

УДК 616-008.9+616.127+616.155.392+613.95

**Т.В. Шатинська, О.Б. Синоверська, З.В. Вовк,
Т.Г. Березна, І.В. Шлімкевич**

Особливості метаболічної кардіопротекції антрациклінової кардіоміопатії в дітей із гострою лейкемією

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 3(139): 54-62. doi: 10.15574/SP.2024.139.54

For citation: Shatynska TV, Synoverska OB, Vovk ZV, Berezna TG, Shlimkevych IV. (2024). Peculiarities of metabolic cardioprotection in children with anthracycline cardiomyopathy. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(139): 54-62. doi: 10.15574/SP.2024.139.54.

Протокольна хіміотерапія (ПХТ) гострої лейкемії (ГЛ) у дітей передбачає застосування кардіотоксичних препаратів, зокрема, антрациклінових антибіотиків. Патоморфологічні ураження серця в таких пацієнтів можуть формувати серцеву недостатність (СН). Сучасні теорії патогенезу антрациклінової кардіоміопатії в дітей висвітлюють лише окремі аспекти її розвитку, що потребує вивчення патогенетичних ланок, ранніх клініко-діагностичних маркерів та їхньої ефективної корекції.

Мета — встановити ранні діагностичні критерії ураження серця в дітей із ГЛ на тлі кардіотоксичної терапії.

Матеріали та методи. Обстежено 70 дітей із ГЛ, які отримували лікування згідно з протоколами ALL IC BFM 2009. Обстеження проведено на передпротокольному етапі, наприкінці першої фази I та II протоколів. За кумулятивною дозою доксорубіцину пацієнтів поділено на I та II групи. Кожну з груп поділено на підгрупи (з кардіопротекцією та без кардіопротекції). З метою кардіопротекції використано L-карнітинвмісний препарат.

Результати. Встановлено, що в пацієнтів із ГЛ у результаті застосування антрациклінів розвивається оксидативний стрес, що супроводжується активацією антиоксидантного захисту. Крім того, спостерігаються прояви енергетичного дефіциту з переважанням анаеробного гліколізу. Проявом СН було зростання натрійуретичного гормону. Проаналізовано вплив кумулятивної дози доксорубіцину на серцево-судинну систему в дітей із ГЛ, а також проведено метаболічну кардіопротекцію L-карнітинвмісним препаратом.

Висновки. Формування кардіотоксичних уражень міокарда у вигляді антрациклінової кардіоміопатії в пацієнтів із ГЛ, що отримують ПХТ, провадить зростання рівня натрійуретичного гормону в 4,5 рази вже наприкінці першої фази I протоколу. При цьому максимальні значення маркера СН характерні дітям, які отримали вищу кумулятивну дозу антрацикліну наприкінці ПХТ. Встановлено, що кардіопротекція L-карнітинвмісним препаратом стабілізує показники пероксидації білків і ліпідів вдвічі, зменшує прояви енергодефіциту міокарда та знижує рівень маркера СН.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гостра лейкемія, хіміотерапія, доксорубіцин, кардіоміопатія, діти.

Peculiarities of metabolic cardioprotection in children with anthracycline cardiomyopathy

T.V. Shatynska, O.B. Synoverska, Z.V. Vovk, T.G. Berezna, I.V. Shlimkevych

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Protocol chemotherapy of acute leukemia in children involves the use of cardiotoxic drugs, in particular anthracycline antibiotics. Pathomorphological lesions of the heart in such patients can form heart failure. Modern theories of the pathogenesis of anthracycline cardiomyopathy in children highlight only certain aspects of its development, which requires the study of pathogenetic links, early clinical diagnostic markers and their effective correction.

Aim — to establish early diagnostic criteria for heart damage in children with acute leukemia on the background of cardiotoxic therapy.

Materials and methods. 70 children with acute leukemia treated according to ALL IC BFM 2009 protocols were examined. They were examined at the pre-protocol stage, at the end of the first phase I and II protocols. According to the cumulative dose of doxorubicin, patients were divided into I and II groups. Each of the groups, in turn, was divided into subgroups (with cardioprotection and without cardioprotection). For the purpose of cardioprotection, an L-carnitine-containing preparation was used.

Results. It has been established that oxidative stress develops in patients with acute leukemia as a result of the use of anthracyclines, which is accompanied by the activation of antioxidant defenses. In addition, there are manifestations of energy deficiency with a predominance of anaerobic glycolysis. Manifestation of acute leukemia was an increase in natriuretic hormone. The influence of the cumulative dose of doxorubicin on the cardiovascular system in children with acute leukemia was analyzed, and metabolic cardioprotection with an L-carnitine-containing drug was also performed.

Conclusions. The formation of cardiotoxic lesions of the myocardium in the form of anthracycline cardiomyopathy in patients with acute leukemia receiving protocol chemotherapy leads to a 4.5-fold increase in the level of natriuretic hormone already at the end of the first phase I of the protocol. At the same time, the maximum values of the heart failure marker are characteristic of children who received a higher cumulative dose of anthracycline at the end of protocol chemotherapy. It has been established that cardioprotection with an L-carnitine-containing drug stabilizes the indicators of protein and lipid peroxidation by two times, reduces the manifestations of myocardial energy deficiency, and lowers the level of the heart failure marker.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: acute leukemia, chemotherapy, doxorubicin, cardiomyopathy, children.

