

## ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ РАНЬОЇ АНТРАЦИКЛІНОВОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЛЕЙКЕМІЇ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

scri69@yandex.ua

Стаття є фрагментом НДР «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно індукованих уражень внутрішніх органів» (№ державної реєстрації 0115U001087).

**Вступ.** Прогрес у діагностиці та лікуванні онкогематологічних захворювань привів до помітного покращення ранніх і віддалених результатів специфічного лікування, зростання показників очікуваної тривалості життя. Тим не менше, новітні схеми поліхіміотерапії (ПХТ), в тому числі із включенням антрациклінових антибіотиків (АА), сприяють розвитку ряду ускладнень, провідним з яких залишається кардіотоксичність.

Оцінка поширеності, типу і тяжкості серцевої токсичності, викликаной різними хіміотерапевтичними препаратами, є надзвичайно актуальною проблемою у веденні онкогематологічних пацієнтів. Розробка базових інструкцій для лікарів щодо попередження, моніторингу та лікування побічних ефектів з боку серцево-судинної системи (ССС) набули сьогодні серйозної медичної потреби. Особливого значення має своєчасне виявлення факторів ризику виникнення кардіотоксичної дії, індукованої ПХТ, та проведення профілактичних заходів уникнення ненавмисних наслідків, що можуть перешкоджати пацієнту отримати хіміотерапевтичне лікування в повному обсязі із найбільшою ефективністю [3,7].

Звичайні хіміотерапевтичні препарати через їхній основний цитотоксичний механізм дії можуть нести істотний ризик розвитку побічних ефектів з боку ССС, які включають систолічну дисфункцію міокарда, прогресування серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, вазоспастичну і тромбоемболічну ішемію, порушення ритму та пролонгацію інтервала QT. Завданням лікаря є збалансування доз хіміотерапевтичних препаратів з можливим ризиком розвитку серцево-судинних побічних ефектів задля запобігання як ранніх, так і віддалених негативних наслідків.

У той час як деякі з кардіотоксичних ефектів призводять до незворотних змін у міокарді, інші викликають лише тимчасову дисфункцію без видимих довгострокових наслідків для пацієнта. Згідно новітніх даних виділяють два типи кардіотоксичної дії сучасних хіміопрепаратів [11]:

I тип – незворотня дисфункція міокарда, що розвивається за рахунок некрозу кардіоміоцитів. Саме даний тип зустрічається при терапії АА;

II тип – зворотня дисфункція міокарда, яка обумовлена мітохондріальними та протеїновими ушкодженнями. Цей тип є найбільш характерний для препаратів таргетної дії, при ньому кардіотоксичність не залежить від кумулятивної дози.

До того ж, некротичні ушкодження міокарда, на відміну від мітохондріальних і протеїнових дисфункцій кардіоміоцитів, напряду залежать від кумулятивної дози препарату [4].

В клінічній практиці з 1990-х років лікарі користуються класифікацією антрациклінової кардіотоксичності, яка базується на залежності виникнення симптомів ураження ССС від часу після введення АА. Отже, спричинену антрациклінами кардіотоксичність класифікують на гостру, хронічну прогресуючу з раннім і пізнім початком [2]. Гостра кардіотоксичність виникає відразу після інфузії антрацикліну у <1% пацієнтів і проявляється у вигляді гострого зниження скоротливості міокарда, яке, як правило, має зворотній розвиток. Хронічна прогресуюча форма з раннім початком розвивається під час ПХТ або в перший рік після їх завершення у 1,6-2,1% хворих. Пізній початок хронічної прогресуючої антрациклінової індукованої кардіотоксичності відбувається у 1,6-5% хворих, принаймні через 1 рік після завершення специфічної терапії. Хронічна прогресуюча кардіотоксичність розвивається і проявляється, як правило, у вигляді ділятаційної кардіоміопатії у дорослих. Пізня форма кардіотоксичності зустрічається в період до 10-20 років після введення першої дози цитостатичних препаратів. Проте, дана класифікація заснована на декількох ретроспективних дослідженнях, що включали звіти про виникнення симптомів серцевої недостатності (СН) після завершення терапії антрациклінами. Крім того, клінічна доцільність і користь такої класифікації дискусійна, особливо, при застосуванні її до дорослого населення. Насправді, частота і терміни появи кардіотоксичності, викликаной АА, є поки ще недостатньо визначені.

