



УДК 616.8+616.12-008.318+613.95

ШАТИНСЬКА Т.В., СИНОВЕРСЬКА О.Б., ШКАНДРІЙ С.Б.

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

СТАН ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ В ДІТЕЙ ІЗ АНТРАЦИКЛІНОВОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ

Резюме. У статті подано результати дослідження стану вегетативної нервової системи у дітей із гострою лімфобластною лейкемією, у яких у результаті протокольної хіміотерапії із застосуванням антрациклінових антибіотиків розвинулась токсична антрациклінова кардіоміопатія. Розподіл дослідних груп проводився за віковим статусом та кумулятивною дозою доксорубіцину. Дослідження вегетативної нервової системи включало оцінку вихідного вегетативного тону, вегетативної реактивності та вегетативного статусу, що проводили в кінці першої фази I, II протоколів та тМ протоколу поліхіміотерапії. Оцінку вегетативного статусу дітей проводили шляхом аналізу варіабельності серцевого ритму. Оцінка вихідного вегетативного тону встановила дисбаланс між системами регуляції та переважання впливу симпатичної активності на діяльність серцево-судинної системи впродовж всього періоду поліхіміотерапії. Встановлено, що у більшості обстежених дітей має місце знижена вегетативна реактивність з переважанням парадоксального типу реагування. Визначено чітке напруження регуляторних систем організму за рахунок зростання індексу напруги протягом всього періоду хіміотерапії. Крім того, встановлено, що ряд показників варіабельності серцевого ритму у дітей тісно корелює з тривалістю поліхіміотерапії та кумулятивною дозою антрациклінових антибіотиків.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, антрацикліни, діти.

Вступ

Незважаючи на колосальні успіхи в розвитку дитячої онкогематології, досягнуті за останнє десятиліття, вагомою проблемою на сьогодні залишається рання діагностика та ефективна корекція ускладнень від застосування хіміотерапевтичних препаратів, що входять у протоколи лікування гемобластозів у дітей [6]. Базовими препаратами в лікуванні гострої лейкемії в педіатрії є антрациклінові антибіотики (АА) (доксорубіцин, епірубіцин та ін.) [4]. Близько 60,0 % дітей із діагностованою онкогематологічною патологією отримують антрацикліни [7]. Проте відомо, що АА мають кардіотоксичні ефекти, що, у свою чергу, залежать від кумулятивної дози препарату [8]. Доведено, що особливо чутливими до кардіотоксичної дії антрациклінів є діти віком до 4 років [7], а найнебезпечнішим ускладненням такої терапії є розвиток застійної серцевої недостатності [9].

Система кровообігу є однією з ключових для забезпечення механізмів пристосування організму до змінних метаболічних потреб організму шляхом адаптації параметрів кровотоку. Швидкість реакції, а також готовність відреагувати з максимальною амплітудою визначають великою мірою стан функціонування системи й діапазон адаптивних реакцій [11]. Варіабельність серцевого ритму (ВСР) містить у собі кількісну та якіс-

ну інформацію про регуляційні впливи на ритм серця, що великою мірою відповідає загальному стану та активності систем регуляції інших внутрішніх органів, визначає динамічну стабільність та реактивність організму, свідчить про силу та втому процесів саморегуляції, автономний баланс та адаптивний статус серцево-судинної системи (ССС) [10].

З огляду на зазначене **метою роботи** було визначення ранніх критеріїв вегетативного дисбалансу як маркера функціонального стану ССС у дітей із гострою лейкемією на фоні поліхіміотерапії (ПХТ).

Матеріал та методи дослідження

Обстежено 16 дітей із гострою лейкемією, у яких в результаті застосування ПХТ розвинулась токсична антрациклінова кардіоміопатія (АКМП). Дітей було розподілено за кумулятивною дозою АА на три групи: I група (4 дитини) — кумулятивна доза доксорубіцину 117,6–169,2 мг/м²; II група (6 дітей) — 213,6–297,6 мг/м²; III група (6 дітей) — 320,0–405,6 мг/м². Середній вік пацієнтів I групи становив 3,4 ± 0,6 року, II — 9,2 ± 1,1 року та III — 12,7 ± 1,7 року.