Вступ

Досягнення сучасних протоколів лікування онкохворих пацієнтів дитячого віку полягають у виживанні цих пацієнтів на рівні понад 80% [9]. Проте актуальною проблемою дитячої онкогематології залишається вчасне медикаментозне коригування ускладнень у таких хворих після застосування токсичних медикаментозних середників. Передусім це стосується мінімізації кардіотоксичних ефектів протокольної хіміотерапії (ПХТ) [7,13,15].

Лікування гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) передбачає застосування ПХТ, яка передбачає застосування антрациклінових антибіотиків (АА). Відомо, що 50% онкогематологічних пацієнтів отримують АА [16]. Зокрема, ці лікарські засоби володіють ефективними протипухлинними властивостями, однак є токсичними для людського організму, а відтак — і тропними до клітин міокарда. Слід зазначити, що, маскуючись клінікою основного захворювання, антрациклінові ураження міокарда можуть тривало не діагностуватися [6]. Тоді як патоморфологічні зміни в кардіоміоцитах (КМЦ) прогресують і, як наслідок, можуть формувати серцеву недостатність (СН), зокрема застійного характеру [3,11].

Наукові дослідження останніх років акцентують твердження дозозалежного ефекту препаратів антрациклінового ряду. Зокрема, характерним є домінування серцевих ускладнень на тлі збільшення кумулятивної дози, а ураження міокарда в більшості випадків стають резистентними до лікування і формують непоправні зміни в КМЦ [2,5].

Аналіз світової літератури свідчить, що вчені досліджують механізми розвитку антрацикліноіндукованої кардіотоксичності, проте тема є актуальною і дотепер. Дискутабельними є механізми вільнорадикального окислення ліпідів, пошкодження мітохондрій, зміни енергетичного обміну серцевого м'яза, утворення вторинних алкогольних метаболітів [1,8,10].

Вивчено здатність АА підвищувати проникливість мембран КМЦ, що призводить до порушення анатомічної цілісності власне мітохондрій, і пригнічення окисного фосфорилування та зниження концентрації в мітохондріях енергетичних сполук [12,14].

Кардіоваскулярні механізми ураження в пацієнтів із ГЛЛ потребують глибшого вивчен-

ня та аналізу змін, що дасть змогу підвищити якість життя таких дітей і відповідно продовжити терапію основного захворювання.

Мета дослідження — встановити ранні діагностичні критерії ураження серця в дітей із ГЛЛ на тлі кардіотоксичної терапії.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 70 дітей із ГЛЛ, які отримували лікування згідно з протоколами ALL IC BFM 2009, яке передбачало: I протокол, mM-протокол та II протокол.

На сьогодні в Україні запроваджено в дію Стандарт медичної допомоги «Гострий лімфобластний лейкоз у дітей» (лікування в першому гострому періоді), затверджений Міністерством охорони здоров'я України в грудні 2023 року, який передбачає застосування АА.

Усіх пацієнтів із ГЛЛ обстежено на передпротокольному етапі (для визначення змін серцево-судинної системи (ССС) під впливом основного захворювання) та наприкінці I фази I протоколу ПХТ (30-та доба) (для верифікації ятрогенних змін ССС). Комплекс обстежень цих пацієнтів: дослідження системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) (ТБК-активні продукти, дієнові кон'югати — ДК), перекисного окиснення білків (ПОБ) (окисні модифікації білків — ОМБ), антиоксидантного захисту — АОЗ (каталаза, церулоплазмін — ЦП), анаеробного гліколізу (лактат, піруват), енергетичного забезпечення (аденозинтрифосфат — АТФ) та визначення маркерів СН (натрійуретичний гормон (В тип) N-кінцевий поліпептид — NT-pro-BNP).

У дітей із діагностованою антрацикліновою кардіоміопатією (АКМП) повторне обстеження проведено наприкінці mM-протоколу та I фази II протоколу.

Усіх пацієнтів з АКМП за кумулятивною дозою доксорубіцину (ДР) поділено на дві групи:

I група (n=21) — діти з АКМП, які отримували дозу ДР 100,0–200,0 мг/м² (середній вік — 4,2±0,2 року; середня площа тіла — 0,67±0,03 м²). Пацієнтів цієї групи поділено на дві підгрупи:

I А (n=11) — діти з АКМП на тлі ГЛЛ, яким на тлі протокольної терапії застосовано кардіопротекторну терапію L-карнітинвмісним препаратом;

I В (n=10) — діти з АКМП на тлі ГЛЛ без кардіопротекції (протокольна терапія).

Таблиця 1

Показники перекисного окислення ліпідів у дітей із гострою лімфобластною лейкемією під впливом I етапу протокольної хіміотерапії (M±m)

Показник	Група контролю ¹ (n=20)	I візит ² (n=70)	I фаза I протоколу ³ (n=70)
ТБК-активні продукти, нмоль/мл	3,61±0,03	3,52±0,03	5,5±0,1 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
ДК, ум. од.	0,95±0,06	1,12±0,04	2,87±0,04 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001

Примітка: р — вірогідність різниці показників ПОЛ у групі контролю (1) та в дітей із ГЛ при I візиті хворого (2) та після I фази I протоколу ПХТ (3).

II група (n=26) — діти з АКМП на тлі ГЛЛ, які отримували дозу ДР 300,0–400,0 мг/м² (середній вік — 13,5±0,3 року; середня площа тіла — 1,53±0,02 м²). Пацієнтів цієї групи поділено на дві підгрупи:

II А (n=13) — діти з АКМП на тлі ГЛЛ, яким на тлі протокольної терапії застосовано кардіопротекторну терапію L-карнітинвмісним препаратом.

II В (n=13) — діти з АКМП на тлі ГЛЛ без кардіопротекції (протокольна терапія).