Фактори ризику антрациклінової індукованої токсичності згідно даних Європейського товариства медичної онкології (ESMO) включають [7]:

накопичення дози, внутрішньовенне болюсне введення, високі одномоментні дози, попереднє опромінення органів грудної клітки;

використання інших супутніх препаратів з відомим кардіотоксичним ефектом, у тому числі циклофосфаміду, трастузумабу і паклітакселу;

жіноча стать;

супутні серцево-судинні захворювання, в тому числі ішемічна хвороба серця (ІХС);

вік (молоді та літні люди);

збільшена тривалість часу з моменту завершення хіміотерапії;

підвищення рівнів серцевих біомаркерів, а саме, тропонінів і натрійуретичних пептидів, під час і після введення АА.

Гостра кардіотоксичність найчастіше має субклінічний характер. Для її діагностики необхідно проведення ЕКГ та ехокардіографічного дослідження, аналізу концентрації серцевих ферментів та інших біохімічних маркерів ураження міокарда. Найхарактернішими змінами на ЕКГ є тахікардія, подовження інтервалу Q–T, зниження вольтажу, ознаки гіпоксії міокарда. Наявність клінічної симптоматики уражень міокарда на фоні ЕКГ-змін вказують на розвиток у хворих безбольової чи больової ішемії міокарда [1,5]. Доведений взаємозв'язок розвитку саме безбольової ішемії міокарда (ББІМ) і хіміотерапії із включенням АА, що пов'язують із токсичним впливом даних цитостатиків на внутрішньоміокардіальні нервові закінчення, зменшенням чутливості симпатичної та парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи [1]. Порушення проведення імпульсу по нервових волокнах та пригнічення больового синдрому при вираженій ішемії міокарда розвивається у пацієнтів, що отримали невеликі кумулятивні дози АА (менше 550 мг/м<sup>2</sup>) [2]. Таким чином, впродовж тривалого часу антрациклін-індуковані ураження міокарда можуть залишатися нерозпізнаними. Відсутність клінічної симптоматики, в першу чергу типового больового синдрому, призводить до хибної недооцінки стану хворого.

Діагностувати наявність ББІМ можливо при проведенні рутинного ЕКГ дослідження. Критерієм її розвитку вважаються перехідна горизонтальна та косонисхідна депресія сегмента ST на 1 мм та більше, дещо рідше зустрічається елевация сегмента ST. Відомо також, що під впливом АА відбувається зниження вольтажу QRS, подовження інтервалу Q–T. Підвищити якість діагностики ББІМ дозволяє проведення холтерівського монітування із застосуванням сучасних ЕКГ моніторів із цифровим записом, що демонструють аналіз циркадної варіабельності ішемічних епізодів з урахуванням залежності від частоти серцевого ритму та ектопічної активності. Чутливість даного методу складає 55-65%, специфічність – 77-92% [1,10].

Відомо, що АА порушують цілісність мембран кардіоміоцитів із вивільненням їх внутрішньоклітинних складових. Ферменти лактатдегідрогеназа

та креатинфосфокіназа, які характеризують стан некротичних процесів у тканинах серця, володіють недостатньою специфічністю для кардіоміоцитів, тому не можуть достовірно підтверджувати або виключати антрациклін-індуковані ураження міокарда. Останнім часом велике значення надається визначенню компонентів тропонінового комплексу клітин серця як найчутливішому біохімічному маркеру некрозу тканин серця. Тропоніни (С, І, Т) – це білки, які складають тропоніозиновий комплекс скоротливого апарату м'язових клітин. Кардіальний тропонін С ідентичний за структурою з м'язовим тропоніном С і, відповідно, його не можна вважати кардіоспецифічним. На відміну від тропоніну С, ізоформи тропонінів І та Т відображають наявність некротичних змін саме в кардіоміоцитах. Ряд досліджень підтверджують цінність тропоніну Т у ранній діагностиці антрациклін-індукованих уражень міокарда у хворих на рак молочної залози [8,9].

