

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

**ЛИМАНЕЦЬ Тетяна Володимирівна**

УДК: 616.155.392+616.12-005.4]-085.277

**ОСОБЛИВОСТІ АНТРАЦИКЛІНОВОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ У  
ХВОРИХ НА ГОСТРІ ГЕМОБЛАСТОЗИ ІЗ СУПУТНЬОЮ  
ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

14.01.02 - внутрішні хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Івано-Франківськ – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України, м. Полтава

**Науковий керівник:** Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор  
**Скрипник Ігор Миколайович,**  
Українська медична стоматологічна академія  
МОЗ України, проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, кафедра внутрішньої медицини №1, професор кафедри

**Офіційні опоненти:** Заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор  
**Долженко Марина Миколаївна,**  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра кардіології, завідувач кафедри

доктор медичних наук, професор  
**Крячок Ірина Анатоліївна,**  
Національний інститут раку МОЗ України, науково-дослідне відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування, завідувач відділення

Захист дисертації відбудеться «27» лютого 2019 р. об 11 год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01 у ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 7).

Автореферат розісланий «25» січня 2019 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01  
доктор медичних наук, професор

О.І. Дельцова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Сучасні схеми хіміотерапії (ХТ) дозволяють досягти значних результатів у лікуванні гострих лейкемій (ГЛ), захворюваність на які в Україні в 2017 році становила 2,63 на 100 тис. дорослого населення (Новак ВЛ, та співав., 2018), зумовлюючи збільшення відсотку досягнення клініко-гематологічних ремісій, покращення показників п'ятирічної безрецидивної виживаності пацієнтів (Görbuget N, et al., 2016; Saultz JN, et al., 2016).

Нагальною проблемою при проведенні ХТ ГЛ із включенням антрациклінових антибіотиків (АА), які входять до складу індукційних курсів, є розвиток небажаних побічних ефектів (Fey MF, et al., 2013; Крячок ІА, та співав., 2014; Hoelzer D, et al., 2016). Особливе місце серед них посідає кардіотоксичність АА, розвиток якої значно гальмує проведення ХТ у повних дозах, що суттєво знижує шанси хворих на виживаність (Curigliano G, et al., 2012; Suter TM, et al., 2013, Skrupnyk IM, et al., 2017). Частота розвитку антрациклінової кардіотоксичності (АК) у хворих онкогематологічного профілю коливається від 5 до 26% (Lipshultz SE, et al., 2013; Kai Xue, et al., 2016; Zamorano JL, et al., 2016). Серцево-судинні ускладнення знаходяться на третьому місці серед причин смертності онкологічних хворих, яким проводили ХТ із включенням АА (Carver JR, et al., 2007; Shankar SM, et al., 2008; Анохин ВН, и соавт., 2011).

Найбільшу питому вагу серед хворих на гемобластози, особливо на гостру мієлобластну лейкемію, складають люди похилого і старечого віку, серед яких у структурі супутньої патології провідне місце займають хвороби органів кровообігу, а саме, ішемічна хвороба серця (ІХС). За даними Центру медичної статистики МОЗ України (2017), поширеність ІХС склала 49531,5 на 100 тис. дорослого населення. Україна посідає перше місце в Європі за смертністю від серцево-судинних захворювань (ССЗ) (Долженко ММ, та співав., 2017; Коваленко ВМ, та співав., 2018). Ураховуючи потенціювання кардіотоксичного ефекту АА наявністю супутньої ІХС, ураження міокарда можуть розвиватися на фоні значно нижчих за загальноприйняті ( $550 \text{ мг/м}^2$ ) їхні кумулятивні дози (КД), що потребує підвищеної уваги з боку лікарів (Фандеев ОА, и соавт., 2011; Cardinale D, et al., 2013).

Складність ранньої діагностики АК полягає у відсутності специфічної клінічної симптоматики, частого розвитку безбольової ішемії міокарда (ББІМ), що в подальшому за відсутності адекватної корекції призводить до формування застійної серцевої недостатності (Абдрахманова АІ, и соавт., 2017). Таким чином, актуальності набуває питання своєчасної доклінічної діагностики ранньої АК упродовж проведення індукційних курсів ХТ на фоні низьких КД АА до  $200 \text{ мг/м}^2$ .

Найбільш імовірним ушкоджуючим фактором кардіотоксичності АА вважають активацію перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) за рахунок генерації антрациклінових метаболітів (семіхінонів) та утворення комплексу антрациклін-залізо з подальшою їхньою участю в окислювально-відновних реакціях (Fiuza, et al., 2012; Jungsuwadee P, et al., 2016). Ураховуючи, що ПОЛ

відіграє провідну роль у виникненні та прогресуванні ІХС, подальшого вивчення потребує характер прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу у хворих на ГЛ із супутньою ІХС.

Важливою патогенетичною ланкою антрациклінових уражень міокарда є порушення в системі оксиду азоту (NO), що призводить до формування ендотеліальної дисфункції (ЕД) (Zhu S-G, et al., 2011; Morbidelli L, et al., 2016). Залишається недостатньо вивченим вплив змін системи NO на характер і частоту розвитку ранньої АК у хворих із ГЛ та супутньою ІХС.

Незважаючи на наявність сучасних Європейських рекомендацій ESMO (2012) та ESC (2016) із діагностики та лікування серцево-судинних ускладнень терапії АА, не існує чітких позицій щодо профілактики розвитку антрациклін-індукованих уражень міокарда у хворих на ГЛ у поєднанні з ІХС, що потребує подальшого наукового пошуку з урахуванням патогенетичних механізмів формування синтропії. Розробка та впровадження в клінічну практику стандартів ранньої діагностики та профілактики АК дозволить зменшити частоту її розвитку та поліпшити якість життя (ЯЖ) хворих на ГЛ із супутньою ІХС.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії МОЗ України на тему: «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів» (№ держреєстрації 0115U001087). Здобувач є безпосереднім виконавцем вищезазначеної теми.

**Мета** – підвищити ефективність діагностики та профілактики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії на підставі вивчення провідних патогенетичних механізмів її розвитку в динаміці хіміотерапії, особливостей клінічної картини та функціональних змін міокарда з урахуванням супутньої ішемічної хвороби серця.

#### **Завдання дослідження:**

1. На підставі вивчення архівного матеріалу дослідити частоту і характер антрациклін-індукованих уражень міокарда у хворих із ГЛ у динаміці хіміотерапії з урахуванням супутньої ІХС.

2. Оцінити значення маркерів ранньої антрациклінової кардіотоксичності (особливостей клінічної картини, даних ЕКГ дослідження, добового моніторування ЕКГ, ехокардіографії (ЕхоКГ) та рівня тропоніну I) у хворих на ГЛ із супутньою ІХС на фоні низьких кумулятивних доз (100-200 мг/м<sup>2</sup>) АА.

3. Визначити роль дисбалансу процесів ПОЛ та антиоксидантного захисту (АОЗ) у потенціюванні кардіотоксичного впливу антрациклінів у хворих на ГЛ із супутньою ІХС на фоні низьких кумулятивних доз АА.

4. Вивчити роль ендотеліальної дисфункції в потенціюванні кардіотоксичного впливу антрациклінів у хворих на ГЛ із супутньою ІХС на фоні їхніх низьких кумулятивних доз.

5. Обґрунтувати превентивний ефект L-аргініну в профілактиці розвитку антрациклін-індукованих уражень міокарда у хворих на ГЛ із супутньою ІХС на фоні низьких кумулятивних доз АА.

6. Дослідити вплив L-аргініну на прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс у хворих на ГЛ із супутньою ІХС на фоні низьких кумулятивних доз АА.

7. Вивчити вплив L-аргініну на ендотеліальну дисфункцію у хворих на ГЛ із супутньою ІХС на фоні низьких кумулятивних доз АА.

8. Оцінити якість життя хворих на гострі лейкемії з супутньою ІХС під час індукційної ХТ із включенням АА.

*Об'єкт дослідження* – рання антрациклінова кардіотоксичність у хворих на гострі лейкемії із супутньою ІХС.

*Предмет дослідження* – механізми розвитку антрациклін-індукованої кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії з урахуванням супутньої ІХС, обґрунтування її медикаментозної профілактики L-аргініном.

**Методи дослідження:** аналіз архівного матеріалу, клінічні, антропометричні, біохімічні, інструментальні методи дослідження, оцінка якості життя за допомогою опитувальника SF-36, математико-статистичний аналіз.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше на підставі аналізу архівного матеріалу проведена оцінка частоти, характеру антрациклінових уражень міокарда на фоні низьких кумулятивних доз АА до 550 мг/м<sup>2</sup> за доксорубіцином у хворих на ГЛ, залежно від комбінації цитостатиків у складі ХТ та наявності супутньої ІХС. Доведено відсутність залежності ризику формування АК від комбінації протипухлинних препаратів у схемах лікування гострих лімфобластних та мієлобластних лейкемій за призначення низьких КД АА до 550 мг/м<sup>2</sup> за доксорубіцином. Показаний тісний зв'язок частоти уражень міокарда АА, залежно від наявності ІХС. Низькі КД АА призводять до виникнення кардіальних уражень у 100% хворих на ГЛ із супутньою ІХС у вигляді змін біоелектричної активності міокарда, а саме порушень ритму і провідності, збільшення ектопічної активності, безбольової депресії сегмента ST, зниження вольтажу зубців комплексу QRS.