L-карнітинвмісний препарат застосовано з 39-ї доби I ПХТ у вигляді 20,0% розчину для орального застосування в початковій дозі 50,0 мг/кг/добу, з її подвоєнням через 2 тижні до 100,0 мг/кг/добу в 3 застосування за 30 хв до вживання їжі. Тривалість курсу для дітей з АКМП, які отримували нижчу кумулятивну дозу ДР, становила 60 діб (кінець I фази та II фаза I протоколу, 2 тижні після I протоколу, 1 тиждень mM-протоколу, 2 тижні перед II протоколом хіміотерапії) та для дітей із вищою кумулятивною дозою цитостатика — 90 діб (кінець I фази та II фаза I протоколу, 2 тижні після I протоколу, mM-протокол, 2 тижні перед II протоколом ПХТ).

Групу контролю становили 20 практично здорових дітей аналогічного з хворими віку.

Кількісну оцінку концентрації NT-pro-BNP (пг/мл) у плазмі крові дітей проведено методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу «ECLA» із застосуванням поліклональних антитіл на автоматичних аналізаторах фірми «Хоффман–Ла Рош»: Єлексис 1010, 2010, E170 Модулар і тест-системи «Єлексис proBNP» фірми «Roche» (Швейцарія) на базі сертифікованої медичної лабораторії «Сінево».

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Статистичну обробку даних проведено загальноприйнятими методами. У роботі використано пакети аналізу описової статистики «Microsoft Office Excel». Середні величини подано у вигляді (M±m), де M — середнє значення показника, m — стандартна похибка середнього. Для порівняння середніх значень застосовано критерій Стьюдента. Результати прийнято статистично вірогідними при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

У дітей із ГЛЛ на тлі ПХТ спостерігався дисбаланс системи окисно-відновних процесів, зокрема, активація ПОЛ та зміни в АОЗ. Рівень кінцевих продуктів ПОЛ — ТБК-активних продуктів та ДК у дітей із ГЛ наприкінці I фази I протоколу хіміотерапії відповідно в 1,6 та 2,6 раза перевищував аналогічні показники, визначені на допротокольному етапі обстеження цих пацієнтів (p<0,001) (табл. 1).

Враховуючи домінування процесів ПОЛ у дітей із ГЛЛ на ПХТ, оцінено ПОБ. При цьому зростання рівня основних фракцій ОМБ відзначалося в пацієнтів із ГЛЛ вже наприкінці I фази I протоколу порівняно з групою контролю (p_N<0,001) (табл. 2).

Переважаання надмірно активованих продуктів ПОЛ і білків у пацієнтів із ГЛЛ на ПХТ призвело до інтенсивної діяльності системи АОЗ. Підтвердженням стало збільшення активності ЦП і зменшення активності каталази наприкінці I фази I протоколу порівняно з контролем (p_N<0,001) та результатами цих показників, отриманих при I візиті пацієнтів (p<0,001) (табл. 3).

Отже, у пацієнтів із ГЛЛ на тлі ПХТ спостерігається гіперактивація ПОЛ, що зумовлює зрив процесів антиоксидантних систем. Крім того, накопичені продукти метаболічного обміну зрушують компенсаторно-адаптивні реакції в дітей із ГЛЛ вже наприкінці I етапу ПХТ.

Оцінювання активності продуктів анаеробного гліколізу в дітей із ГЛЛ на тлі ПХТ вже

Таблиця 2

Показники перекисного окислення білків у дітей із гострою лімфобластною лейкемією під впливом I етапу протокольної хіміотерапії (M±m)

Показник	Група контролю ¹ (n=20)	I візит ² (n=70)	I фаза I протоколу ³ (n=70)
ОМБ-356, ум. од.	0,75±0,04	1,06±0,04 p ₁₋₂ <0,01	2,12±0,01 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
ОМБ-370, ум. од.	0,63±0,04	0,86±0,04	1,33±0,01 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,01
ОМБ-430, ум. од.	0,30±0,02	0,48±0,02 p ₁₋₂ <0,01	0,65±0,02 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05
ОМБ-530, ум. од.	0,08±0,01	0,14±0,01 p ₁₋₂ <0,05	0,30±0,02 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,01

Примітка: p — вірогідність різниці показників ПОБ у групі контролю (1) та в дітей із ГЛ при I візиті хворого (2) та після I фази I протоколу ПХТ (3).

Таблиця 3

Показники антиоксидантного захисту в дітей із гострою лімфобластною лейкемією під впливом I етапу протокольної хіміотерапії (M±m)

Показник	Група контролю ¹ (n=20)	I візит ² (n=70)	I фаза I протоколу ³ (n=70)
Каталаза, мгН ₂ О ₂ /мл	9,1±0,3	5,3±0,1 p ₁₋₂ <0,001	3,4±0,2 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
ЦП, ум. од.	22,7±0,9	52,6±1,3 p ₁₋₂ <0,001	73,4±1,3 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001

Примітка: p — вірогідність різниці показників АОЗ у групі контролю (1) та дітей із ГЛ при I візиті хворого (2) та після I фази I протоколу ПХТ (3).

Таблиця 4

Показники анаеробного гліколізу в дітей із гострою лімфобластною лейкемією під впливом I етапу протокольної хіміотерапії (M±m)

Показник	Група контролю ¹ (n=20)	I візит ² (n=70)	I фаза I протоколу ³ (n=70)
Лактат, ммоль/л	0,39±0,02	0,26±0,02	0,9±0,1 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Піруват, мкмоль/л	50,1±0,4	48,5±0,6	32,5±1,3 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001

Примітка: p — вірогідність різниці показників у групі контролю (1) та в дітей із ГЛ при I візиті хворого (2) та після I фази I протоколу ПХТ (3).

