНІТОРИНГУ ЗМІН  
БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ МІОКАРДА ЯК ПРОЯВІВ  
РАННЬОЇ АНТРАЦИКЛІНОВОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ  
У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЛЕЙКЕМІЇ У ПОЄДНАННІ  
З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

**Т.В. Лиманець, Г.С. Маслова, І.М. Скрипник**

*ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава*

**Резюме.** У статті наведені результати власних спостережень пацієнтів із вперше встановленим діагнозом гострої лейкемії, які отримували специфічну терапію із включенням антрациклінових антибіотиків. Виявлено, що низькі кумулятивні дози антрациклінів 100-200 мг/м<sup>2</sup>, за даними добового ЕКГ-моніторингу, супроводжуються розвитком кардіотоксичних ефектів у 49% хворих без хронічних захворювань серцево-судинної системи і у 100% пацієнтів за наявності супутньої ішемічної хвороби серця, які характеризуються порушеннями біоелектричної активності міокарда у вигляді порушень ритму і провідності, а також формуванням безбольової ішемії міокарда із збереженням його систолічної функції у хворих групи ризику. Враховуючи відсутність типової клінічної симптоматики ранньої кардіотоксичності антрациклінів, пацієнти в динаміці поліхіміотерапії з метою своєчасної діагностики повинні підлягати проведенню добового ЕКГ-моніторингу.

**Ключові слова:** антрациклінові антибіотики, кардіотоксичність, гострі лейкемії, ішемічна хвороба серця, ЕКГ-моніторинг.

**ОСОБЕННОСТИ МОНИТОРИНГА ИЗМЕНЕНИЙ  
БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА КАК ПРОЯВЛЕНИЙ  
РАННЕЙ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ  
У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКЕМИЯМИ В СОЧЕТАНИИ  
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

**Т.В. Лыманец, А.С. Маслова, И.Н. Скрыпник**

*ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава*

**Резюме.** В статье приведены результаты собственных наблюдений пациентов с впервые установленным диагнозом острой лейкемии, получавших специфическую терапию с включением антрациклиновых антибиотиков. Обнаружено, что низкие кумулятивные дозы антрациклинов 100–200 мг/м<sup>2</sup>, по данным суточного ЭКГ-мониторинга, сопровождаются развитием кардиотоксического эффектов у 49% больных без хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы и у 100% пациентов при наличии сопутствующей ишемической болезни сердца, характеризующиеся

нарушениями биоэлектрической активности миокарда в виде нарушений ритма и проводимости, а также формированием безболевого ишемии миокарда с сохранением его систолической функции у больных группы риска. Учитывая отсутствие типичной клинической симптоматики ранней кардиотоксичности антрациклинов, пациенты в динамике полихимиотерапии с целью своевременной диагностики должны подлежать проведению суточного ЭКГ-мониторинга.

**Ключевые слова:** антрациклиновые антибиотики, кардиотоксичность, острые лейкомии, ишемическая болезнь сердца, ЭКГ-мониторинг.

### PECULIARITIES OF MONITORING THE CHANGES IN BIOELECTRIC ACTIVITY OF THE MYOCARDIUM AS MANIFESTATIONS OF EARLY ANTHRACYCLINE CARDIOTOXICITY IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA COMBINED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

T.V. Lymanets, G.S. Maslova, I.M. Skrypnyk

*Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava*

**Summary.** *The results of the own patients' observations with newly diagnosed acute leukemia treated with specific therapy with the inclusion of anthracycline antibiotics. It was found that low cumulative dose of anthracyclines 100-200 mg/m<sup>2</sup>, according to the ECG-monitoring continuously for 24 hours, accompanied by the cardiotoxic effects development in 49% of patients without chronic diseases of the cardiovascular system and in 100% of patients in the presence of concomitant ischemic heart disease, characterized by impaired myocardium bioelectric activity in the form of rhythm and conduction disorders, as well as the formation of silent myocardial ischemia in patients at risk group. Given the lack of typical clinical symptoms of early anthracycline cardiotoxicity, patients in the dynamics of chemotherapy with the aim of timely diagnosis should be conducted by the whole day ECG-monitoring.*