Згідно сучасних даних, тропонін І є високочутливим та специфічним маркером ураження кардіоміоцитів різного генезу: від інфаркту міокарда до впливу хіміотерапевтичних агентів. Проведені дослідження дозволяють ідентифікувати тропонін І як маркер антрациклінового ураження міокарда, збільшення рівня якого корелює з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка під час ПХТ. І його рівень Тп І, що визначається як 99-й перцентиль його концентрації у практично здорових людей, складає <0,5 нг/мл [6,8].

За рекомендаціями ESMO, 2012, даний біомаркер може використовуватись для стратифікації ризику та вирішення призначення профілактичної кардіотропної терапії. Після призначення АА важливо проводити повторну оцінку функції серця у всіх пацієнтів для виявлення безсимптомних ознак кардіотоксичності. З цієї метою необхідно на кожному циклі ПХТ монітувати рівень кардіального тропоніну І. При підвищенні тропоніну І вище 0,5 нг/мл рекомендовано призначення інгібітору АПФ – еналаприлу малеату протягом року (рис.). За умов повторного або тривалого підвищення даного маркера в сироватці крові пацієнта раціонально розглянути альтернативні варіанти хіміотерапії, оскільки продовження лікування АА має дуже високий ризик для виникнення кардіотоксичності [7].



Ризик клінічної кардіотоксичності збільшується з накопиченням дози. Дослідження, що оцінювали ймовірність розвитку доксорубіцин-індукованої СН, показали, що за умов досягнення дози АА 400 мг/м<sup>2</sup> за доксорубіцином, частота розвитку СН сягала від 3% до 5%, при дозі 550 мг/м<sup>2</sup> – від 7% до 26% і при 700 мг/м<sup>2</sup> – від 18% до 48% відповідно. Рекомендовано не перевищувати максимальну кумулятивну дозу доксорубіцину за все життя пацієнта 400-550 мг/м<sup>2</sup> [7].

Доведеним фактором ризику розвитку антрациклової кардіотоксичності вважають захворювання ССС, в тому числі ІХС, яка створює умови для формування некротичних уражень міокарда в динаміці ПХТ гострих лейкемій (ГЛ) на фоні низьких кумулятивних доз АА. Зважаючи на той факт, що в усьому світі спостерігається чітка тенденція до зростання та помолодшання захворюваності і розповсюдженості захворювань, пов'язаних з атеросклерозом, постає нагальна потреба розробки і впровадження чітких алгоритмів діагностики ранньої антрациклової кардіотоксичності під час проведення цитостатичного лікування у пацієнтів з ГЛ за умов поєднання з ІХС.

**Мета роботи** – співставити частоту і характер змін біоелектричної активності міокарда у хворих на ГЛ у поєднанні з ІХС в динаміці проведення індукції ремісії за даними добового ЕКГ-моніторингу із змінами біохімічних маркерів антрациклін-індуваного некрозу міокарда.

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 83 пацієнти з вперше виявленою ГЛ, що перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, за ECOG I-II, до схем ПХТ яких входили АА. З них 19 хворих на гострі лімфоblastні лейкемії (ГЛЛ) та 64 хворих на гострі мієлоblastні лейкемії (ГМЛ). При ГЛЛ пацієнти отримували цитостатичну терапію за протоколом Hoelzer. Хворим на ГМЛ призначали курси ПХТ згідно режимів «7+3» або «5+2». Вік пацієнтів склав 16-72 роки, із них чоловіки – 43 (51,8%), жінки – 40 (48,2%) осіб. Тривалість перебігу ІХС на момент госпіталізації з приводу ГЛ складала від 3 до 15 років. В структурі ІХС спостерігалось: стенокардія напруги стабільна функціональний клас (ФК) I-II, дифузний кардіосклероз.

В залежності від наявності супутньої ІХС хворі 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±2,1 років).