Уперше у хворих на ГЛ із супутньою ІХС доведено, що найбільш чутливим методом ранньої доклінічної діагностики АК на фоні низьких КД АА від 100 до 200 мг/м<sup>2</sup> за доксорубіцином є добове моніторування ЕКГ, за допомогою якого можна своєчасно діагностувати ББІМ як один із основних проявів антрациклін-індукованого ураження кардіоміоцитів.

Знайшло подальшого розвитку вивчення ролі ПОЛ у формуванні АК у пацієнтів онкогематологічного профілю з урахуванням супутньої ІХС. Доведено, що наявність супутньої ІХС призводить до виснаження системи АОЗ, яке підсилюється поряд із підвищенням активності процесів ПОЛ на фоні накопичення КД АА, що можна вважати провідним патогенетичним механізмом антрациклін-індукованих уражень серця.

Подальший розвиток отримало дослідження ЕД при формуванні АК. Встановлено, що паралельно з активацією процесів ПОЛ відбувається

зростання активності сумарної NO-синтази (NOS) за одночасного зниження концентрації нітрит-аніонів, що свідчить про виснаження субстрату NO на фоні тривалого перебігу ІХС. Уперше доведено, що прогресуюче зниження концентрації кінцевих метаболітів NO в сироватці крові хворих на ГЛ із супутньою ІХС на фоні індукційних курсів ХТ є додатковим фактором уражень кардіоміоцитів під впливом АА.

Уперше розроблений спосіб профілактики розвитку ранньої АК у хворих на ГЛ із супутньою ІХС під час проведення курсів індукції ремісії, який включає використання L-аргініну як донатору NO в складі супровідної терапії та доведена ефективність його профілактичного призначення.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати мають теоретичне і практичне значення в галузях медицини: терапії, гематології, кардіології, сімейній медицині. Дослідження надало можливість удосконалити своєчасну діагностику антрациклін-індукованих уражень серця у хворих на ГЛ із супутньою ІХС. Визначені особливості біоелектричних змін активності міокарда в даній категорії пацієнтів, за даними стандартної ЕКГ та добового моніторингу ЕКГ, при досягненні малих КД АА від 100 до 200 мг/м<sup>2</sup> за доксорубіцином (ББІМ, подовження коригованого інтервалу QT, зниження вольтажу QRS). ЕКГ-зміни супроводжуються зниженням фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) понад 10% від початкового рівня, за даними ЕхоКГ, що свідчить про високу інформативність динаміки змін показника ФВЛШ із метою діагностики гострих уражень міокарда на фоні терапії АА.

Отримані результати дають можливість оптимізувати профілактику ранньої АК у пацієнтів з ГЛ із супутньою ІХС під час проведення індукційних курсів ХТ.

Матеріали дисертаційної роботи **впроваджені** у практику роботи гематологічних відділень Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В.Склясовського, Обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківськ, ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці, Дніпропетровської клінічної лікарні на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця».

Результати роботи використовуються в навчальному процесі кафедр внутрішньої медицини №1 ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», гематології і трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, внутрішньої медицини №2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», внутрішньої медицини №2 та медсестринства ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», внутрішньої медицини №3 Харківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Здобувачем особисто проведений патентно-інформаційний пошук, проаналізовані дані наукової літератури з проблеми,

що вивчається; самостійно проведено аналіз архівного матеріалу, клінічне обстеження пацієнтів, розроблені і впроваджені сучасні методи діагностики та профілактики АК у хворих на ГЛ із супутньою ІХС та оцінена їхня ефективність. У роботах, опублікованих у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає в проведенні літературного пошуку, виконанні клінічних досліджень, аналізі результатів. Здобувачем самостійно проведено аналіз одержаних результатів, їхня систематизація, математико-статистична обробка. Мета, завдання, висновки та практичні рекомендації сформульовані разом із науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях «Актуальні питання клінічної медицини» (Полтава, 2012), «Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання» (Харків, 2013), «Медична наука та клінічна практика – 2016» (Харків, 2016), «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2016), «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань. Погляд у майбутнє» (Харків, 2017), «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність» (Харків, 2017), «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодні і майбутнє» (Харків, 2017), VI (68) міжнародному науково-практичному конгресі студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (Київ, 2014), XX міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2016), 42-му конгресі Європейського товариства медичних онкологів (ESMO) (Мадрид, 2017).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 22 наукові праці, у тому числі 7 статей: 5 – у фахових наукових виданнях України; 1 – у закордонному виданні, 1 – у вітчизняному виданні, що входить до наукометричної бази даних «Scopus»; 15 тез у матеріалах конгресів та конференцій, 1 робота надрукована без співавторів. Отримано 2 патенти України на корисну модель, видано 2 інформаційні листи.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 132 сторінках основного тексту і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 338 найменувань, із них 140 кирилицею, 198 латиницею. Робота ілюстрована 11 таблицями, 10 рисунками, 2 клінічними випадками. Дисертація містить додатки.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Проведено ретроспективний аналіз 542 історії хвороб 88 хворих на ГЛ, що знаходились на лікуванні в гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського протягом 2006 – 2010 років. Серед них 26 (29,5%) хворих на гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ), 62 (70,5%) хворих на гостру мієлобластну лейкемію (ГМЛ). Вік пацієнтів склав 17–76 років,

співвідношення чоловіків і жінок – 41/47 осіб. До всіх схем ХТ входив АА – доксорубіцин. Із метою порівняльної оцінки кардіотоксичності різних схем лікування ГЛ проведений розподіл хворих на групи: I група (n=26) – хворі на ГЛЛ; II група (n=62) – хворі на ГМЛ. Середній вік пацієнтів I групи склав (36,88±13,19) років і II групи – (47,66±14,89) років. Супутню ІХС виявлено в 3 (11,5%) пацієнтів I групи та у 18 (29%) – II групи. Кумулятивна доза АА у хворих I групи склала (315,73±39,66) мг/м<sup>2</sup>, II групи – (270,66±23,87) мг/м<sup>2</sup>.

Обстежено 147 пацієнтів із уперше виявленими ГЛ, із них 36 (24,5%) хворих на ГЛЛ та 111 (75,5%) хворих на ГМЛ, за ECOG I-II, за індексом Карновського 60-80%. Підваріанти ГЛ визначали за критеріями FAB-класифікації.

Спостереження тривало протягом двох курсів індукції ремісії з оцінкою стану пацієнтів, згідно стандартів curaції онкогематологічних хворих із діагнозами ГЛ. Усі хворі на ГЛ отримували цитостатичну терапію з включенням АА: при ГЛЛ – за протоколом Hoelzer або VFM, при ГМЛ – курси індукції ремісії згідно режимів «7+3» або «5+2».

У залежності від наявності супутньої ІХС, хворі розподілялись на дві групи: I група (n=81) – хворі на ГЛ без супутніх ССЗ; II група (n=66) – хворі на ГЛ із супутньою ІХС. Вік пацієнтів I групи склав (46,8±11,14) років, із них – 38 (46,9%) чоловіків, 43 (53,1%) жінки. Вік пацієнтів II групи склав (62,6±7,45) років, із них 34 (51,5%) чоловіків, 32 (48,5%) жінки.

Діагноз ІХС був встановлений за даними амбулаторних карток пацієнтів. Тривалість перебігу ІХС на момент госпіталізації з приводу ГЛ склала від 3 до 15 років. Усі пацієнти з ІХС були консультовані кардіологом до початку цитостатичної терапії. У структурі ІХС були наявні: стенокардія напруги стабільна функціональний клас I у 10 (15,1%) хворих, стенокардія напруги стабільна функціональний клас II – 4 (6%), дифузний кардіосклероз – 50 (75,7%) та післяінфарктний кардіосклероз – 10 (15,1%) пацієнтів. Із приводу даної патології хворі отримували інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, β-адреноблокатори, ацетилсаліцилову кислоту, статини.

Залежно від проведеної профілактики антрациклін-індукованого ураження міокарда, хворі обох груп були розподілені на дві підгрупи:

IA (n=47)–хворі на ГЛ без супутніх ССЗ, що отримували ХТ без профілактики кардіотоксичної дії АА;

IB (n=34)–хворі на ГЛ без супутніх ССЗ, які отримували ХТ і профілактику АК L-аргініном;

IIA (n=36)–хворі на ГЛ із супутньою ІХС, що отримували ХТ без профілактики кардіотоксичної дії АА;

IIB (n=30)–хворі на ГЛ із супутньою ІХС, які отримували ХТ і профілактику АК L-аргініном.