**Keywords:** *anthracycline antibiotics, cardiotoxicity, acute leukemia, ischemic heart disease, ECG-monitoring*

**Вступ.** Протягом останніх десятиліть розвиток онкогематології, розробка та впровадження в практику нових схем поліхіміотерапії (ПХТ) із включенням антрациклінових антибіотиків (АА) дозволили суттєвим чином змінити як ранні, так і віддалені результати лікування гострих лейкомій (ГЛ). Проте, однією із найважливіших проблем при лікуванні антрациклінами продовжує залишатись кардіотоксичність, від ступеню якої іноді залежить можливість проведення ПХТ із чітким дотриманням доз і режимів введення препаратів, що безумовно призводить до зниження відсотку досягнення клініко-гематологічної ремісії, погіршення показників тривалої безрецидивної виживаності пацієнтів. За даними масштабних рандомізованих досліджень [1, 6] на початку використання препаратів групи АА в онкологічній практиці летальність від антрацикліноіндукованої серцевої недостатності досягала 10–20% [10]. На теперішній

час значно покращились можливості діагностичного пошуку як гострих, так і хронічних ушкоджень міокарда на фоні призначення антрациклінів, які виявляють у 5–70% пацієнтів [2]. До того ж летальність за умов розвитку гострих антрациклін-індукованих уражень міокарда становить до 7%, а при формуванні застійної серцевої недостатності – до 27–60% [2, 8]. Таким чином, своєчасна діагностика кардіотоксичності АА має велике клінічне значення з точки зору профілактики розвитку хронічних уражень тканин серця у хворих онкогематологічного профілю після успішного завершення програмної ПХТ.

Ризик виникнення та ступінь вираженості антрациклін-індукованої кардіотоксичності чітко корелюють з кумулятивною дозою АА. Загальновищаною токсичною кумулятивною дозою антрациклінів вважають 550 мг/м<sup>2</sup> за доксорубіцином [1, 3]. Проте, за умов наявності факторів ризику, до яких належать захворювання серцево-судинної системи (ССС), кардіотоксичні ефекти можна діагностувати на фоні низьких кумулятивних доз АА 250–400 мг/м<sup>2</sup> за доксорубіцином [4, 9].

Основні складності своєчасної діагностики антрациклінових уражень міокарда полягають у тривалому періоді відсутності будь-якої клінічної симптоматики, коли спостерігаються прояви безбольової ішемії міокарда (ББІМ). Одночасно відсутність клінічних проявів зовсім не означає відсутність ушкодження кардіоміоцитів, що безумовно складає загрозу формування гострих кардіальних станів і може бути безпосередньою причиною загибелі хворого. До ранніх проявів антрациклінової кардіотоксичності, які можна виявити за допомогою стандартної ЕКГ, належать синусові аритмії, частіше синусова тахікардія, зниження вольтажу комплексу QRS, подовження інтервалу Q-T, неспецифічні зміни сегмента ST та зубця T [5, 7, 8]. Протягом року і більше після завершення ПХТ існує можливість формування хронічних антрациклін-індукованих уражень міокарда, які клінічно проявляються у вигляді дилатаційної кардіоміопатії, призводячи до розвитку клінічної картини застійної серцевої недостатності. Тривалий період відсутності клінічних проявів антрациклінової кардіотоксичності, який зумовлений, в першу чергу, компенсаторними можливостями міокарда, та варіабельність змін стандартної ЕКГ на фоні терапії АА сприяє несвоєчасній діагностиці і, відповідно, несвоєчасному лікуванню ранніх антрациклін-індукованих уражень міокарда. З цієї точки зору важливим є застосування добового моніторингу біоелектричної активності міокарда у хворих, які отримують ПХТ із включенням антрациклінів. З урахуванням факторів ризику виникнення кардіотоксичності при лікуванні ГЛ обов'язковим моментом слід вважати детальну оцінку ЕКГ-характеристик на фоні низьких кумулятивних доз АА у пацієнтів, які мають супутні захворювання ССС, в першу чергу, ІХС.