© Шатинська Т.В., Синоверська О.Б., Шкандрій С.Б., 2014

© «Здоров'я дитини», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

Співвідношення хлопчиків і дівчаток, взятих у дослідження, становило 2 : 1. Групу контролю становили 20 практично здорових дітей.

Дослідження вегетативної нервової системи включало оцінку вихідного вегетативного тону, вегетативної реактивності (ВР) та вегетативного статусу, що проводили в кінці першої фази I, II та mM протоколів поліхіміотерапії. Оцінку вихідного тону вегетативної нервової системи проводили шляхом розрахунку індексів внутрішньо- та міжсистемних співвідношень (Кердо і Хільдебрандта) [3]. Вегетативна реактивність оцінювалась при дослідженні очносерцевого рефлексу (Даньїні — Ашнера) [5]. Оцінку вегетативного статусу дітей проводили шляхом аналізу ВСР [1], яку вивчали на апараті «Електрокард» («Метакол», Україна). Методика аналізу ВСР відповідала стандартам Європейського товариства кардіологів та Північноамериканського товариства електростимуляції та електрофізіології [2]. Стан механізмів регуляції вегетативної нервової системи (ВНС) вивчали за допомогою аналізу спектрального показника серцевого ритму: SDNN, мс — стандартне відхилення всіх NN-інтервалів (квадратний корінь дисперсії). Баланс симпатичних та парасимпатичних впливів на ритм серця оцінювали за допомогою симпатовагального індексу — LF/HF. Крім того, визначали індекс напруги Баєвського (ІН), що виражає ступінь напруги регуляторних систем організму, за формулою: $ІН = AM_o \cdot 100 \% / (2 \cdot D \cdot M_o)$, де AM_o — амплітуда моди (%), M_o — абсолютний розмір моди (с), D — розмах варіації кардіоінтервалів (с).

Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням програмного забезпечення Microsoft Office Excel та Statistica 6.0. Середні величини подані у вигляді $M \pm m$, де M — середнє значення показника, m — стандартна похибка середнього. При порівнянні середніх значень використовували t-критерій Стьюдента. Результати вважали статистично вірогідними при значеннях $p < 0,05$. Проводили парний кореляційний аналіз.

Результати досліджень та їх обговорення

Оцінка вихідного вегетативного тону встановила переважання впливу симпатичної регуляції на діяльність ССС серед пацієнтів з АКМП впродовж всього періоду ПХТ. Так, показник вегетативного індексу Кердо (ВІК) у дітей із АКМП на всіх етапах обстеження вірогідно відрізнявся від аналогічного, визначеного у здорових. При цьому максимально вираженою симпатикотонія була в обстежених після першої фази I та II протоколів. Середнє значення показника ВІК у ці періоди становило $38,1 \pm 4,5$ та $29,4 \pm 7,5$ відповідно ($p_N < 0,05-0,001$) (рис. 1).

Аналіз рівня міжсистемних співвідношень за розрахунком коефіцієнта Хільдебранта (КХ) показав, що дисбаланс між системами регуляції ВНС мав місце протягом усього періоду ПХТ. Максимальне значення коефіцієнту реєструвалося в кінці першої фази I протоколу і становило $5,8 \pm 0,3$ (рис. 2).

На подальших етапах клінічного спостереження значення КХ було вищим від такого у здорових

($p_N < 0,05$), що вказує на переважання симпатичної ланки ВНС протягом усіх фаз ПХТ.

Оцінка вегетативної реактивності (ВР) у дітей з АКМП за результатами проведення рефлекторної проби Даньїні — Ашнера виявила знижену вегетативну реактивність у більшості дітей з АКМП (табл. 1).

Відмічено, що парадоксальна реакція переважала в дітей після першої фази I та II протоколів і зустрічалась у 75,0 та 80,0 % обстежених відповідно. При цьому у всіх дітей I групи протягом трьох етапів спостереження реєструвалася знижена ВР (табл. 2). У дітей II групи після першої фази I протоколу переважала нормальна ВР, втім, після II протоколу домінувала парадоксальна ВР.

У всіх дітей III групи після проведення I протоколу мала місце парадоксальна реакція, тоді як на подальших етапах спостереження виявляли як нормальну (у 50,0 та 33,3 % дітей після mM та II протоколів відповідно), так і повернуту (у 33,3 та 66,6 % дітей після mM та II протоколів відповідно) ВР.