L-аргініну гідрохлорид 4,2% 100 мл хворим IB і IIB підгруп вводили внутрішньовенно крапельно за 1 добу до початку та в дні введення АА з подальшим пероральним прийомом L-аргініну аспартату впродовж місяця.

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



Дослідження схвалене локальною етичною комісією та всі пацієнти надали добровільну письмову згоду для участі в ньому.

Оцінку стану хворих проводили двічі: до початку ХТ та після курсів індукції ремісії при досягненні клініко-гематологічної ремісії на фоні низьких КД АА від 100 до 200 мг/м<sup>2</sup>. Хворим проводили повне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження, загальноклінічну оцінку скарг пацієнтів у динаміці двох курсів індукції ремісії. Загальний стан хворих оцінювався за шкалою ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) та індексом Карновського.

Стан процесів ПОЛ досліджували за концентрацією реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактантів) (Стальная ИД, 1977), АОЗ – за активністю супероксиддисмутази (СОД) (Кайдашев ІІ, 2003). Визначали стабільні метаболіти NO – концентрацію нітрит-аніонів [NO<sub>2</sub>]<sup>-</sup> у сироватці крові та активність сумарної NOS (Hevel JM, 1991).

Селективне визначення тропоніну I у сироватці крові хворих проводили за допомогою імунохроматографічного аналізу з візуальною оцінкою результатів (СІТО TEST Troponin I, Україна).

Електрокардіографічне (ЕКГ) дослідження проводили у спокої в 12 стандартних відведеннях зі швидкістю руху стрічки 50 мм/с за допомогою електрокардіографу комп'ютерного «CARDIOTEST» (ХАІ Медика, Україна, 2014). ЕхоКГ виконували на апараті «USEOH60» (Samsung Medison Co., Ltd, Німеччина, 2011). Оцінювали показники систолічної функції серця в динаміці. Кардіотоксичною дією АА вважали зниження ФВЛШ нижче 50% або більше ніж на 10% від початкового рівня.

Холтерівське моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ) проводили за допомогою системи добового ЕКГ-моніторингу «КардіоСенс К» (ХАІ Медика, Україна, 2014), оцінюючи загальні характеристики та види порушень серцевого ритму, динаміку змін сегмента ST та інтервалу QT. Коригований інтервал QT розраховували за формулою Базета:  $QT_c = QT / \sqrt{RR}$ . Подовження інтервалу QT діагностували у випадку, якщо тривалість QT<sub>c</sub> перевищувала 450 мс, що згідно даних СТСАЕ 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) критеріїв оцінки ступеня тяжкості найбільш частих небажаних явищ, є ознакою кардіотоксичної побічної дії ХТ. Вольтаж комплексу QRS вивчали в динаміці, його зниження більше, ніж на 1,0 mV від початкового рівня вважали клінічно значущим. ББІМ оцінювали на підставі змін сегмента ST, критерієм її розвитку вважали перехідну горизонтальну та косонизхідну депресію сегмента ST на 1 мм та більше за відсутності типового больового синдрому. Отримані результати оброблені й оцінені за допомогою програми для статистичного аналізу «КардіоСенс К».

ЯЖ хворих на ГЛ оцінювали за опитувальником SF-36. Анкетування проводили до початку лікування та при повторному обстеженні пацієнтів після двох індукційних курсів ХТ. Оцінка та статистична обробка результатів опитувальника SF-36 проводилась за допомогою комп'ютерної програми QualityMetric's Scoring Software 4.5.

Отримані дані біохімічних, інструментальних методів дослідження обробляли методом варіаційної статистики: визначали середнє значення для кожного варіаційного ряду (M), середньоквадратичне відхилення (m). Для порівняння досліджуваних показників використовували параметричні методи, парний і непарний t-критерій Стюдента, кореляційний аналіз проводився за Пірсоном. Для оцінки непараметричних результатів досліджень застосовували критерій узгодженості Пірсона («хі-квадрат» Пірсона). Для оцінки відносного ризику використовувався розрахунок відношення шансів (OR) і його 95% довірчий інтервал. Статистична обробка даних проводилась за допомогою персонального комп'ютера з використанням програм Microsoft Office Excel – 2010 (США), Statistica 6.0 (Stat Soft). Статистично значущими розцінювались результати при значенні  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження.** Проведений нами ретроспективний аналіз даних архівного матеріалу показав, що прояви АК у хворих на ГЛ реєструються при досягненні КД АА до  $300 \text{ мг/м}^2$ . Так, у 21 (100%) хворих із супутньою ІХС, проти 11 (47,8%) хворих на ГЛЛ та 19 (43,2%) – на ГМЛ без ССЗ мали місце прояви АК у вигляді синусової тахікардії, появи надшлуночкових екстрасистол (НШЕ), зниження вольтажу зубців комплексу QRS, подовження інтервалу QTc, порушення провідності, розвитку безбольової депресії сегмента ST на фоні середніх КД АА. Нами відмічено, що для антрациклінових уражень міокарда не характерна специфічна клінічна симптоматика, адже в більшості випадків порушення біоелектричної активності серця не супроводжувались типовим больовим синдромом, а реєструвався розвиток ББМ. Отримані результати узгоджуються з даними численних досліджень (Калинкина НВ, 2006; Ватутин НТ, и соавт., 2007; Fiuza M, 2012; Zamorano JL, et al., 2016). Таким чином, нами підтверджено, що основними факторами ризику АК є супутня кардіальна патологія, зокрема ІХС, та накопичена КД АА, а частота розвитку АК не залежить від варіанту ГЛ та складу цитостатичних комплексів.

У пацієнтів ІА підгрупи без ССЗ та ІА підгрупи з супутньою ІХС, яким у динаміці курсів індукції ремісії не проводилась профілактика АК, виявлено, що в дебюті ГЛ у клінічній картині домінуючими були прояви анемічного та інтоксикаційного синдромів, які зумовлюють тяжкість стану пацієнтів та значно потенціюють скарги з боку серцево-судинної системи, особливо у хворих із супутньою ІХС.

При первинній оцінці змін біоелектричної активності міокарда, за даними стандартної ЕКГ та ХМ ЕКГ, найчастіше виявлялись поодинокі НШЕ на фоні синусової тахікардії у хворих обох підгруп, незалежно від наявності супутньої ІХС. Безбольову депресію сегмента ST зареєстровано в 1 (2,8%) пацієнта, за даними стандартної ЕКГ, та у 8 (22,2%), за даними ХМ ЕКГ, у хворих ІА підгрупи.

Кардіальні тропоніни I у сироватці крові всіх пацієнтів обох підгруп до початку цитостатичної терапії були негативні, а саме  $< 0,5 \text{ нг/мл}$ .

Встановлено збільшення вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові хворих на ГЛ в 1,6 раза ( $13,1 \pm 1,42$ ), проти ( $8,21 \pm 0,76$ ) мкмоль/л;  $p < 0,01$ , а у

хворих на ГЛ із супутньою ІХС – у 2,1 раза ( $17,1 \pm 1,57$ ), проти ( $8,21 \pm 0,76$ ) мкмоль/л;  $p < 0,05$  у ПЗ, що свідчить про активацію процесів ПОЛ у дебюті ГЛ.

На фоні загальносистемної активації процесів ПОЛ у пацієнтів у дебюті ГЛ зафіксовано пригнічення активності ферменту клітинного захисту СОД у сироватці крові хворих ІА підгрупи в 2,1 раза ( $0,41 \pm 0,028$ ), ІА підгрупи – у 2,6 раза ( $0,34 \pm 0,021$ ), порівняно з показниками ПЗ ( $0,87 \pm 0,045$ ) УО/мл;  $p < 0,05$ . У хворих із супутньою ІХС це набуває критичного значення, створюючи передумови розвитку АК.

Одночасно з активацією оксидативного стресу підвищилась активність сумарної NOS у 3,9 раза ( $2,4 \pm 0,11$ ), проти ( $0,61 \pm 0,08$ ) мкмоль/л $\times$ хв;  $p < 0,001$  у хворих без супутніх ССЗ. У пацієнтів ІА підгрупи з супутньою ІХС мала місце ЕД, що характеризувалась підвищенням активності сумарної NOS у 3,8 раза ( $2,3 \pm 0,14$ ), проти ( $0,61 \pm 0,08$ ) мкмоль/л $\times$ хв;  $p < 0,001$ , у порівнянні з нормою за одночасного зниження концентрації  $[\text{NO}_2]^-$  у сироватці крові в 1,5 раза ( $1,8 \pm 0,21$ ), проти ( $3,2 \pm 0,38$ ) мкмоль/л;  $p < 0,05$  відносно нормальних значень, що свідчить про виснаження субстрату NO в умовах хронічного оксидативного стресу на фоні тривалого перебігу ІХС. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між підвищенням активності сумарної NOS та зниженням концентрації  $[\text{NO}_2]^-$  ( $r = -0,534$ ;  $p < 0,05$ ).