Оцінку стану хворих проводили двічі: до початку специфічної терапії і після курсів індукції ремісії при досягненні кумулятивної дози АА від 100 до 200 мг/м<sup>2</sup>. Проводили загальноклінічну оцінку скарг пацієнтів у динаміці двох курсів індукції ремісії. Виконували добовий ЕКГ-моніторинг за допомогою ЕКГ-системи холтерівського моніторингу Кардіо-Сенс К (ХАИ Медика Україна) з наступною оцінкою загальних характеристик серцевого ритму, видів

порушень серцевого ритму, динаміки змін сегмента ST та інтервалу QT. Отримані результати були оброблені і оцінені за допомогою комп'ютерної програми для статистичного аналізу КардіоСенс К. Селективне визначення тропоніну I в сироватці крові хворих проводили за допомогою імунохроматографічного аналізу з візуальним обліком результатів (CITO TEST Troponin I, Україна). Поріг чутливості тесту становить 0,5 нг/мл, специфічність та чутливість методу сягають 99,99%.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

До початку специфічної хіміотерапії 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%) і 7 (41,6%) хворих I та II груп відповідно. Це можна пояснити вираженими інтоксикаційним і анемічним синдромами та їх тяжкістю в дебюті ГЛ. Так, у обстежених хворих перед початком ПХТ концентрація гемоглобіну в гемограмі складала в I групі 96,1±9,03 г/л та 91,75±8,28 г/л в II групі, що безумовно додатково потенціює навантаження на ССС унаслідок гіпоксії міокарда.

За даними добового холтерівського ЕКГ моніторингу, перед початком цитостатичної терапії у пацієнтів I групи прояви тахікардії були зафіксовані у 25 (53,2%) хворих, поодинокі надшлуночкові екстрасистолі (НШЕ) у 19 (40,4%) хворих, що супроводжували збільшення фізичної активності пацієнтів. У хворих II групи за наявності супутньої ІХС були діагностовано періоди тахікардії у 26 (72,2%) хворих, епізоди поодинокі НШЕ та шлуночкової екстрасистолії (ШЕ) – у 19 (52,7%) та 9 (25%) пацієнтів відповідно, а також короткотривалі періоди депресії сегмента ST, що розвивались за умов збільшення фізичного навантаження.

Кардальні тропоніни I в сироватці крові усіх пацієнтів обох груп до початку цитостатичної терапії були негативні, а саме <0,5 нг/мл.

Після курсів індукції ремісії у хворих I групи без супутніх захворювань ССС кумулятивна доза АА за доксорубіцином складала 174,07±22,13 мг/м<sup>2</sup>, що супроводжувалось короткочасною (протягом 4,12±1,2 дні) появою скарг на задишку при фізичному навантаженні, відчуттям серцебиття у 12 (25,5%) пацієнтів. При проведенні повторного добового ЕКГ-моніторингу у 23 (49%) хворих при мінімальній фізичній активності на фоні періодів тахікардії виявлені епізоди поодинокі НШЕ. Одночасно, у 3 (6,4%) хворих при оцінці біохімічних показників наявності некротичного ураження міокарда після введення АА у складі комплексної хіміотерапії ГЛ були зафіксовані позитивні результати тесту на тропонін I в сироватці крові, що становили >0,5 нг/мл. Таким чином, у хворих I групи при накопиченні кумулятивної дози доксорубіцину 100-200 мг/м<sup>2</sup> 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, у 49% пацієнтів без супутніх захворювань ССС мали місце порушен-

ня біоелектричної активності міокарда, які тільки у 6,4% з них супроводжувались позитивними маркерами некрозу кардіоміоцитів.

У хворих II групи із супутньою ІХС кумулятивна доза АА склала  $162,04 \pm 24,65$  мг/м<sup>2</sup>, що 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, вищеперераховані симптоми тривали  $7,12 \pm 0,92$  дні. У всіх 36 (100%) пацієнтів із супутньою ІХС за допомогою добового ЕКГ-моніторингу на фоні мінімальної фізичної активності були зафіксовані періоди тахікардії, 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. У 7 (19,4%) хворих II групи після курсів індукції ремісії біохімічний маркер некрозу міокарда тропонін I був позитивний і становив  $>0,5$  нг/мл. Таким чином, у всіх 100% хворих на ГЛ із супутньою ІХС на фоні низьких кумулятивних доз АА відмічається розвиток антрациклін-індукованого порушення біоелектричної активності міокарда, яке лише у 19,4% пацієнтів супроводжується підйомом рівня тропоніну I вище 0,5 нг/мл.