Аналіз показників ВСР у дітей із АКМП показав підсилення активності центральної контури регуляції в кінці I, mM та II протоколів, про що свідчить вірогідне зростання показника SDNN в усіх групах обстежених ($p_N < 0,01-0,001$). У кінці першої фази II протоколу середнє значення SDNN у дітей I та III груп було най-

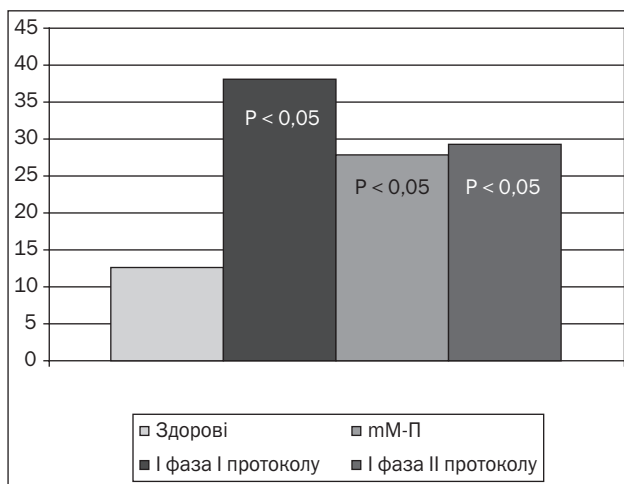


Рисунок 1. Стан вихідного вегетативного тону у здорових та дітей із АКМП залежно від тривалості ПХТ (за індексом Кердо)

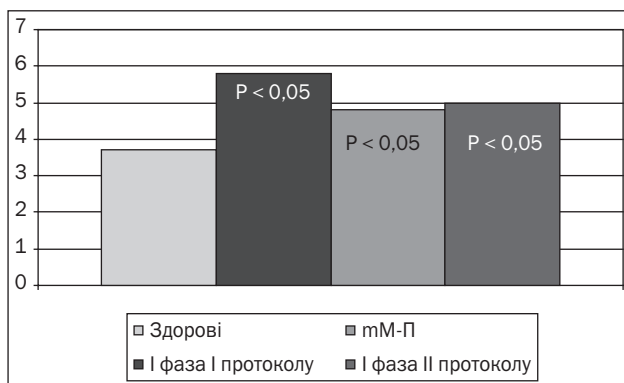


Рисунок 2. Рівні міжсистемних співвідношень у здорових та дітей з АКМП залежно від тривалості ПХТ (за коефіцієнтом Хільдебранта)

нижчим, що вказує на виражену гіперсимпатикотонію (табл. 3).

Показник відношення середніх значень низькочастотних та високочастотних компонент (LF/HF) ВСП у дітей, які знаходились на ПХТ, вірогідно перевищував аналогічний у здорових після кожного протоколу ХТ ($p_N < 0,05$). Крім того, визначено чітке напруження регуляторних систем організму за рахунок зростання індексу напруги (ІН) протягом всього періоду ПХТ ($p_N < 0,001$). Максимального значення ІН досягнув у пацієнтів III групи в кінці першої фази I та II протоколів. У дітей I групи ІН від початку ПХТ знаходився на одному рівні, при цьому вірогідно перевищуючи такий у здорових ($p_N < 0,001$).

Встановлено, що ряд показників ВСП тісно корелює з тривалістю ПХТ (табл. 5). Так, показники ВСП — SDNN, LF/HF та ІН мають прямий кореляційний зв'язок із тривалістю ПХТ у кінцевому горизонтальному положенні тіла дітей із АКМП.

Кореляційний зв'язок між кумулятивною дозою АА та вегетативною дисфункцією у дітей із гострою лейкоемією всіх груп показав, що існуючі взаємозв'язки в першу чергу стосуються симпатовагального індексу (табл. 6). Ймовірно, це пов'язано з виникненням дисбалансу в системі симпатичної та парасимпатичної нервової системи на фоні прийому АА. Особливо слід відмітити наявність прямого кореляційного зв'язку

середньої сили між кумулятивною дозою антрациклінів та індексом напруги Баєвського у дітей I та II груп. Отримані результати вказують на недосконалість вегетативної нервової системи у дітей та гіперсимпатикотонічну настороженість, що ще більше проявляється при використанні цитостатиків.