**Мета роботи** – оцінити характер змін біоелектричної активності міокарда на фоні низьких кумулятивних доз антрациклінів у хворих на ГЛ у поєднанні з ІХС за даними стандартного та добового електрокардіографічного дослідження.

**Матеріали і методи.** Обстежено 83 пацієнти з вперше виявленими ГЛ, які перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського з січня 2011 року по березень 2015 року, з них 19 хворих на гострі лімфобластні лейкомії (ГЛЛ) та 64 хворих на гострі мієлобластні лейкомії (ГМЛ). Вік пацієнтів склав 16–72 роки, із них чоловіки – 43(51,8%), жінки – 40(48,2%) осіб. Діагноз онкологічного захворювання кровотворної системи верифікований на підставі клінічних та лабораторних методів (гемограма, результати цитологічного, цитохімічного дослідження стернального пунктату). Діагноз ІХС був встановлений на підставі даних анамнезу: типової клініки больового синдрому, кардіосклеротичних ознак ураження серцевого м'язу при фізикальному обстеженні, даних ЕКГ та ЕхоКС, заключень кардіолога. Тривалість перебігу ІХС на момент госпіталізації з приводу ГЛ склала  $7,5 \pm 2,62$  роки. В структурі ІХС спостерігалось: стенокардія напруги стабільна функціональний клас (ФК) I, II, дифузний кардіосклероз.

До дослідження були включені хворі із вперше виявленим ГЛ за ECOG I-II, до схем ПХТ яких входили АА. При ГЛЛ пацієнти отримували специфічну терапію за протоколом Hoelzer. Хворим на ГМЛ призначали курси ПХТ за режимом «7+3» або «5+2» із включенням етопозиду за умов мієломоно- і монобластного варіанту ГЛ.

У порівняльному аспекті пацієнтам I та II груп оцінку стану проводили двічі: до початку специфічної терапії і при досягненні кумулятивної дози АА від 100 до 200 мг/м<sup>2</sup>. Проводили загальноклінічну оцінку скарг пацієнтів в динаміці двох курсів індукції ремісії. Виконували ЕКГ у спокої в 12-ти стандартних відведеннях зі швидкістю руху стрічки 50 мм/с за допомогою електрокардіографу дванадцятисканального «ЮКАРД-200». Проводилась динамічна оцінка ЕКГ-змін: виявлення порушень ритму, провідності, зниження вольтажу QRS, характеристика інтервалу Q-T, зміни сегменту ST та зубця T. Добовий ЕКГ-моніторинг проводили за допомогою ЕКГ-системи холтерівського моніторингу КардіоСенс К (ХАИ Медика, Україна, 2014), оцінювали загальні характеристики серцевого ритму, види порушень серцевого ритму, динаміку змін сегмента ST та інтервалу QT та параметри варіабельності серцевого ритму. Отримані результати були оброблені і оцінені за допомогою комп'ютерної програми для статистичного аналізу КардіоСенс К. Ехокардіоскопічне (ЕхоКС) дослідження проводили на апараті «LOGIQ 5-PRO».

З метою оцінки характеру добових електрокардіографічних змін міокарда на фоні низьких кумулятивних доз АА у хворих на ГЛ з урахуванням супутньої ІХС були розподілені на дві групи: I група (n=47) – хворі на ГЛ без супутньої ІХС, до складу ПХТ яких входили АА; II група (n=36) – хворі на ГЛ із супутньою ІХС, до складу ПХТ яких включені АА.

Контрольну групу склали 18 практично здорових осіб (10 чоловіків та 8 жінок, середній вік  $22,5 \pm 2,1$  років).