Враховуючи той факт, що клінічна картина антрациклінової кардіотоксичності характеризується малосимптомністю, формуванням БММ, найбільш інформативним методом спостереження за пацієнтами в динаміці ПХТ є проведення добового ЕКГ-моніторингу, який дозволяє своєчасно діагностувати мінімальні зміни біоелектричної активності міокарда.

### Висновки

1. У 53,2% хворих на ГЛ без супутніх захворювань ССС до проведення ПХТ спостерігаються порушення біоелектричної активності міокарда у вигляді синусової тахікардії та НШЕ, що пояснюється вираженими анемічним та інтоксикаційним синдромами в дебюті ГЛ.

2. За наявності супутньої ІХС у маніфесті ГЛ порушення біоелектричної активності міокарда відмічалось у 72,2% хворих, що характеризувались складними порушеннями ритму, які потенціюються поглибленням гіпоксії на фоні тривалого супутнього захворювання ССС.

3. Низькі кумулятивні дози АА у хворих на ГЛ без ІХС на фоні зменшення скарг з боку ССС призводили до збільшення частоти виникнення порушень ритму протягом доби при мінімальному фізичному навантаженні, за даними добового ЕКГ-моніторингу, у 49% пацієнтів, які супроводжувались діагностично значущим зростанням тропоніну I тільки у 12% із них.

4. За наявності супутньої ІХС у 100% хворих на ГЛ були зафіксовані порушення біоелектричної активності міокарда у вигляді порушень ритму, подовження інтервалу Q-T, депресії сегменту ST, що супроводжувались розвитком клінічної симптоматики уражень ССС у 30,5% пацієнтів та наявністю діагностично значущим підвищення тропоніну I лише у 19% із них.

5. Найбільш інформативним методом діагностики ранньої антрациклінової кардіотоксичності можна вважати добовий холтерівський моніторинг ЕКГ, який дозволяє зафіксувати мінімальні зміни біоелектричної активності міокарда в динаміці ПХТ у хворих на ГЛ за умов наявності супутньої ІХС.

**Перспективи подальших досліджень.** Вдосконалення діагностики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на ГЛ підвищеного кардіологічного ризику має велике клінічне значення, оскільки її розвиток обмежує можливості призначення сучасних схем ПХТ у повному обсязі і, відповідно, зменшує відсоток досягнення клініко-гематологічних ремісій. Несвоєчасне виявлення антрациклін-індукованих уражень міокарда, невідповідність їх медикаментозної корекції може бути причиною формування пізніх форм кардіотоксичності у вигляді серцевої недостатності. Перспективним напрямком наукових досліджень є застосування холтерівського добового ЕКГ-моніторингу у пацієнтів з ГЛ, особливо за умов наявності супутньої ІХС, в динаміці цитостатичного лікування із включенням АА з метою виявлення і проведення профілактики ранніх кардіотоксичних ускладнень.

## Література

1. Ватутин Н.Т. Безболевого ишемия миокарда / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинин, Е.В. Долженко, Е.В. Складная, О.К. Кашанская, С. Захама // Укр кардіол журн. – 2007. – № 3 – С. 97-103
2. Калинин Н.В. Взаимосвязь безболевого ишемии миокарда и вариабельности сердечного ритма у пациентов, получивших малые кумулятивные дозы антрациклинов / Н.В. Калинин // Укр. терапевт. журн. – 2006. – № 4. – С. 27-30
3. 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. 69-73.
4. Снеговой А.В. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами / А.В. Снеговой, М.В. Вицнян, М.В. Копп, В.Б. Ларионова // Злокачественные опухоли – 2015. – № 4. – С. 369-378.
5. 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.
6. Cardinale D. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy / D. Cardinale, M.T. Sandri, A. Colombo [et al.]. – 2004. – Vol. 109 – P. 2749-2754