Повторна оцінка стану пацієнтів проводилась після закінчення курсів індукції ремісії за умов досягнення клініко-гематологічної ремісії. У хворих обох груп КД АА за доксорубіцином склала від 100 до 200 мг/м<sup>2</sup>, а саме, ( $174,07 \pm 22,13$ ) мг/м<sup>2</sup> у хворих ІА підгрупи та ( $162,04 \pm 24,65$ ) мг/м<sup>2</sup> – ІА підгрупи. Загальний стан хворих дещо покращився: зменшились прояви анемічного та інтоксикаційного синдромів, нормалізувались показники гемограм. Проте у хворих на ГЛ із супутньою ІХС інтенсивність та тривалість кардіальних скарг посилилась: 26 (72,2%) пацієнтів скаржились на відчуття серцебиття та перебоїв у роботі серця, 19 (52,8%) – на задишку при незначному фізичному навантаженні, 11 (30,5%) – на неприємні відчуття та ниючий біль у ділянці серця, що можна пояснити кардіотоксичною дією АА.

При повторному проведенні ЕКГ у хворих ІА підгрупи була зафіксована наявність синусової тахікардії у 16 (34%) хворих, яка супроводжувалась зниженням процесів реполяризації в 9 (19,1%), зниженням вольтажу комплексу QRS – у 5 (10,6%), подовженням інтервалу QTc понад 450 мс – у 3 (6,4%) пацієнтів. Однак при проведенні ХМ ЕКГ у 32 (68,1%) хворих без супутніх ССЗ при мінімальній фізичній активності спостерігалась синусова тахікардія, на фоні якої в 23 (49%) пацієнтів виявлені епізоди поодинокі НШЕ та в 1 (2,1%) – поодинока шлуночкова екстрасистолія (ШЕ), зниження вольтажу комплексу QRS – у 8 (17%), подовження інтервалу QTc – у 7 (14,9%) пацієнтів. ББІМ та достовірних змін біоелектричної активності міокарда в динаміці лікування не спостерігалось у жодного хворого ІА підгрупи. Зареєстровані ЕКГ-зміни в пацієнтів без супутніх ССЗ, що отримали низькі КД АА у складі індукційних курсів ХТ без проведення профілактики АК, а саме, синусова тахікардія та зниження вольтажу комплексу QRS, узгоджуються з даними JM Horacek et al. (2009).

За даними ЕКГ-дослідження, встановлено зростання частоти синусової тахікардії в пацієнтів групи високого кардіологічного ризику, у порівнянні як із показником до лікування 29 (80,5%), проти 9 (25%);  $p < 0,001$ , так і з даними пацієнтів ІА підгрупи після досягнення низьких КД АА 29 (80,5%), проти 16 (34%) хворих;  $p < 0,001$ . Крім того, спостерігалось збільшення кількості пацієнтів, на ЕКГ яких мали місце зміни, що відображають кардіотоксичні прояви ХТ, за даними STCAE 4.03. У 6 (16,6%) пацієнтів зафіксовано подовження інтервалу QTc більше 450 мс, у 7 (19,4%) – зниження вольтажу комплексу QRS, а у 13 (36,1%) хворих – депресію сегмента ST.

Значно чутливішим за ЕКГ-дослідження виявилось ХМ ЕКГ, що співпадає з даними інших дослідників (Макаров ЛМ, 2003; Ватутин НТ, и соавт., 2007; Talib SH, 2005). У 36 (100%) пацієнтів із супутньою ІХС, проти 32 (68,1%);  $p < 0,001$  у хворих без супутньої ІХС, за допомогою ХМ ЕКГ після проведення курсів індукції ремісії на фоні мінімальної фізичної активності зафіксовано вірогідне зростання частоти періодів тахікардії, що супроводжувались збільшенням кількості поодиноких ШЕ у 19 (52%) хворих, проти 1 (2,1%);  $p < 0,05$ , у порівнянні з даними ІА підгрупи без супутніх ССЗ. Крім того, використання ХМ ЕКГ дало змогу встановити збільшення кількості періодів ББІМ у 29 (80,5%), проти 8 (22,2%) пацієнтів;  $p < 0,001$  відносно показників до лікування. Нами виявлено подовження інтервалу QTc у 14 (38,8%) пацієнтів ІА підгрупи проти 7 (14,9%);  $p < 0,05$  пацієнтів без ІХС. Таким чином, наявність ІХС є фактором ризику розвитку АК, проявами якої є подовження інтервалу QTc (OR=3,636; 95% CI=1,278-10,349;  $p < 0,05$ ) і зниження вольтажу QRS (OR=3,482; 95% CI=1,270-9,549;  $p < 0,05$ ).

За результатами ЕхоКГ, у хворих ІА підгрупи зросла частота випадків зниження ФВЛШ більше, ніж на 10% від початкового рівня ( $p < 0,001$ ), що зареєстровано в 13 (36%) пацієнтів. Виявлені нами зміни за допомогою ЕхоКГ узгоджуються з результатами досліджень Sawaya H, et al. (2012); Thakur A, et al. (2014).

Під час індукційної ХТ у пацієнтів ІА підгрупи рівень ТБК-реактивних збільшився в 1,4 раза ( $17,9 \pm 1,09$ ), проти ( $13,1 \pm 1,42$ ) мкмоль/л;  $p < 0,02$  до лікування. Одночасно після лікування відмічалась тенденція до зростання в сироватці крові активності СОД, у порівнянні з показниками до ХТ із збереженням статистичної різниці ( $0,46 \pm 0,031$ ), проти ( $0,87 \pm 0,045$ ) УО/мл;  $p < 0,05$ , у порівнянні з показниками ПЗ. Після курсів індукції ремісії у хворих із супутньою ІХС підвищувався вміст ТБК-реактивних в 1,3 раза ( $22,8 \pm 1,98$ ) проти ( $17,1 \pm 1,57$ ) мкмоль/л;  $p < 0,05$  відносно їхнього рівня до лікування за одночасного зниження активності СОД у 3 рази ( $0,29 \pm 0,019$ ), проти ( $0,87 \pm 0,045$ ) УО/мл;  $p < 0,001$  у сироватці крові, порівняно з ПЗ. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між підвищенням вмісту ТБК-реактивних та зниженням активності СОД ( $r = -0,409$ ;  $p < 0,05$ ) у хворих ІА підгрупи після індукційної ХТ.

У хворих ІА підгрупи без супутніх ССЗ у динаміці ХТ із включенням АА зберігалась стабільно висока активність сумарної NOS, яка супроводжувалась зниженням рівня  $[\text{NO}_2]^-$  в 1,45 раза ( $2,2 \pm 0,26$ ), проти ( $3,2 \pm 0,38$ ) мкмоль/л;

$p < 0,05$ . у порівнянні з ПЗ. Ґрунтуючись на даних експериментального дослідження D Weinstein et al. (2000), можна вважати, що ушкоджуюча дія на ендотелій зумовлена саме індуцибельною ізоформою NOS.

У хворих ПА підгрупи за наявності супутньої ІХС спостерігалось зниження концентрації  $[\text{NO}_2]^-$  у сироватці крові пацієнтів в 1,8 раза ( $1,8 \pm 0,21$ ), проти ( $3,2 \pm 0,38$ ) мкмоль/л;  $p < 0,01$ , порівняно з нормою. Отже нами доведено, що провідним чинником розвитку АК є дисбаланс між генерацією вільних радикалів та рівнем їхньої інактивації в кардіоміоцитах на фоні прогресуючої ЕД.

**Профілактика кардіотоксичних ускладнень антрациклінівмісної ХТ з урахуванням патогенетичних механізмів її розвитку у хворих на ГЛ із супутньою ІХС.** Нами вперше запропоновано використання препарату умовно незамінної амінокислоти L-аргініну з метою профілактики ранньої АК у хворих на ГЛ із супутньою ІХС, ураховуючи її широке ефективне застосування в лікуванні багатьох ССЗ, що супроводжуються розвитком ЕД, яка значно поглиблюється при застосуванні АА.

Хворі ІБ підгрупи без супутніх ССЗ та ІБ підгрупи з супутньою ІХС під час індукційних курсів ХТ отримували профілактику АК L-аргініном. КД АА у хворих ІБ підгрупи склала ( $179,2 \pm 19,24$ ) мг/м<sup>2</sup>, а у хворих ІБ – ( $166,49 \pm 27,34$ ) мг/м<sup>2</sup>.

За допомогою інструментальних методів дослідження доведено високу ефективність L-аргініну в профілактиці розвитку АК. ХМ ЕКГ, яке проведене хворим групи високого кардіологічного ризику в динаміці індукційної ХТ, показало зменшення частоти змін біоелектричної активності міокарда, порівняно з пацієнтами ПА підгрупи, які не отримували L-аргініну, синусової тахікардії на 33,3% (20 (66,7%)), проти (36 (100%)) пацієнтів;  $p < 0,05$ , НШЕ – на 30% (11 (36,7%)), проти (24 (66,7%)) хворих;  $p < 0,05$ , ШЕ – на 25,3% (8 (26,7%)), проти (19 (52%));  $p < 0,05$ .