наприкінці I фази I протоколу показало підвищення рівня лактату та зниження пірувату порівняно з аналогічними показниками в групі контролю (p_N<0,001) (табл. 4).

Активация анаеробного гліколізу свідчить про гіпоксію, у результаті чого відзначається енергодефіцит клітин організму, передусім КМЦ. Слід зазначити, що кінцевими продуктами анаеробного гліколізу є молочна кислота, що ще більше може поглиблювати ішемію міокарда.

Враховуючи надмірний анаеробний гліколіз у пацієнтів із ГЛЛ на тлі ПХТ, оцінено енергетичне забезпечення, зокрема визначено рівень АТФ. Дослідженням встановлено, що в досліджуваній групі дітей вже наприкінці I фази I протоколу рівень АТФ був у 1,9 та 2,0 раза нижчим за такий на передпротокольному обстеженні цих пацієнтів (p<0,001) та в групі контролю (p_N<0,001), відповідно (табл. 5).

Аналіз отриманих результатів показав ланцюг патогенетичних механізмів енергодефіциту, пов'язаних як із процесами детоксикації, так і з кардіотоксичним впливом АА на мітохондрії, передусім КМЦ, що формувало умови для розвитку СН.

Підвищення в 5 разів (p<0,001) рівня натрійуретичного гормону (В типу) N-кінцевого поліпептиду в дітей із ГЛЛ після I фази I протоколу вказувало на формування СН (табл. 5).

Отже, застосування АА в дітей із ГЛЛ призводить до гіперактивації ПОЛ та білків, зриву антиоксидантних процесів, а також підвищення рівня маркера СН унаслідок енергодефіциту, що є патогенетичною ланкою альтерації КМЦ та метаболічною передумовою для міокардіальної дисфункції.

Проведення вищеописаного етапу наукового дослідження дало змогу серед усіх обстежених дітей із ГЛЛ (n=47) на тлі ПХТ виділити групу

Таблиця 5

Показники аденозинтрифосфату та маркера серцевої недостатності в дітей із гострою лімфобластною лейкемією під впливом I етапу протокольної хіміотерапії (M±m)

Показник	Група контролю ¹ (n=20)	I візит ² (n=70)	I фаза I протоколу ³ (n=70)
АТФ, мкмоль / 1 г Hb	3,4±0,1	3,32±0,03	1,71±0,02 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
NT-pro-BNP, пг/мл	46,9±3,3	42,4±4,6	214,1±9,0 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001

Примітка: p — вірогідність різниці показників у групі контролю (1) та в дітей із ГЛ при I візиті хворого (2) та після I фази I протоколу ПХТ (3).

Таблиця 6

Показники перекисного окислення ліпідів у дітей з антрацикліновою кардіоміопатією залежно від кумулятивної дози доксорубіцину (M±m)

Показник	Група контролю ¹ (n=20)	Діти з АКМП	
		I група ⁴ (n=21)	II група ⁵ (n=26)
I візит²			
ТБК-активні продукти, нмоль/мл	3,61±0,03	3,3±0,1	3,53±0,04
ДК, ум. од.	1,03±0,06	0,75±0,02	1,72±0,04 p ₁₋₂ <0,001 p ₄₋₅ <0,001
I фаза I протоколу³			
ТБК-активні продукти, нмоль/мл	3,62±0,03	4,72±0,10 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,01	6,1±0,2 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₅ <0,05
ДК, ум. од.	1,01±0,06	2,5±0,1 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05	3,2±0,1 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₅ <0,001

Примітка: p — вірогідність різниці показників ПОЛ у групі контролю (1) та в дітей з АКМП I (4) та II (5) груп при I візиті (2) та після I фази I протоколу ПХТ (3).

пацієнтів з АКМП. У такої групи обстежених спостерігалися порушення окислювальних процесів, антиоксидантний зрив на тлі енергодефіциту клітин міокарда.

Аналіз рівня показників ПОЛ у дітей із ГЛЛ залежно від кумулятивної дози ДР показав переважання ТБК-активних продуктів та ДК в 1,3 раза (p<0,05), ніж у пацієнтів, які отримували нижчу кумулятивну дозу антрацикліну (табл. 6).

Отже, дозозалежний ефект антрациклінів має чіткий вплив на процеси ліпопероксидації.

Слід зазначити, що дозозалежний ефект відзначався за результатами оцінювання показників ПОБ, так і системи АОЗ. Тому в пацієнтів із вищою дозою антрациклінів фракції ОМБ значно були вищими (p<0,05), ніж у дітей, що отримували нижчу кумулятивну дозу. Так, рівень ЦП в 1,4 раза був вищим у дітей II групи (p<0,001) порівняно з таким показником у пацієнтів I групи. Зауважено, що рівень каталази наприкінці I фази I протоколу в пацієнтів з АКМП обох груп мав мінімальні значення порівняно з таким показником у групі контролю (p<0,001). При цьому досліджуваний

показник був мінімальним у I групі пацієнтів з АКМП (p<0,001) (табл. 7).

Отже, метаболічна інтоксикація на тлі антиоксидантного зриву в дітей з АКМП, що отримували вищу кумулятивну дозу антрациклінів, потребує віднести їх у групу за розвитком СН.

Аналогічна тенденція спостерігалася за результатами оцінювання показників анаеробного гліколізу, зокрема, лактату і пірувату. Останні відповідно в 1,3 раза (p<0,001) та 1,1 раза переважали в дітей з АКМП, які отримували вищу кумулятивну дозу ДР, порівняно з пацієнтами I групи (табл. 8).