**Результати та обговорення.** При первинному обстеженні задишка при фізичному навантаженні турбувала 25 (53,19%) хворих I групи без захворювань ССС в анамнезі та 29 (80,5%) пацієнтів II групи із супутньою ІХС. Серцебиття, відчуття перебоїв в роботі серця відмічали 9 (19,1%) хворих I групи і 7 (41,6%) – II групи. Вищенаведені скарги і їх вираженість у маніфесті ГЛ, в першу чергу, можуть бути пов'язаними з інтоксикаційним, анемічним синдромами та їх тяжкістю, а також наявністю супутньої патології. Так, у обстежених хворих перед початком ПХТ концентрація гемоглобіну в сироватці крові склала в I групі  $96,1 \pm 9,03$  г/л та в II групі  $91,75 \pm 8,28$  г/л, що безумовно додатково потенціює навантаження на ССС унаслідок гіпоксії міокарда.

При проведенні стандартної ЕКГ перед початком специфічної терапії у 11 (24,4%) пацієнтів I групи відмічалось порушення ритму серця у вигляді синусової тахікардії. У 9 (25%) хворих II групи із супутньою ІХС зміни на ЕКГ характеризувались порушеннями ритму у вигляді синусової тахікардії і передсердної екстрасистоїї. У 7 (19,4%) пацієнтів II групи діагностовано зниження процесів реполяризації лівого шлуночка, у 17 (47,2%) – ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. За результатами добового ЕКГ-моніторингу, у пацієнтів I групи прояви тахікардії були зафіксовані у 25 (53,2%) хворих, поодинокі надшлуночкові екстрасистоли (НШЕ) у 19 (40,4%) хворих, що відповідали збільшенню фізичної активності пацієнтів. В II групі за наявності супутньої ІХС за допомогою добового ЕКГ-моніторингу, діагностовано періоди тахікардії у 26 (72,2%) хворих, епізоди поодинокі НШЕ та шлуночкової екстрасистоїї (ШЕ) – у 19 (52,7%) та 9 (25%) пацієнтів відповідно, а також короткотривалі періоди депресії сегмента ST, що розвивались за умов збільшення фізичного навантаження.

За даними ЕхоКС, у пацієнтів I і II груп на момент встановлення діагнозу онкогематологічного захворювання не виявлено ознак систолічної дисфункції, що характеризувалось рівнем фракції викиду в I групі ( $63,7 \pm 5,2\%$ ) і в II групі – ( $59,1 \pm 4,03\%$ ), тобто не відмічалось достовірної різниці між показниками ФВ хворих I і II груп та практично здорових ( $71,13 \pm 5,9\%$ ;  $p > 0,05$ ).

При повторній оцінці стану пацієнтів кумулятивна доза за доксорубіцином склала ( $174,07 \pm 22,13$  мг/м<sup>2</sup>) та ( $162,04 \pm 24,65$  мг/м<sup>2</sup>) у хворих I і II груп

відповідно ( $p > 0,05$ ). Підвищення кумулятивної дози доксорубіцину у пацієнтів I групи супроводжувалось короткочасною (протягом  $4,12 \pm 1,2$  дні) появою скарг на задишку при фізичному навантаженні, відчуттям серцебиття у 12 (25,5%) пацієнтів. При проведенні стандартної ЕКГ через одну добу після введення АА зафіксована наявність синусової тахікардії у 16 (34%) хворих, яка супроводжувалась зниженням процесів реполяризації у 9 (19,1%) пацієнтів та зниженням вольтажу комплексу QRS у 5 (10,6%) пацієнтів. Однак при проведенні добового ЕКГ-моніторингу, у 23 (49%) хворих без хронічних захворювань ССС при мінімальній фізичній активності на фоні періодів тахікардії виявлені епізоди поодинокі НШЕ. Показник ФВ у хворих I групи за даними ЕхоКС, склав  $59,41 \pm 4,5\%$  і статистично достовірно не відрізнявся від показника практично здорових осіб та даних обстеження пацієнтів цієї групи до початку ПХТ. Отже, у хворих на ГЛ I групи при накопиченні кумулятивної дози доксорубіцину  $100\text{--}200 \text{ мг/м}^2$  спостерігалась тенденція до зменшення інтенсивності та тривалості скарг з боку ССС, яке можна пояснити зменшенням проявів інтоксикаційного та анемічного синдромів за умов проведення адекватного специфічного та симптоматичного лікування. Проте, за даними стандартної та добової ЕКГ відмічалось збільшення порушень біоелектричної активності міокарда без клінічно значущих змін, що безумовно потребує ретельного моніторингу за хворими на фоні накопичення кумулятивної дози антрациклінів.