7. Curigliano G. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guide lines / G. Curigliano, D. Cardinale, T. Suter, G. Plataniotis [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol. 23, Suppl. 7. – P. 155-166
8. Horacek J.M. Biomarkers of cardiac injury in detection of cardiotoxicity induced by chemotherapeutic agents / J.M. Horacek // *Mil. Med. Sci. Lett.* – 2011. – Vol. 80. – P. 103-117.
9. Kilickap S. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity / S. Kilickap, I. Barista, E. Akgul [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2005. – Vol. 16. – P. 798-804
10. Lymanets T. 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 / T. Lymanets, I. Skrypnik, G. Maslova // *Hematologica*. – 2016. – Vol. 101, Suppl. 1. – P. 683
11. Suter T.M. Cancer drugs and the heart: importance and management / T.M. Suter, M.S. Ewar // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – P. 1102-1111.

УДК [616.155.392+616.12-005.4]:615.099-07

### ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ РАННЬОЇ АНТРАЦИКЛІНОВОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЛЕЙКЕМІЇ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

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

**Резюме.** В статті наведені результати власних досліджень по оцінці підходів до діагностики ранньої антрациклінової кардіотоксичності в динаміці поліхіміотерапії у хворих на гострі лейкемії (ГЛ), які знаходяться у групі ризику токсичних уражень міокарда у зв'язку із наявністю супутньої ішемічної хвороби серця. Показано, що при досягненні низьких кумулятивних доз антрациклінових антибіотиків у хворих на ГЛ без ІХС на фоні усунення анемічного і інтоксикаційного синдромів відмічається зменшення скарг з боку ССС, що супроводжується порушеннями біоелектричної активності міокарда, за даними добового ЕКГ моніторингу, у 49% пацієнтів, що поєднується з діагностично значущим зростанням тропоніну І тільки у 12% пацієнтів. За наявності супутньої ІХС у 100% хворих зафіксовані порушення ритму, подовження інтервалу Q-T, депресії сегменту ST, що супроводжувались розвитком клінічної симптоматики уражень ССС у 30,5% випадків та наявністю діагностично значущого підвищення тропоніну І лише у 19% пацієнтів. Отже, найбільш інформативним методом діагностики ранньої антрациклінової кардіотоксичності можна вважати добовий холтеровський моніторинг ЕКГ, який дозволяє зафіксувати мінімальні зміни біоелектричної активності міокарда в динаміці ПХТ у хворих на ГЛ за наявності супутньої ІХС.

**Ключові слова:** гостра лейкемія, ішемічна хвороба серця, антрациклінова кардіотоксичність, ЕКГ моніторинг, тропонін І.

УДК [616.155.392+616.12-005.4]:615.099-07

### ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАННЕЙ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Скрипник И. Н., Лиманец Т. В., Маслова А. С.

**Резюме.** В статье приведены результаты собственных исследований по оценке подходов к диагностике ранней антрациклиновой кардиотоксичности в динамике полихимиотерапии у больных острыми лейкозами (ОЛ), которые находятся в группе риска токсических поражений миокарда в связи с наличием сопутствующей ишемической болезнью сердца. Показано, что при достижении низких кумулятивных доз антрациклиновых антибиотиков у больных ОЛ без ИБС на фоне устранения анемического и интоксикационного синдромов отмечается уменьшение жалоб со стороны ССС, что сопровождается нарушениями биоэлектрической активности миокарда, по данным суточного ЭКГ мониторинга, у 49% пациентов, что сочетается с диагностически значимым ростом тропонина І только в 12% пациентов. При наличии сопутствующей ИБС у 100% больных зафиксированы нарушения ритма, удлинение интервала Q-T, депрессии сегмента ST, сопровождающиеся развитием клинической симптоматики поражений ССС в 30,5% случаев и наличием диагностически значимого повышения тропонина І только у 19% пациентов. Таким образом, наиболее информативным методом диагностики ранней антрациклиновой кардиотоксичности можно считать суточный холтеровский мониторинг ЭКГ, который позволяет зафиксировать минимальные изменения биоэлектрической активности миокарда в динамике ПХТ у больных ОЛ при условии наличия сопутствующей ИБС.