Отже, отримані результати доводять, що зростання кумулятивної дози цитостатика в пацієнтів II групи поглиблює гіпоксично-ішемічні процеси міокарда, створюючи цим енергодефіцит клітинних елементів.

Доказом енергодефіциту в дітей II групи є низький рівень показника АТФ. Уже наприкінці I фази I протоколу рівень останнього був низьким в обох досліджуваних групах порівняно з контрольною (p<0,001), проте в дітей II групи він був мінімальним (p<0,05) (табл. 9).

Таблиця 7

Показники антиоксидантного захисту в дітей з антрацикліновою кардіоміопатією залежно від кумулятивної дози доксорубіцину ($M \pm m$)

Показник	Група контролю ¹ (n=20)	Діти з АКМП	
		I група ⁴ (n=21)	II група ⁵ (n=26)
I візит²			
Каталаза, мгH ₂ O ₂ /мл	9,1±0,3	3,7±0,2 p ₁₋₂ <0,001	6,2±0,2 p ₁₋₂ <0,001 p ₄₋₅ <0,001
ЦП, ум. од.	22,7±0,9	44,9±2,2 p ₁₋₂ <0,001	56,3±1,9 p ₁₋₂ <0,001
I фаза I протоколу³			
Каталаза, мгH ₂ O ₂ /мл	9,1±0,3	2,4±0,2 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05	3,5±0,2 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₅ <0,001
ЦП, ум. од.	22,7±0,9	60,0±2,1 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05	83,1±1,8 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₅ <0,001

Примітка: p — вірогідність різниці показників АОЗ у групі контролю (1) та в дітей з АКМП I (4), II (5) груп при I візиті (2) та після I фази I протоколу ПХТ (3).

Таблиця 8

Рівень показників анаеробного гліколізу в дітей з антрацикліновою кардіоміопатією залежно від кумулятивної дози доксорубіцину ($M \pm m$)

Показник	Група контролю ¹ (n=20)	Діти з АКМП	
		I група ⁴ (n=21)	II група ⁵ (n=26)
I візит²			
Лактат, ммоль/л	0,39±0,02	0,3±0,1	0,3±0,1
Піруват, мкмоль/л	50,1±0,4	44,2±0,4 p ₁₋₄ <0,001	49,7±1,1
I фаза I протоколу³			
Лактат, ммоль/л	0,39±0,02	1,03±0,01 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	1,32±0,04 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₅ <0,01
Піруват, мкмоль/л	50,1±0,4	23,6±0,5 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	25,9±0,6 p ₂₋₃ <0,001

Примітка: p — вірогідність різниці показників у групі контролю (1), дітей з АКМП I (4) та II (5) груп при I візиті (2), після I фази I протоколу ПХТ (3).

Таблиця 9

Рівень аденозинтрифосфату в дітей з антрацикліновою кардіоміопатією залежно від кумулятивної дози доксорубіцину ($M \pm m$)

Показник	Група контролю ¹ (n=20)	Діти з АКМП	
		I група ⁴ (n=21)	II група ⁵ (n=26)
I візит²			
АТФ, мкмоль / 1 г Hb	3,4±0,1	3,26±0,04	3,42±0,05
I фаза I протоколу³			
АТФ, мкмоль / 1 г Hb	3,4±0,1	1,80±0,08 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	1,61±0,03 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₅ <0,05

Примітка: p — вірогідність різниці показників у групі контролю (1), дітей з АКМП I (4) та II (5) груп при I візиті (2), після I фази I протоколу ПХТ (3).

Аналіз рівня показника NT-pro-BNP наприкінці I фази I ПХТ переважав у пацієнтів II групи (p<0,001) (рис. 1).

Отже, у пацієнтів з АКМП після I етапу дослідження відзначався підвищений рівень маркера СН із вірогідним домінуванням у пацієнтів II групи (r=0,52).

Патогенетичним підґрунтям руйнування, а в подальшому загибелі КМЦ у пацієнтів з АКМП є дисбаланс між вільними радикалами і антиоксидантами в організмі, енергодефіцит КМЦ, що мають дозозалежний ефект від цитостатика та спричиняють міокардіальну дисфункцію.

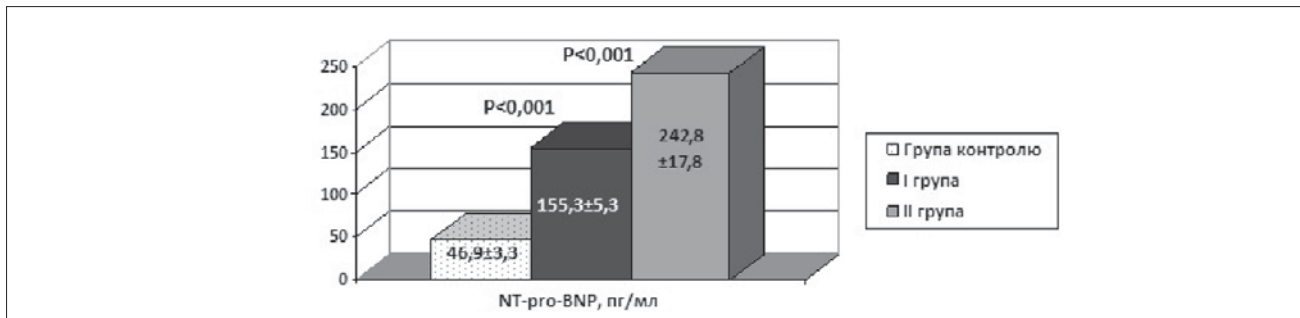


Рис. 1. Рівень натрійуретичного гормону в дітей з антрацикліновою кардіоміопатією наприкінці I фази I протоколу залежно від кумулятивної дози доксорубіцину