Отже, проведене дослідження показало, що вже на початку ПХТ відмічається підсилення активності центрального контуру регуляції на фоні дисбалансу між системних взаємодій ВНС, що, у свою чергу, призводить до посилення активності симпатичної регуляції, зниження вегетативної реактивності та переважання парадоксального типу реагування з напруженням регуляторних систем організму, що значно погіршує перебіг основного захворювання.

Таким чином, дисбаланс адаптаційних процесів, напруження регуляторних систем організму, а також гіперсимпатикотонічний вегетативний тонус та парадоксальний тип реагування можна вважати ранніми маркерами вегетативного дисбалансу та серцево-судинної дезадаптації у дітей із АКМП. Із зростанням тривалості та збільшенням кумулятивної дози антрациклінів ризик розвитку вегетативної дисфункції у дітей із гемобластозами зростає. Отримані результати вказують на необхідність проведення ранньої діагностики характеристик вегетативного статусу у дітей, які отримують антрацикліни, з метою вчасного

Таблиця 1. Вегетативна реактивність у дітей із АКМП залежно від тривалості ПХТ

Тип вегетативної реактивності	Діти з АКМП					
	1-ша фаза I П (n = 16)	mM-П (n = 15)	P ₁₋₂	1-ша фаза II П (n = 15)	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Нормальна	3 (18,8)	5 (33,3)	Рівні	2 (13,3)	Рівні	< 0,05
Парадоксальна	12 (75,0)	8 (53,3)	< 0,05	12 (80,0)	Рівні	< 0,05
Підвищена	1 (6,3)	1 (6,6)	Рівні	1 (6,6)	Рівні	Рівні

Примітки: всі дані подано в абсолютних цифрах, у дужках подано відсоток осіб із вказаною ознакою до загальної кількості пацієнтів у групі; P — вірогідність відмінності рівнів ВР у дітей з АКМП після 1-ї фази I П (1), після mM-П (2) та після 1-ї фази II П (3).

Таблиця 2. Вегетативна реактивність у дітей із АКМП залежно від кумулятивної дози доксорубіцину та термінів проведення дослідження

Термін проведення дослідження	Діти з АКМП					
	I група (n = 4)	II група n = 6	P ₁₋₂	III група (n = 6)	P ₁₋₃	P ₂₋₃
1-ша фаза I П		n = 6				
Нормальна	–	3 (50,0)	–	–	–	–
Парадоксальна	4 (100,0)	2 (33,3)	< 0,05	6 (100,0)	Рівні	< 0,01
Підвищена	–	1 (16,6)	–	–	–	–
mM-П		n = 5				
Нормальна	–	2 (40,0)	–	3 (50,0)	–	–
Парадоксальна	4 (100,0)	2 (40,0)	< 0,05	2 (33,3)	< 0,05	Рівні
Підвищена	–	1 (20,0)	–	–	–	–
1-ша фаза II П		n = 5				
Нормальна	–	–	–	2 (33,3)	–	–
Парадоксальна	4 (100,0)	4 (80,0)	Рівні	4 (66,6)	Рівні	Рівні
Підвищена	–	1 (20,0)	–	–	–	–

Примітки: всі дані подано у абсолютних цифрах, у дужках подано відсоток осіб із вказаною ознакою до загальної кількості пацієнтів у групі; P — вірогідність відмінності рівнів ВР у дітей першої (1), другої (2) та третьої груп (3).

Таблиця 3. Спектральні показники ВСР у здорових дітей та дітей із АКМП залежно від тривалості ПХТ (M ± m)