Призначення L-аргініну хворим на ГЛ за супутньої ІХС дозволило зменшити частоту реєстрації ББІМ, за даними ХМ ЕКГ, на 40,5% (12 (40%)), проти 29 (80,5%) пацієнтів;  $p < 0,05$ , у порівнянні з підгрупою хворих без профілактики АК; подовження інтервалу QTc – на 28,8% (3 (10%)), проти 14 (38,8%) хворих;  $p < 0,05$ . Відсутність профілактики L-аргініном у хворих на ГЛ із супутньою ІХС виявилась фактором ризику розвитку АК: ББІМ (OR=6,214; 95% CI=2,064-18,710;  $p < 0,05$ ), подовження інтервалу QTc (OR=5,727; 95% CI=1,458-22,497;  $p < 0,05$ ).

За даними ЕхоКГ, у пацієнтів ІБ підгрупи після двох курсів індукції ремісії ГЛ зниження ФВЛШ більше, ніж на 10% від початкового рівня спостерігалось на 22,7% рідше за частоту виявлення вказаних змін у ПА підгрупі (4 (13,3%)), проти (13 (36%)) пацієнтів;  $p < 0,05$ . Згідно критеріїв СТАЕ 4.03, зниження ФВЛШ є проявом АК і підтверджує високий ризик її розвитку за відсутності профілактики під час індукційних курсів ХТ (OR=3,674; 95% CI=1,049-12,865;  $p < 0,05$ ). Проявів систолічної дисфункції у хворих на ГЛ із супутньою ІХС за умов проведення профілактики АК L-аргініном зафіксовано не було.

Рівень тропоніну I був вище 0,5 нг/мл лише в 1 (3,3%) хворого ПБ групи за умов профілактичного введення L-аргініну, що у 5,9 раза рідше ( $p < 0,05$ ), ніж у ПА підгрупі хворих із супутньою ІХС, яким не призначався L-аргінін.

Під час проведення ХТ із призначенням L-аргініну відмічалось підвищення активності СОД у сироватці крові хворих в 1,4 раза ( $0,46 \pm 0,025$ ) проти ( $0,33 \pm 0,024$ ) мкмоль/л;  $p < 0,001$  до лікування. На фоні профілактичного введення L-аргініну у хворих ПБ підгрупи рівень ТБК-реактантів був в 1,5 раза нижчим ( $15,6 \pm 1,34$ ), проти ( $22,8 \pm 1,98$ ) мкмоль/л;  $p < 0,05$  у пацієнтів ПА підгрупи. Одночасно активність СОД у сироватці крові пацієнтів ПБ підгрупи перевищувала в 1,6 раза ( $0,46 \pm 0,025$ ) УО/мл даний показник у хворих ПА підгрупи ( $0,29 \pm 0,019$ );  $p < 0,05$ .

У хворих ПБ підгрупи з супутньою ІХС за профілактики АК активність сумарної NOS знизилась в 1,8 раза ( $1,2 \pm 0,11$ ), проти показника до лікування ( $2,1 \pm 0,14$ ) мкмоль/л $\times$ хв;  $p < 0,001$  та в 1,6 раза ( $1,2 \pm 0,11$ ), проти у хворих ПА підгрупи ( $1,97 \pm 0,13$ ) мкмоль/л $\times$ хв;  $p < 0,05$ . Таким чином, L-аргінін, який є донатором NO, за наявної ЕД у хворих високого кардіологічного ризику відтворює позитивний терапевтичний ефект, зменшуючи прояви АК. Отримані нами дані узгоджуються з дослідженнями щодо ефективності використання L-аргініну в умовах оксидативного стресу та ЕД (Pagliaro P, et al., 2003; Soultati A, et al., 2012; Wojcik T, et al., 2015; Morbidelli L, et al., 2016), що доводить адекватний вибір препарату для профілактики токсичних уражень міокарда при лікуванні АА.

Вивчення ЯЖ за опитувальником SF-36 у хворих на ГЛ у дебюті захворювання та після завершення індукційної ХТ і досягнення ремісії дозволило встановити, що ГЛ значно погіршує ЯЖ пацієнтів і при досягненні ремісії покращується загальний стан пацієнтів та клініко-лабораторні дані, проте, показники ЯЖ при цьому, поліпшуючись, залишаються достовірно нижчими за нормальні значення. Отримані результати узгоджуються з даними (Третяк НМ, та співав., 2012; Горяїнова НВ, та співав., 2015) щодо ЯЖ хворих на ГЛ.

За умов проведення профілактики АК у хворих із супутньою ІХС спостерігалось покращення в категоріях інтенсивності болю в 1,2 раза ( $44,7 \pm 1,04$ ), проти ( $38,6 \pm 1,45$ );  $p < 0,05$ , ролі фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності в 1,2 раза ( $41,7 \pm 2,84$ ), проти ( $34,2 \pm 1,26$ );  $p < 0,05$ , життєвої активності у 1,4 раза ( $42,1 \pm 2,25$ ), проти ( $30,6 \pm 2,55$ );  $p < 0,05$ , ролі емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності в 1,3 раза ( $40,9 \pm 3,07$ ), проти ( $31,5 \pm 2,99$ );  $p < 0,05$ , узагальнюючого психологічного компоненту здоров'я в 1,4 раза ( $37,6 \pm 3,46$ ), проти ( $27,6 \pm 3,04$ );  $p < 0,05$ .

Мінімальні значення всіх шкал опитувальника SF-36 після ХТ були характерні для пацієнтів ПА підгрупи з супутньою ІХС, які не отримували профілактики АК L-аргініном. Отже наявність супутньої ІХС та високий ризик розвитку АК значно впливають на показники ЯЖ хворих на ГЛ у динаміці індукційних курсів ХТ.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, яке виявляється в розробці ефективного методу профілактики антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії на підставі вивчення провідних патогенетичних механізмів її розвитку в динаміці хіміотерапії, особливостей клінічної картини та функціональних змін міокарда з урахуванням супутньої ішемічної хвороби серця.

1. За даними архівного матеріалу, антрациклін-індуковані ураження міокарда зареєстровані в 21 (100%) пацієнта на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця, проти 11 (47,8%) хворих на гострі лімфобластні та 19 (43,2%) – на гострі мієлобластні лейкемії, без супутніх серцево-судинних захворювань, що розвивались на фоні нижчих від загальноновизнаної кардіотоксичної дози антрациклінових антибіотиків (550 мг/м<sup>2</sup> за доксорубіцином) і характеризувались виникненням синусової тахікардії, зниженням вольтажу комплексу QRS та безбольовою ішемією міокарда.

2. Ознаки ранньої антрациклінової кардіотоксичності у вигляді клінічно значущої безбольової депресії сегмента ST у групі високого кардіологічного ризику виявлено в 29 (80,5%) хворих, за даними Холтерівського моніторингу ЕКГ, і в 13 (36,1%), за даними стандартної ЕКГ, що лише в 7 (19,4%) пацієнтів супроводжувались позитивним тропоніновим I тестом.

3. У хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця до проведення хіміотерапії спостерігався прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс, який характеризувався підвищенням вмісту ТБК-реактивних у 2,1 рази ( $17,1 \pm 1,57$ ), проти ( $8,21 \pm 0,76$ ) мкмоль/л;  $p < 0,05$  за одночасного зниження активності супероксиддисмутази – у 2,6 рази ( $0,34 \pm 0,021$ ), проти ( $0,87 \pm 0,045$ ) УО/мл;  $p < 0,05$ , порівняно з показниками практично здорових осіб, який посилювався на фоні низьких кумулятивних доз антрациклінових антибіотиків у вигляді зростання вмісту ТБК-реактивних в 1,3 рази ( $22,8 \pm 1,98$ ), проти ( $17,1 \pm 1,57$ ) мкмоль/л;  $p < 0,05$  відносно рівня до лікування.

4. У хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця до проведення хіміотерапії спостерігалась наявність ендотеліальної дисфункції, яка характеризувалась зменшенням концентрації нітритів у сироватці крові в 1,5 рази ( $1,8 \pm 0,21$ ), проти ( $3,2 \pm 0,38$ ) мкмоль/л;  $p < 0,05$  та підвищенням активності сумарної синтази оксиду азоту у 3,8 рази ( $2,3 \pm 0,14$ ), проти ( $0,61 \pm 0,08$ ) мкмоль/л $\times$ хв;  $p < 0,001$  відносно нормальних значень. Встановлено зворотній кореляційний зв'язок між підвищенням активності сумарної синтази оксиду азоту та зниженням концентрації нітрит-аніонів ( $r = -0,534$ ;  $p < 0,05$ ).