Таблиця 10

Динаміка показників перекисного окислення ліпідів у дітей з антрацикліновою кардіоміопатією залежно від тривалості протокольної терапії та проведення кардіопротекторної терапії (M±m)

Показник	Група контролю ¹ (n=20)	Кардіопротекція (n=24)		Без кардіопротекції (n=23)		p ₂₋₄	p ₃₋₅
		I фаза I протоколу ²	I фаза II протоколу ³	I фаза I протоколу ⁴	I фаза II протоколу ⁵		
ТБК-активні продукти, нмоль/мл	3,62±0,03	6,1±0,1 p ₁₋₂ <0,001	3,71±0,02 p ₂₋₃ <0,001	5,5±0,1 p ₁₋₄ <0,001	6,6±0,1 p ₁₋₅ <0,001	<0,05	<0,001
ДК, ум. од.	1,0±0,1	3,1±0,1 p ₁₋₂ <0,001	1,20±0,04 p ₂₋₃ <0,001	2,87±0,04 p ₁₋₄ <0,001	3,5±0,1 p ₁₋₅ <0,001	>0,05	<0,001

Примітка: p — вірогідність різниці показників у групі контролю (1) та в дітей з АКМП з та без кардіопротекції після I фази I (2, 4) та II протоколів ПХТ (3, 5).

Таблиця 11

Динаміка показників антиоксидантного захисту в дітей з антрацикліновою кардіоміопатією залежно від тривалості протокольної хіміотерапії та застосування кардіопротекції (M±m)

Показник	Група контролю ¹ (n=20)	Кардіопротекція (n=24)		Без кардіопротекції (n=23)		p ₂₋₄	p ₃₋₅
		I фаза I протоколу ²	I фаза II протоколу ³	I фаза I протоколу ⁴	I фаза II протоколу ⁵		
Каталаза, мгH ₂ O ₂ /мл	9,1±0,3	2,6±0,1 p ₁₋₂ <0,001	8,5±0,1 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,001	3,4±0,2 p ₁₋₄ <0,001	2,1±0,1 p ₁₋₅ <0,001	<0,05	<0,001
ЦП, ум. од.	22,7±0,9	83,6±1,7 p ₁₋₂ <0,001	28,2±0,5 p ₁₋₃ <0,01 p ₂₋₃ <0,001	73,4±1,3 p ₁₋₄ <0,001	88,4±1,3 p ₁₋₅ <0,001	<0,05	<0,001

Примітка: p — вірогідність різниці показників у групі контролю (1) та в дітей з АКМП з та без кардіопротекції після I фази I (2, 4) та II протоколів ПХТ (3, 5).

Для того щоб нівелювати початкові патогенетичні точки кардіотоксичного впливу антрациклінів на міокард, досліджено прояви метаболічної корекції L-карнітинвмісним препаратом.

Отже, одна (n=24) група пацієнтів отримувала L-карнітинвмісний препарат (пацієнти I A (n=11) та II A (n=13) груп), інша (n=23) — протокольне лікування (пацієнти I B (n=10) та II B (n=13) груп).

Метаболічна терапія поліпшила процеси ліпопероксидації в пацієнтів з АКМП. Наприкінці I фази II протоколу рівень ТБК-активних метаболітів зменшився порівняно з показником наприкінці I фази II протоколу (p<0,001). Порівняння проведено з пацієнтами без кардіопротекції. Тому в дітей після терапії L-карнітинвмісним препаратом рівень ТБК-активних речовин був вірогідно нижчим, ніж у досліджуваній групі без метаболічної терапії левокарнітином (p<0,001).

Також відзначалося зниження рівня ДК у дітей з АКМП під впливом терапії L-карнітинвмісним препаратом наприкінці I фази II протоколу, ніж до проведеної корекції (p<0,001) та при I візиті цих пацієнтів (p<0,001) (табл. 10).

Застосування L-карнітинвмісного препарату позитивно впливало на стан ПОБ. Так, рівень ОМБ у дітей, які отримували кардіопротекцію, наближався до такого в групі контролю і при цьому вірогідно мав відмінність із показниками, визначеними наприкінці I фази I протоколу (p<0,01), та в пацієнтів, які не отримували метаболічної терапії (p<0,001).

Такі результати дають змогу наголосити, що метаболічна кардіопротекція L-карнітинвмісним препаратом у дітей із ГЛЛ на тлі кардіотоксичної терапії ДР профілактує розвиток оксидативного стресу.

Аналогічна тенденція позитивної дії L-карнітинвмісного препарату відзначалася щодо активності антиоксидантної системи. Зокрема,

Таблиця 12

Динаміка показників енергетичного забезпечення в дітей з антрацикліновою кардіоміопатією залежно від тривалості протокової хіміотерапії та проведення кардіопротекції (M±m)

Показник	Група контролю ¹ (n=20)	Кардіопротекція (n=24)		Без кардіопротекції (n=23)		p ₂₋₄	p ₃₋₅
		I фаза I протоколу ²	I фаза II протоколу ³	I фаза I протоколу ⁴	I фаза II протоколу ⁵		
Лактат, ммоль/л	0,43±0,02	1,21±0,02 p ₁₋₂ <0,001	0,52±0,01 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ <0,001	0,92±0,01 p ₁₋₄ <0,001	1,42±0,03 p ₁₋₅ <0,001	>0,05	<0,001
Піруват, мкмоль/л	50,1±0,4	23,4±0,3 p ₁₋₂ <0,001	47,3±0,5 p ₁₋₃ <0,01 p ₂₋₃ <0,001	32,5±1,3 p ₁₋₄ <0,001	18,0±0,3 p ₁₋₅ <0,001	>0,05	<0,001

Примітка: p — вірогідність різниці показників у групі контролю (1) та в дітей із АКМП з та без кардіопротекції після I фази I (2, 4) та II протоколів ПХТ (3, 5).