У хворих II групи із супутньою ІХС збільшення кумулятивної дози АА до діапазону  $100\text{--}200 \text{ мг/м}^2$  супроводжувалось зростанням інтенсивності скарг з боку ССС. Так, 26 (72,2%) пацієнтів скаржились на відчуття серцебиття та перебоїв у роботі серця, 19 (52,8%) – на задишку при фізичному навантаженні, 11 (30,5%) хворих – на неприємні відчуття та ниючий біль в ділянці серця. Тривалість симптомів склала  $7,12 \pm 0,92$  дня. За даними стандартного ЕКГ дослідження у 29 (80,5%) пацієнтів на фоні синусової тахікардії зафіксовані наступні зміни: блокада правої ніжки пучка Гіса у 2 (5,6%) хворих, блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса – у 2 (5,6%), атріовентрикулярна блокада I ступеня – у (5,6%), НШЕ – у 4 (11,1%), зниження вольтажу – у 7 (19,4%), зниження процесів реполяризації – у 8 (22,2%) пацієнтів. Одночасно, поряд із зростанням кумулятивної дози АА у даної категорії пацієнтів спостерігалось збільшення кількості пацієнтів, на ЕКГ яких зареєстровано діагностично значущу депресію сегмента ST у 13 (36,1%) хворих, подовження інтервалу Q-T – у 6 (16,6%), зміни зубця T – у 6 (16,7%) пацієнтів. Проте, за даними добового ЕКГ-моніторингу на фоні мінімальної фізичної активності хворих періоди тахікардії виявлені у всіх 36 пацієнтів із супутньою ІХС, що супроводжувались збільшенням кількості поодиноких НШЕ, виникненням епізодів парних, групових НШЕ у 24 (66,6%) хворих, епізодами поодиноких ШЕ у

19 (52%), а також збільшенням кількості періодів клінічно значущої депресії сегмента ST – у 29 (80,5%) і подовженням інтервалу Q-T – у 14 (38,8%) пацієнтів, тобто зафіксовано статистично значущо більшу чутливість добового ЕКГ-моніторингу, порівняно із стандартною ЕКГ спокою. За результатами ЕхоКС, не було відмічено статистично значущого зниження ФВ  $55,12 \pm 4,4\%$ , що свідчить про відсутність достовірних змін систолічної функції лівого шлуночка.

Таким чином, кумулятивна доза доксорубіцину  $100\text{--}200\text{ мг/м}^2$  у хворих на ГЛ призводить до погіршення клінічної симптоматики ІХС, зростання кількості та стійкості порушень біоелектричної активності міокарда, що можна розцінювати як прояв антрациклін-індукованої кардіотоксичності. За даними численних досліджень, подібні зміни у тканинах серця у пацієнтів без супутньої патології з боку ССС розвиваються за значно більшої кумулятивної дози  $550\text{ мг/м}^2$  за доксорубіцином. Отже, ІХС можна вважати важливим фактором ризику розвитку гострої кардіотоксичності при застосуванні низьких кумулятивних доз АА  $100\text{--}200\text{ мг/м}^2$  за доксорубіцином, що безумовно потребує підвищеної уваги з боку лікаря та розробки нових ефективних методів ранньої діагностики антрациклінових уражень міокарда, враховуючи відсутність типового больового синдрому ішемії міокарда.