5. Призначення L-аргініну у хворих на гострі лейкемії за наявності супутньої ішемічної хвороби серця дозволяє, за даними Холтерівського моніторингу ЕКГ, зменшити частоту реєстрації безбольової депресії сегмента ST на 40,5% ( $p < 0,05$ ), подовження інтервалу QTc – на 28,8% ( $p < 0,05$ ) та, за даними ЕхоКГ, зниження фракції викиду лівого шлуночка більше, ніж на 10% від початкового рівня, на 22,7% ( $p < 0,05$ ). Відсутність

профілактики L-аргініном виявилась фактором ризику розвитку антрациклін-індукованих уражень міокарда, що характеризується депресією сегмента ST (OR=6,214; 95% CI=2,064-18,710;  $p<0,05$ ), подовженням інтервалу QTc (OR=5,727; 95% CI=1,458-22,497;  $p<0,05$ ) і зниженням фракції викиду лівого шлуночка більше, ніж на 10% від початкового рівня (OR=3,674; 95% CI=1,049-12,865;  $p<0,05$ ).

6. Введення L-аргініну на фоні хіміотерапії у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця сприяє усуненню прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу за рахунок підвищення активності системи антиоксидантного захисту: активність супероксиддисмутази збільшилась в 1,4 раза ( $0,46\pm 0,025$ ), проти ( $0,33\pm 0,024$ ) мкмоль/л;  $p<0,001$ , порівняно з показниками до лікування. На фоні профілактичного введення L-аргініну у хворих ПБ підгрупи рівень ТБК-реактантів був в 1,5 раза нижчим ( $15,6\pm 1,34$ ), проти пацієнтів ПА підгрупи ( $22,8\pm 1,98$ ) мкмоль/л;  $p<0,05$ . Одночасно активність супероксиддисмутази у сироватці крові пацієнтів ПБ підгрупи перевищувала в 1,6 раза ( $0,46\pm 0,025$ ) даний показник у ПА підгрупі ( $0,29\pm 0,019$ ) УО/мл;  $p<0,05$ .

7. У хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця на фоні низьких кумулятивних доз антрациклінів (100-200 мг/м<sup>2</sup>) за умов проведення профілактики антрациклінової кардіотоксичності L-аргініном спостерігалось зменшення проявів ендотеліальної дисфункції, що характеризувалось зниженням активності сумарної синтази оксиду азоту в 1,8 раза ( $1,2\pm 0,11$ ), проти ( $2,1\pm 0,14$ ) мкмоль/л×хв;  $p<0,001$  до лікування та в 1,6 раза ( $1,2\pm 0,11$ ), проти ( $1,97\pm 0,13$ ) мкмоль/л×хв;  $p<0,05$  у хворих ПА підгрупи, яким проводили хіміотерапію без профілактики антрациклінової кардіотоксичності.

8. Профілактичне введення L-аргініну на фоні курсів індукції ремісії дозволяє покращити показники якості життя хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця, за даними опитувальника SF-36, у категоріях інтенсивності болю в 1,2 раза ( $p<0,05$ ), ролі фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності в 1,2 раза ( $p<0,05$ ), життєвої активності в 1,4 раза ( $p<0,05$ ), ролі емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності в 1,3 раза ( $p<0,05$ ), а також покращити психологічний статус пацієнтів в 1,4 раза ( $p<0,05$ ). У хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця, які отримували виключно хіміотерапію, покращення показників якості життя в 1,3 раза ( $p<0,05$ ) спостерігалось лише за шкалами життєвої активності та психологічного статусу.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Сучасна діагностика ранньої антрациклінової кардіотоксичності повинна включати проведення добового моніторингу ЕКГ та ЕхоКГ у пацієнтів групи високого кардіологічного ризику протягом усього періоду хіміотерапії, незалежно від досягнутої кумулятивної дози антрациклінів.

2. У хворих на гострі лейкемії високого кардіологічного ризику на фоні хіміотерапії із включенням антрациклінових антибіотиків обов'язковим є



проведення профілактики їхньої кардіотоксичної дії шляхом призначення лікарського засобу 4,2% розчину L-аргініну гідрохлориду 100 мл внутрішньовенно крапельно (зі швидкістю 10 крапель за хв за перші 15 хв, потім до 30 крапель за хв) 1 раз на добу за один день до початку введення антрациклінів, у дні їхнього введення та в наступний день після завершення введення з подальшим пероральним прийомом L-аргініну аспартату 5 мл розчину (1 г препарату) 3 рази на добу впродовж місяця.

3. У хворих на гострі лейкемії без серцево-судинних захворювань з урахуванням можливих ризиків розвитку антрациклінових уражень міокарда доцільно призначати L-аргінін під час курсів хіміотерапії з включенням антрациклінових антибіотиків з профілактичною метою за вищенаведеною схемою, починаючи з індукційних курсів лікування.

4. Опитувальник SF-36 доцільно застосовувати з метою оцінки показників якості життя як важливої складової моніторингу стану хворих на гострі лейкемії в динаміці хіміотерапії.

## **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Лиманець ТВ, Маслова ГС, Скрипник ІМ. Особливості моніторингу змін біоелектричної активності міокарда як проявів ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. 2015; 38:235-42. *(Здобувачем проведено літературний пошук, відбір хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті. Співавтори: доц. Г.С. Маслова – консультативна допомога в інтерпретації результатів, написання тексту статті, проф. І.М. Скрипник – концепція, редагування висновків).*

2. Скрипник ІМ., Маслова ГС, Лиманець ТВ. Ішемічна хвороба серця як фактор ризику антрациклініндукованої кардіотоксичності. Лікарська справа. 2016; 5-6:47-52. *(Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз отриманих даних, оформлення статті до друку. Співавтори проф. І.М. Скрипник – концепція, редакція висновків і тексту, доц. Г.С. Маслова – консультативна допомога у наборі хворих та інтерпретації результатів).*

3. Лиманець ТВ. Роль L-аргініну у профілактиці розвитку антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії високого кардіологічного ризику. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2016; 16(4):131-6.

4. Лиманець ТВ, Маслова ГС, Скрипник ІМ. Роль дисбалансу системи оксиду азоту в розвитку антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця. Світ медицини та біології. 2016; 3(57):35-40. *(Здобувачем проведено літературний пошук, відбір хворих, статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку. Співавтори: доц. Г.С. Маслова – консультативна допомога в наборі хворих, аналізі та інтерпретації даних, проф. І.М. Скрипник – концепція та дизайн статті, відредагування висновків і тексту).*

5. Скрипник ІМ, Лиманець ТВ, Маслова ГС. Особливості діагностики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця. Вісник проблем біології і медицини. 2016; 3(1):144-9. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, оформлення статті. Співавтори проф. І.М. Скрипник – концепція, редагування статті, доц. Г.С. Маслова – консультативна допомога в наборі хворих, написанні статті).*

6. Skrypnyk I, Maslova G, Lymanets T., Gusachenko I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. *Experimental Oncology*. 2017; 39 (4):308-11. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, аналіз отриманих результатів, написання тексту. Співавтори: проф. І.М. Скрипник – концепція статті, редакція висновків та тексту, доц. Г.С. Маслова – інтерпретація даних та статистична обробка, Ю.О. Гусаченко – консультативна допомога в наборі хворих).*

7. Скрыпник ИИ, Маслова АС, Лыманец ТВ, Гусаченко ЮА. Современные подходы к оптимизации профилактики антрациклиновой кардиотоксичности у онкогематологических больных при сопутствующей ишемической болезни сердца. *Международный научно-практический журнал «Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа»*. 2017; 3(1):101-12. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку даних, оформлення статті до друку. Співавтори: проф. І.М. Скрипник – концепція статті та редагування її тексту, доц. Г.С. Маслова – аналіз та інтерпретація отриманих результатів, Ю.О. Гусаченко – консультативна допомога у наборі хворих).*

8. Скрипник І.М. Спосіб діагностики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова, Т.В. Лиманець // Патент на корисну модель №117903 Україна, МПК А61В 5/0402 (2006.01), № у 2017 01338; заявл. 13.02.2017; опубл. 10.07.2017, Бюл. №13. *(Здобувачем проведено аналіз прототипів, набір клінічного матеріалу, . Співавтори проф. І.М.Скрипник – концепція, редагування тексту, доц. Г.С. Маслова – консультативна допомога в наборі хворих, інтерпретація отриманих результатів).*

9. Скрипник І.М. Спосіб профілактики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова, Т.В. Лиманець // Патент на корисну модель №117909 Україна, МПК А61К 31/198 (2006.01), А61Р 35/02 (2006.01), № у 2017 01360; заявл. 13.02.2017; опубл. 10.07.2017, Бюл. №13. *(Здобувачем проведено аналіз прототипів, виконані клінічні дослідження, оформлення патенту. Співавтори проф. І.М.Скрипник – концепція, формула винаходу, доц. Г.С. Маслова – консультативна допомога в наборі хворих, інтерпретації результатів).*