Таблиця 13

Динаміка показників рівня АТФ в дітей з антрацикліновою кардіоміопатією залежно від тривалості протокової хіміотерапії та проведення кардіопротекції (M±m)

Показник	Група контролю ¹ (n=20)	Кардіопротекція (n=24)		Без кардіопротекції (n=23)		p ₂₋₄	p ₃₋₅
		I фаза I протоколу ²	I фаза II протоколу ³	I фаза I протоколу ⁴	I фаза II протоколу ⁵		
АТФ, мкмоль / 1 г Нв	3,41±0,04	1,71±0,02 p ₁₋₂ <0,001	2,70±0,02 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ <0,001	1,62±0,02 p ₁₋₄ <0,001	0,40±0,02 p ₁₋₅ <0,001	>0,05	<0,001

Примітка: p — вірогідність різниці показників у групі контролю (1) та в дітей з АКМП з та без кардіопротекції після I фази I (2, 4) та II протоколів ПХТ (3, 5).

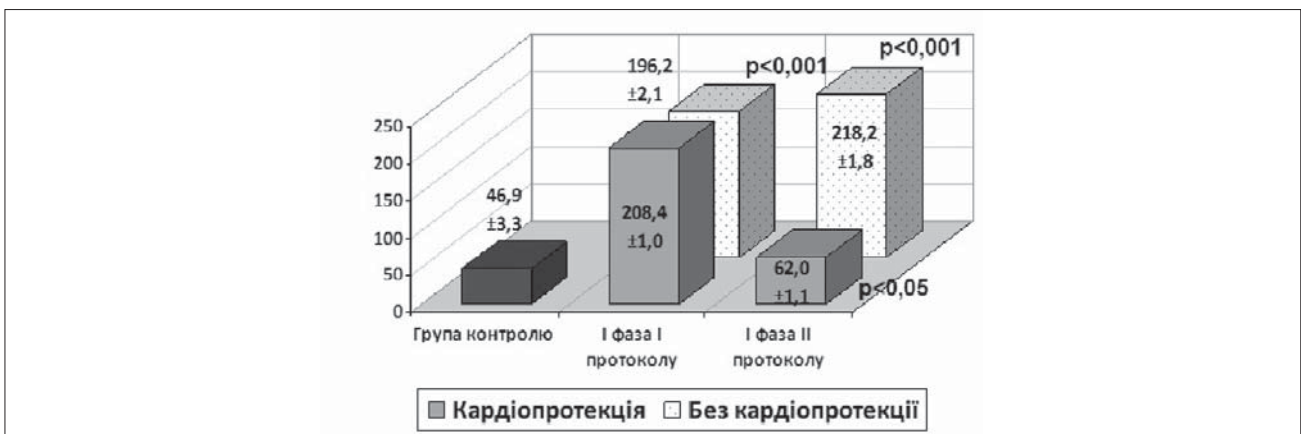


Рис. 2. Рівень натрійуретичного гормону (пг/мл) у дітей з антрацикліновою кардіоміопатією залежно від термінів проведення протокової хіміотерапії та застосування кардіопротекції

наприкінці I фази II протоколу рівні каталази та ЦП у дітей з АКМП, які отримували L-карнітинвмісний препарат, були вищими, ніж у дітей без кардіопротекції (p<0,001), але при цьому були нижчими, ніж у групі контролю (p<0,05) (табл. 11).

Отже, лікування метаболічних порушень L-карнітинвмісним препаратом у дітей з АКМП дає змогу мінімізувати негативний вплив продуктів пероксидації на мембрану КМЦ.

Застосування L-карнітинвмісного препарату в дітей з АКМП наприкінці I фази II протоколу стабілізувало показники анаеробного гліколізу. Так, знизився рівень лактату (p<0,001) та підвищився — пірувату (p<0,001) порівняно з даними до застосування метаболічної кардіопротекції. Слід зазначити, що показники анаеробного забезпечення в групі із застосуванням L-карнітинвмісного препарату мали вірогідну

різницю з групою пацієнтів без метаболічного захисту (p<0,001) (табл. 12).

Оцінювання параметрів анаеробного гліколізу дає змогу стверджувати про балансування показників енергетичного гліколізу в дітей із ГЛЛ, які отримували ПХТ, що передбачає застосування кардіотоксичних препаратів.

Позитивна динаміка застосування L-карнітинвмісного препарату в пацієнтів з АКМП відзначалася за результатами аналізу рівня АТФ. Встановлено, що наприкінці I фази II протоколу показник АТФ вірогідно підвищився порівняно із застосуванням метаболічної терапії (p<0,001) та в групі без кардіопротекції (p<0,001), проте не досягнув рівня дітей у групі контролю (p<0,001) (табл. 13).

Отримані результати вказують на вплив L-карнітинвмісного препарату на ступінь енер-

гетичного забезпечення КМЦ, передусім мітохондрій.

Аналіз рівня маркера СН — натрійуретичного гормону показав вірогідну відмінність порівняно з рівнем останнього наприкінці I фази I протоколу ($p < 0,001$), проте рівень його не досягнув у контрольній групі ($p < 0,05$) (рис. 2).