### Висновки

1. Антрацикліни володіють вираженою кардіотоксичною дією, ризик розвитку якої залежить від кумулятивної дози препарату та наявності супутніх захворювань з боку ССС, в першу чергу ІХС.
2. Низькі кумулятивні дози АА до  $100\text{--}200\text{ мг/м}^2$  у хворих на ГЛ без хронічних захворювань ССС супроводжуються формуванням кардіотоксичних ефектів у вигляді порушень ритму – синусової тахікардії, НШЕ.
3. Низькі кумулятивні дози АА до  $100\text{--}200\text{ мг/м}^2$  у хворих на ГЛ із супутньою ІХС призводять до комплексу порушень біоелектричної активності міокарда у вигляді порушень ритму, провідності, а також розвитку ББМ.
4. Пацієнтам із ГЛ, які отримують ПХТ із включенням антрациклінів, необхідно проводити ЕКГ-моніторинг, який можна вважати більш чутливим і діагностично значущим порівняно із стандартною ЕКГ.

### Література

1. Ассоциация сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов. Кардиоваскулярные побочные эффекты противоопухолевых препаратов // Здоров'я України: Тематичний номер. – 2012. – № 1. – С. 40–43.
2. Калинкина Н.В. Взаимосвязь безболевого ишемии миокарда и вариабельности сердечного ритма у пациентов, получивших малые кумулятивные дозы антрациклинов / Н.В. Калинкина // Укр. тер. журнал. – 2006. – № 4. – С. 27–30.

3. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2007. – 1120 с.
4. Крячок І.А. Кардіотоксичність при проведенні хіміотерапевтичного лікування у пацієнтів похилого віку із неходжкінськими лімфомами / І.А. Крячок, І.Б. Титоренко //Клин. онкологія. – 2014. – №1. – С. 1–5.
5. Настанова з кардіології / За ред. члена-кореспондента АМН України проф. В.М. Коваленка. – К.: МОРІОН, 2009. – 1368 с.
6. Румянцев А.Г. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. Рук-во для врачей / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, Е.В. Самочатова // М.: «МЕДПРАКТИКА-М», – 2009. – 448 с.
7. Савченко В.Г. Лечение острых лейкозов (клинические исследования) / В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова // М. – «МЕДпресс-информ». – 2004. – 224 с.
8. Самура Б.Б. Сердечно-сосудистые осложнения химиотерапии онкогематологических заболеваний: современные подходы к профилактике и лечению / Б.Б. Самура // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 84–89.
9. Фандеев О.А. Клиническое значение кардиотоксичности антрациклинов: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению / О.А. Фандеев, С.С. Васечкин, М.Н. Алехин, С.В. Одинцов, В.Е. Каллистов, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2011. – № 7. – С. 40–46.
10. Carver J.R. Clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects / J.R. Carver, C.L. Shapiro, A. Ng et al. For the ASCO Cancer Survivorship Expert Panel. American Society of Clinical Oncology // J. Clin Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 3991–4008.

*Надійшла 29.07.2015 р.*

## **ДО ПИТАННЯ ПРО ОЧНІ ПРОЯВИ ТА ОЗНАКИ ГОСТРИХ ЛЕЙКОЗІВ**

**Якуб Новиків-Кшемінський, В.Г. Воногель**

*Центр реабілітаційної медицини NanoMedicalPlus, Смоленськ, Російська Федерація*

В роботах різних авторів відмічаються важливі риси змін очного дна у хворих таким важким захворюванням крові, як лейкози. Ці риси виглядають наступним чином.

При лейкозах виявляють порушення мікроциркуляції в судинах кон'юнктиви очного яблука. Воно проявляється в нерівномірності калібру і звивистості вен, утворення поодиноких аневризм. По мірі прогресування процесу відбувається звуження артеріол. У деяких хворих виявляють мікротромби вен кон'юнктиви. На пізніх стадіях хвороби майже у половини