10. Лиманець ТВ, Скрипник ІМ, Маслова ГС. Аналіз токсичності антрациклінових антибіотиків у хворих на гемобластози в динаміці поліхіміотерапії. В: Ждан ВМ, редактор. Тези доп. наук.-практ. конф. Актуальні питання клінічної медицини; 2011 Квітень 27; Полтава. Полтава: ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»; 2011, с. 61-62. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, оформлення тез до друку. Співавтори: проф. І.М.Скрипник – концепція і редагування тез, доц. Г.С. Маслова – інтерпретація отриманих даних).*

11. Лиманець ТВ, Скрипник ІМ, Маслова ГС. Аналіз антрациклін-індукованої кардіотоксичності у хворих на гострі гемобластози із супутньою ішемічною хворобою серця. В: Ждан ВМ, редактор. Тези доп. наук.-практ. конф. Актуальні питання клінічної медицини; 2012 Травень 29; Полтава. Полтава: ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»; 2012, с. 57-8. *(Здобувачем проведено відбір хворих, оформлення тез до друку. Співавтори: проф. І.М.Скрипник – концепція і редагування тез, доц. Г.С. Маслова – аналіз отриманих даних).*

12. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Лиманець ТВ. Роль вільно-радикального окислення у розвитку антрациклін-індукованої кардіотоксичності у хворих на гемобластози з супутньою ІХС. В: Фадеєнко ГД, редактор. Матер. наук.-практ. конф. Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання; 2013 Лист 7; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»; 2013, с.287. *(Здобувачем проведено відбір хворих, оформлення тез до друку. Співавтори: проф. І.М.Скрипник – дизайн та редагування тез, доц. Г.С. Маслова – аналіз та інтерпретація отриманих результатів).*

13. Лиманець ТВ, Скрипник ІМ. Ішемічна хвороба серця як фактор ризику антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії. В: Ковальчук ОІ, редактор. Матер. VI (68) міжнар. наук.-практ. конгр. Студентів та молодих вчених; 2014 Жовтень 15-17; Київ. Київ: Національний медичний університет ім.О.О. Богомольця; 2014, с.114. *(Здобувачем проведено літературний пошук, відбір хворих, статистична обробка отриманих результатів, оформлення тез до друку. Співавтор проф. І.М. Скрипник – аналіз та інтерпретація даних, редагування тез).*

14. Скрипник ІМ, Лиманець ТВ, Маслова ГС. Роль добового моніторингу змін біоелектричної активності міокарда у діагностиці антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії. В: Фадеєнко ГД, редактор. Матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю. Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями; 2015 Лист 5; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»; 2015, с. 268. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів, оформлення тез до друку. Співавтори: проф. І.М. Скрипник – дизайн, редагування тез, доц. Г.С. Маслова – відбір хворих, інтерпретація результатів).*

15. Лиманець ТВ, Маслова ГС. Роль L-аргініну у профілактиці антрациклін-індукованих уражень міокарда у хворих на гострі лейкемії у поєднанні з ішемічною хворобою серця. В: Фадєєнко ГД, редактор. Матер. наук.-практ. конф. з участю міжнародною спеціалістів, присвяченої Дню науки в Україні. Медична наука та клінічна практика; 2016 Травень 20; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»; 2016, с.59-60. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистична обробка отриманих результатів, оформлення тез до друку. Співавтор доц. Г.С. Маслова – відбір хворих, інтерпретація результатів).*

16. Лиманець ТВ, Скрипник ІМ, Маслова ГС. Характер ЕКГ-змін міокарда на фоні низьких кумулятивних доз антрациклінів у хворих на гострі лейкемії у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Матеріали ХХ міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених 2016 Квітень 25-27; Тернопіль. Тернопіль: ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України; 2016, с. 39. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистична обробка отриманих результатів, оформлення тез до друку. Співавтори: проф. І.М.Скрипник – редагування тез, доц. Г.С. Маслова – аналіз та інтерпретація результатів).*

17. Скрипник ІН, Маслова АС, Лыманец ТВ. Індивідуальний підхід к профілактике повреждения миокарда у пациентов с острыми лейкоемиями на фоне терапии антрациклинами. Матер. науч.-практ. конф. Перспективы диагностики и лечения гематологических заболеваний. 2017 Май 11-12; Одесса. Международный научно-практический журнал «Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа». 3 (2); 2017, с. 179-81. *(Здобувачем проведено відбір хворих, аналіз результатів, оформлення тез до друку. Співавтори: проф. І.М.Скрипник – концепція, редагування тез, доц. Г.С. Маслова – консультативна допомога в інтерпретації отриманих даних).*

18. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Лиманець ТВ. L-аргінін у профілактиці антрациклін-індукованого некрозу міокарда у хворих на гострі лейкемії у поєднанні з ішемічною хворобою серця. В: Фадєєнко ГД, редактор. Матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю. Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд у майбутнє; 2017 Квітень 20; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»; 2017, с.263. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистична обробка отриманих результатів, оформлення тез до друку. Співавтори: проф. І.М.Скрипник – концепція та редагування тез, доц. Г.С. Маслова – відбір хворих, аналіз та інтерпретація результатів).*

19. Лиманець ТВ, Маслова ГС. Оптимізація профілактики антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії високого кардіологічного ризику. В: Фадєєнко ГД, редактор. Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених з участю міжнародною спеціалістів, присвяченої Дню науки в Україні. Медична наука на перетині

спеціальностей: сьогодення і майбутнє; 2017 Трав 19; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»; 2017, с. 69. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, оформлення тез до друку. Співавтор Г.С. Маслова – інтерпретація отриманих результатів).*

20. Лыманец ТВ, Скрыпник ИИ. Особенности прооксидантно-антиоксидантного статуса у больных острыми лейкозами при наличии сопутствующей ишемической болезни сердца на фоне лечения антрациклиновыми антибиотиками. В: Шамсиев АМ, редактор. Матер. 69-й науч.-практ. конф. Вопросы современной медицинской науки; 2015 Апрель 3-4; Самарканд. Самарканд: Самаркандский государственный медицинский институт; 2015, с. 66-7. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, оформлення тез до друку. Співавтор проф. І.М. Скрипник – аналіз отриманих даних, редагування тез).*

21. Lymanets T, Skrypnyk I, Maslova G. The free radical oxidation role in the development of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with acute leukemia in the presence of concomitant ischemic heart disease. Abstract Book of the 20th EHA Congress; 2015 Jun 11-14; Vienna. Hematologica. 100 (1): 2015. p.641. *(Здобувачем проведено відбір хворих, виконання біохімічних досліджень, оформлення тез до друку. Співавтори: проф. І.М.Скрипник – концепція, редагування тез, доц. Г.С. Маслова – аналіз та статистична обробка отриманих результатів).*

22. Lymanets T, Skrypnyk I, Maslova G. The role of daily ECG-monitoring in the myocardial injury diagnosis on the background of anthracycline low cumulative doses in patients with acute leukemia in combination with ischemic heart disease. Abstract Book of the 21st EHA Congress; 2016 Jun 9-12; Copenhagen. Hematologica. 101 (1); 2016. p.683. *(Здобувачем проведено відбір хворих, виконані стандартні ЕКГ та добовий ЕКГ-моніторинг, оформлення тез до друку. Співавтори: проф. І.М.Скрипник – концепція та редагування тез, доц. Г.С. Маслова – набір хворих, аналіз отриманих результатів).*

23. Lymanets T, Skrypnyk I, Maslova G. Targeting endothelial dysfunction for protection from anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with acute leukemia and co-morbid ischemic heart disease. Abstract Book of the 22nd EHA Congress; 2017 Jun 22-25; Madrid. Hematologica. 102(1); 2017. p.678-79. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих результатів. Співавтори: проф. І.М. Скрипник – концепція, доц. Г.С. Маслова – інтерпретація результатів, підготовка тез до друку).*

24. Lymanets T, Skrypnyk I, Maslova G. L-arginine – targeted for anthracycline cardiotoxicity prevention in patients with acute leukemia of high cardiological risk. Abstract Book of the 42nd ESMO Congress; 2017 Sep 8-12; Madrid. Annals of Oncology. 28(5); 2017. p.366. *(Здобувачем проведено літературний пошук, відбір хворих, статистичну обробку отриманих результатів. Співавтори: проф. І.М. Скрипник – концепція та редагування тез, доц. Г.С. Маслова – аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку).*

25. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Лиманець ТВ. Спосіб діагностики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №107-2017. – Випуск 6 з проблеми «Терапія»; Київ. 2017. 4 с. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, аналіз та інтерпретація отриманих результатів. Співавтори проф. І.М.Скрипник – концепція, редагування тексту, доц. Г.С. Маслова – консультативна допомога в наборі хворих, редагуванні тексту).*

26. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Лиманець ТВ. Спосіб профілактики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №108-2017. – Випуск 7 з проблеми «Терапія»; Київ. 2017. 4 с. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, аналіз отриманих результатів. Співавтори: проф. І.М.Скрипник – концепція, редагування тексту, доц. Г.С. Маслова – консультативна допомога в наборі хворих, інтерпретації даних).*

## АНОТАЦІЯ

**Лиманець Т.В. Особливості антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі гемобластози із супутньою ішемічною хворобою серця.**  
– Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, м. Івано-Франківськ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена розробці методів підвищення ефективності діагностики та профілактики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гостру лейкемію з урахуванням супутньої ішемічної хвороби серця (ІХС). Обстежено 147 пацієнтів з гострими лейкеміями, із них у 66 (44,9%) хворих виявлено супутню ІХС. Встановлено, що на фоні низьких кумулятивних доз антрациклінів спостерігається потенціювання процесів перекисного окиснення ліпідів, зниження антиоксидантного захисту та розвиток ендотеліальної дисфункції. Показано, що добове моніторування ЕКГ дозволяє своєчасно діагностувати безбольову ішемію міокарда як основний прояв антрациклінової кардіотоксичності. Призначення L-аргініну дозволило знизити ризик розвитку уражень міокарда у хворих на гострі лейкемії із супутньою ІХС під час курсів хіміотерапії.