Отже, лікування L-карнітинвмісним препаратом у пацієнтів з АКМП впливає на зниження рівня маркера СН під час кардіотоксичної терапії АА.

Висновки

Сучасні теорії патогенезу АКМП у дітей висвітлюють лише окремі аспекти її розвитку. Тому пошук нових патогенетичних ланок, ранніх клініко-діагностичних маркерів та їхньої ефективної корекції шляхом удосконалення існуючих лікувальних заходів залишаються актуальними.

У пацієнтів з АКМП виявлені ознаки оксидативного стресу за рахунок пероксидації ліпідів

і білків, а також пригнічення АОЗ, що розвивається на тлі активації анаеробного гліколізу, а також, як наслідок, розвиток енергодефіциту на 50,7%.

Формування кардіотоксичних уражень міокарда у вигляді АКМП у пацієнтів із гострою лейкемією, що отримують ПХТ, провадить зростання рівня натрійуретичного гормону (В типу) N-кінцевого поліпептиду в 4,5 раза ($p < 0,001$) уже наприкінці I фази I протоколу. Встановлено, що максимальні значення маркера СН характерне дітям із доксорубіциновим ураженням серця, які отримали вищу кумулятивну дозу антрацикліну наприкінці ПХТ ($r = 0,52$).

Кардіопротекція L-карнітинвмісним препаратом стабілізує показники пероксидації білків і ліпідів удвічі, зменшує прояви енергодефіциту міокарда на 59,4% і знижує рівень маркера СН на 34,8%.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alvarez-Cardona JA, Zhang KW, Mitchell JD et al. (2020). Cardiac biomarkers during cancer therapy. *Cardiooncology*. 2(5): 791–794. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014>.
- Armenian S, Bhatia S. (2023). Predicting and preventing anthracycline-related cardiotoxicity. *American Society of Clinical Oncology*: 3–12.
- Ballesteros AL, Lobo RS, Valencia JC et al. (2021). Early-onset Cardiotoxicity assessment related to anthracycline in children with leukemia. A prospective study. *Colombia Médica*. Feb. 15: 1–14. <http://doi.org/10.1025100/cm.v52il.4542>.
- Desai L, Balmert L, Reichel J et al. (2019). Electrocardiograms for cardiomyopathy risk stratification in children with anthracycline exposure. *Cardio-Oncology*. 5: 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40959-019-0045-6>.
- Gupta SK, Garg A, Avramopoulos P et al. (2019). miR-212/132 cluster modulation prevents doxorubicin-mediated atrophy and cardiotoxicity. *Molecular Therapy*. 27 (1): 17–28.
- Hegazy M, Ghleb S, Das BB. (2023). Diagnosis and management of cancer treatment-related cardiac dysfunction and heart failure in children. *Children*. 10, 149: 1–18. <https://doi.org/10.3390/children10010149>.
- Lazar DR, Farcaş AD, Cristina Blag C et al. (2021). Cardiotoxicity: a major setback in childhood leukemia treatment. *Hindawi*: 1–9. <https://doi.org/10.1155/2021/8828410>.
- Leerink JM, de Baat EC, Elizabeth AM et al. (2020). Cardiac disease in childhood cancer survivors. *Cardiooncology*. 2(3): 363–378. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.006>.
- Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED et al. (2019). Cardiomyopathy in children: classification and diagnosis. *Circulation*. 139: 00–00. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000682>.
- Mancilla TR, Iskra B, Aune GJ (2020). Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Children. *Compr Physiol*. 9(3): 905–931. <https://doi.org/10.1002/cphy.c180017>.
- Nathan P, Kulkarni K, MacDonald T. (2022). Incidence and risk factors of anthracycline-induced cardiotoxicity in long-term survivors of pediatric cancer: A population based cohort study. *Pediatric Hematology Oncology Journal*. 7: 136–141. <https://doi.org/10.1016/j.phoj.2022.06.004>.
- Rhee JW, Ky B, Armenian SH, Yancy CW et al. (2020). Primer on biomarker discovery in cardio-oncology. *Cardiooncology*. 2(3): 379–384. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.006>.
- Samura BB, Panasenko MO. (2020). Sercevo-sudynni uskladnennya polichimioterapiji mnozhynnoyi miyelomy: suchasni napryamy v diagnostyци. Aktual'ni pytannya pharmacevtychnoy i medychnoi nauky ta praktyky. 1(32): 164–172. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.20-2020/1/198217>.
- Simioni C, Zauli G, Martelli AM et al. (2018). Physical training interventions for children and teenagers affected by acute lymphoblastic leukemia and related treatment impairments. *Oncotarget*. 9(24): 17199–17209.
- Wang DD, Cheng RK, Rong Tian R. (2021). Combat doxorubicin cardiotoxicity with the power of mitochondria transfer. *Cardiooncology*. 3(3): 441–443. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.001>.

Відомості про авторів:

Шатинська Тетяна Василівна — к. мед. н., асистентка каф. педіатрії ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0009-0002-9932-0145>.

Синоверська Ольга Богданівна — д. мед. н., проф., зав. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-1072-3782>.

Вовк Зоряна Василівна — к. мед. н., доц. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-8342-2572>.

Березна Тамара Григорівна — к. мед. н., доц. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-2252-7175>.

Шлімкевич Інна Василівна — к. мед. н., доц. каф. педіатрії ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-4094-2794>.

Стаття надійшла до редакції 20.01.2024 р., прийнята до друку 09.04.2024 р.