**Ключевые слова:** острый лейкоз, ишемическая болезнь сердца, антрациклиновая кардиотоксичность, ЭКГ-мониторинг, тропонин І.

UDC [616.155.392+616.12-005.4] 615.099-07

### THE PECULIARITIES OF EARLY DIAGNOSIS OF ANTHRACYCLINE CARDIOTOXICITY IN ACUTE LEUKEMIA PATIENTS WITH CONCOMITANT ISCHEMIC HEART DISEASE

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

**Abstract.** The article presents the results of own researches on the assessment of approaches to the diagnosis of early anthracycline cardiotoxicity in the polychemotherapy (PCT) dynamics in patients with acute leukemia (AL) which are at high risk of myocardial toxic injuries due to the presence of the concomitant ischemic heart disease (IHD). The recommendations of the European Society for Medical Oncology (ESMO, 2012) were taken into account during the monitoring of the cardiovascular system state on the background of anthracycline exposure.

The aim was to compare the frequency and nature of changes in bioelectric myocardium activity in patients with acute leukemia in the dynamics of remission induction chemotherapy according to the daily ECG-monitoring with the changes of biochemical anthracycline-induced myocardial necrosis markers.

**Materials and methods.** The study involved 83 patients with newly diagnosed AL, PCT schemes included anthracycline antibiotics (AA) (19 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), 64 – acute myeloid leukemia (AML). The age of patients was 16-72 years, among them male – 43 (51.8%), women – 40 (48.2%) patients. The duration of ischemic heart disease was from 3 to 15 years. The IHD structure included: stable angina of I- II functional classes and diffuse atherosclerosis.

Depending on the presence of concomitant IHD patients were divided into two groups: group I (n = 47) – AL patients without concomitant IHD; group II (n = 36) – AL patients with concomitant IHD.

The patient's condition assessment was performed twice: before specific therapy and after courses of remission induction in achieving AA cumulative dose 100–200 mg/m<sup>2</sup>. The general clinical assessment of patients' complaints, daily ECG-monitoring (general characteristics evaluated heart rate, types of cardiac arrhythmias, the ST-segment and interval QT changes), determination of troponin I in serum was performed using immunoassay.

**Results.** In 12 (25.5%) patients of group I after reaching AA cumulative dose up to 174.07±22.13 mg/m<sup>2</sup> the cardiac complaints appearance was noted for over 4.12±1.2 days. According to the daily ECG-monitoring in 28 (49%) pts of group I with minimal physical activity on the tachycardia background the episodes of solitary supra-ventricular extrasystoles (SVE) were detected, only in 3 (6.4%) patients these ECG changes were accompanied by the increased levels of troponin I in serum >0.5 ng/ml. In 26 (72.2%) of group II with concomitant IHD the cardiac complaint were recorded during 7.12±0.92 days on a background of AA cumulative dose of 162.04±24.65 mg/m<sup>2</sup>. In all 36 (100%) patients of group II the periods of tachycardia were recorded on ECG monitoring, that were accompanied by the increasing number of single SVE, episodes of paired and group SVE – in 24 (66.6%) patients, single episodes of ventricular extrasystoles – in 19 (52%) and increased number of clinically significant ST-segment depression periods – in 29 (80.5%) and Q-T prolongation – in 14 (38.8%) patients. However, only in 7 (19.4%) patients of group II the troponin I was >0.5 ng/ml.

Thus, the daily ECG monitoring can be considered the most sensitive method for early diagnosis of anthracycline cardiotoxicity, which allows to record minimal changes of the myocardium bioelectric activity changes in the PCT dynamics in patients with AL with the concomitant IHD presence.

**Keywords:** acute leukemia, ischemic heart disease, anthracycline cardiotoxicity, ECG-monitoring, troponin I.

*Рецензент – проф. Катеринчук І. П.*

*Стаття надійшла 26.07.2016 року*