**Ключові слова:** гостра лейкемія, ішемічна хвороба серця, антрациклінова кардіотоксичність, L-аргінін.

## АННОТАЦИЯ

**Лыманец Т.В. Особенности антрациклиновой кардиотоксичности у больных острыми гемобластозами с сопутствующей ишемической болезнью сердца. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет» МЗ Украины, г. Ивано-Франковск, 2019.

Диссертационная работа посвящена разработке методов повышения эффективности диагностики и профилактики ранней антрациклиновой кардиотоксичности у больных острыми лейкозами с учетом сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС). Обследовано 147 пациентов с острыми лейкозами, из них у 66 (44,9%) больных выявлено сопутствующую ИБС. На фоне низких кумулятивных доз антрациклинов наблюдается потенцирование процессов перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной защиты и развитие эндотелиальной дисфункции. Показано, что суточное мониторирование ЭКГ позволяет своевременно диагностировать безболевою ишемию миокарда как основное проявление антрациклиновой кардиотоксичности. Назначение L-аргинина позволило снизить риск развития антрациклиновых поражений миокарда у больных острыми лейкозами с сопутствующей ИБС во время курсов химиотерапии.

**Ключевые слова:** острая лейкоз, ишемическая болезнь сердца, антрациклиновая кардиотоксичность, L-аргинин.

## SUMMARY

**Lymanets T.V. Anthracycline cardiotoxicity features in patients with acute hemoblastosis with the concomitant ischemic heart disease. – Manuscript.**

Dissertation for obtaining the scientific degree of the Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 14.01.02 – Internal diseases. – Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, 2019.

The dissertation is devoted to increase the efficiency of early diagnosis and prevention of anthracycline cardiotoxicity (AC) in patients with acute leukemia (AL) on the basis of the study of the leading pathogenetic mechanisms of its development in the chemotherapy (CT) dynamics, clinical features and functional myocardium changes, taking into account concomitant ischemic heart disease (IHD). The study of the main pathogenetic mechanisms of AC development was conducted with the emphasis on the significant role of IHD presence.

The study involved 147 patients with newly diagnosed AL, who achieved remission after two courses of induction CT. The cohort consisted of 72 (49%) males and 75 (51%) females, the mean age  $54.7 \pm 9.3$  years, by ECOG I-II, 60-80% by Karnovsky index. All patients were on inpatient treatment at the hematological department of the Poltava Regional Clinical Hospital n.a. M.V. Sklifosovsky. Depending on the IHD presence, the patients were divided into two groups: I (n=81) – AL patients without concomitant cardiovascular diseases; II (n=66) – AL

patients with IHD. The AC prevention was realized by L-arginine hydrochloride 4.2% 100 ml intravenously the day before and in the days of anthracycline antibiotics (AA) infusion, followed by oral L-arginine aspartate 5 ml three times a day during one month. Due to ongoing prevention of anthracycline-induced myocardial injury patients of both groups were further subdivided: IA (n=47) and IIA (n=36) – patients receiving CT without L-arginine; IB (n=34) and IIB (n=30) – patients with AL, who received CT and prophylaxis of AC by L-arginine.

The appointment of L-arginine in patients with AL in the presence of concomitant IHD can reduce the frequency of registration of “silent ischemia”, according to Holter ECG-monitoring by 40.5% ( $p < 0.05$ ), the QTc interval prolongation – by 28.8% ( $p < 0.05$ ), and according to the echocardiography, the decrease left ventricular ejection fraction more than 10% of baseline by 22.7% ( $p < 0.05$ ). The absence of L-arginine prophylaxis in our study was a risk factor for anthracycline-induced myocardial injury: ST segment depression (OR=6.214; 95% CI=2.064-18.710;  $p < 0.05$ ); QTc interval prolongation (OR=5.727; 95% CI=1.458-22.497;  $p < 0.05$ ) and decreased left ventricular ejection fraction more than 10% of baseline (OR=3.674; 95% CI=1.049-12.865;  $p < 0.05$ ).

L-arginine preventive therapy leads to elimination of the prooxidant-antioxidant imbalance: the activity of superoxide dismutase (SOD) increased in 1.4 times ( $0.46 \pm 0.025$ ) versus ( $0.33 \pm 0.024$ )  $\mu\text{mol/L}$ ;  $p < 0.001$  in comparison with baseline indicators. The level of thiobarbituric acid reactive substances decreased in 1.5 times ( $15.6 \pm 1.34$ ) vs. ( $22.8 \pm 1.98$ )  $\mu\text{mol/L}$ ;  $p < 0.05$  compared to patients of subgroup IIA. At the same time, the activity of SOD in blood serum of patients of subgroup IIB increased in 1.6 times ( $0.46 \pm 0.025$ ) vs. ( $0.29 \pm 0.019$ ) IU/ml;  $p < 0.05$  compared to this indicator in subgroup IIA.

The endothelial dysfunction manifestations decreased on the background of L-arginine treatment during CT, which was characterized by a decrease in the activity of total NO synthase in 1.8 times ( $1.2 \pm 0.11$ ) vs. ( $2.1 \pm 0.14$ )  $\mu\text{mol/L} \times \text{min}$ ;  $p < 0.001$  compared with baseline indicator and in 1.6 times ( $1.2 \pm 0.11$ ) vs. ( $1.97 \pm 0.13$ )  $\mu\text{mol/L} \times \text{min}$ ;  $p < 0.05$  in comparison with patients of subgroup IIA, Prophylactic administration of L-arginine during induction CT improved the quality of life (QoL) index of patients with AL and concomitant IHD, using the SF-36 questionnaire.

Thus, the thesis proved that in patients with acute leukemia and concomitant IHD, based on pathogenetic mechanisms of AC development, the preventive appointment of L-arginine during induction chemotherapy is appropriate.

**Key words:** acute leukemia, ischemic heart disease, anthracycline cardiotoxicity, L-arginine.



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АА	–	антрациклінові антибіотики
АК	–	антрациклінова кардіотоксичність
АОЗ	–	антиоксидантний захист
ББІМ	–	безбольова ішемія міокарда
ГЛ	–	гостра лейкемія
ГЛЛ	–	гостра лімфобластна лейкемія
ГМЛ	–	гостра мієлобластна лейкемія
ЕД	–	ендотеліальна дисфункція
ЕКГ	–	електрокардіографія
ЕхоКГ	–	ехокардіографія
ІХС	–	ішемічна хвороба серця
КД	–	кумулятивна доза
НШЕ	–	надшлуночкова екстрасистолія
ПЗ	–	практично здорові
ПОЛ	–	перекисне окиснення ліпідів
СОД	–	супероксиддисмутаза
ССЗ	–	серцево-судинні захворювання
ТБК-реактанти	–	реактанти тіобарбітурової кислоти
ФВЛШ	–	фракція викиду лівого шлуночка
ХМ ЕКГ	–	Холтерівське моніторування ЕКГ
ХТ	–	хіміотерапія
ШЕ	–	шлуночкова екстрасистолія
ЯЖ	–	якість життя
ESC	–	Європейське товариство кардіологів
ESMO	–	Європейське товариство медичних онкологів
NO	–	оксид азоту
NOS	–	NO-синтаза
[NO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	–	концентрація нітрит-аніонів
QTc	–	коригований інтервал QT

Підписано до друку 21.01.2019 р.  
Папір офсетний. Друк трафаретний.  
Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Формат 60×84/16. Зам. № 858.

Виготовлювач: ТОВ “Фірма “Техсервіс”.  
Адреса: 36011, м. Полтава, вул. В. Міщенко, 2.  
Тел.: (0532) 56-36-71.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
серія ДК № 4421 від 16.10.2012 р.