Показники	Положення тіла		
	Горизонтальне	Сидяче	Горизонтальне
Здорові (n = 20)			
SDNN, мс	48,2 ± 2,2	40,0 ± 2,9	64,4 ± 2,4
LF/HF	2,4 ± 0,8	3,2 ± 0,5	1,2 ± 0,3
IH	140,2 ± 12,3	301,0 ± 42,3	92,0 ± 5,2
1-ша фаза I П (n = 16)			
SDNN, мс	29,2 ± 5,5 P ₁₋₂ < 0,01	32,4 ± 9,2	32,8 ± 6,3 P ₁₋₂ < 0,001
LF/HF	2,9 ± 0,4	4,3 ± 0,3	2,5 ± 0,4 P ₁₋₂ < 0,05
IH	690,8 ± 95,4 P ₁₋₂ < 0,001	874,9 ± 127,9 P ₁₋₂ < 0,001	541,3 ± 133,3 P ₁₋₂ < 0,01
mM-П (n = 15)			
SDNN, мс	31,8 ± 4,6 P ₁₋₃ < 0,01	36,0 ± 8,2	37,1 ± 7,2 P ₁₋₃ < 0,01
LF/HF	2,9 ± 0,7	4,5 ± 0,5	2,7 ± 0,3 P ₁₋₃ < 0,01
IH	594,2 ± 94,5 P ₁₋₃ < 0,001	743,8 ± 131,0 P ₁₋₃ < 0,01	558,1 ± 72,4 P ₁₋₃ < 0,001
1-ша фаза II П (n = 15)			
SDNN, мс	29,1 ± 6,0 P ₁₋₄ < 0,001	30,1 ± 7,6	35,8 ± 6,3 P ₁₋₄ < 0,001
LF/HF	3,5 ± 0,6	5,1 ± 0,5	3,0 ± 0,5 P ₁₋₄ < 0,01
IH	623,7 ± 91,0 P ₁₋₄ < 0,001	863,5 ± 138,9 P ₁₋₄ < 0,001	556,5 ± 70,5 P ₁₋₄ < 0,001

Примітки: P – вірогідність різниці спектральних показників ВСР у здорових дітей (1) та дітей з АКМП після 1-ї фази I П (2), mM-П (3) та після 1-ї фази II П (4).

Таблиця 4. Кореляційний зв'язок між тривалістю ПХТ та вегетативною дисфункцією у дітей з АКМП

Показники	Положення тіла		
	Горизонтальне	Сидяче	Горизонтальне
SDNN	0,13	-0,232	0,79
LF/HF	0,773	0,903	0,962
IH	-0,788	-0,239	0,901

Таблиця 5. Кореляційний зв'язок між кумулятивною дозою АА та вегетативною дисфункцією у дітей з АКМП

Показники	Положення тіла		
	Горизонтальне	Сидяче	Горизонтальне
I група (n = 4)			
SDNN	-0,731	-0,727	0,26
LF/HF	0,208	0,434	0,5
IH	0,707	0,268	0,58
II група (n = 6)			
SDNN	0,342	-0,585	-0,139
LF/HF	0,975	0,756	1
IH	-0,295	0,623	0,37
III група (n = 6)			
SDNN	-0,359	-0,591	0,553
LF/HF	0,345	0,5	0,277
IH	-0,19	0,444	0,07

виявлення розвитку ускладнень такої терапії та запобігання їм.

Висновки

1. У пацієнтів із гострою лейкемією на фоні поліхіміотерапії має місце синдром вегетативної дисфункції із вираженою симпатикотонією та переважанням парадоксального типу реагування.

2. Ранніми маркерами ураження серцево-судинної системи у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією за даними варіабельності серцевого ритму можна вважати підсилення активності центральної контури регуляції, напруження регуляторних систем організму та дисбаланс адаптаційних процесів.

3. Термін виникнення та ступінь дисбалансу вегетативного гомеостазу визначаються тривалістю застоювання поліхіміотерапії та отриманою кумулятивною дозою антрациклінових антибіотиків. Відмічається пряма кореляційна залежність між тривалістю поліхіміотерапії та дестабілізацією основних показників варіабельності серцевого ритму у дітей із гострою лейкемією.

Список літератури

1. Бобров В.О. Дослідження варіабельності серцевого ритму у кардіологічній практиці / В.О. Бобров, В.М. Чубучний, О.Й. Жарінов: Метод. реком. — К., 1999. — 25 с.

2. Варіабельність серцевого ритму. Стандарти измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Севе-

ро-Американского общества стимуляции и электрофизиологии // Вестник аритмологии. — 1999. — № 11. — С. 53-78.

3. Вейн А.М. Вегетативные расстройства (клиника, диагностика, лечение). — М.: Мед. информ. агентство, 2000. — 752 с.

4. Кардиоваскулярные побочные эффекты противоопухолевых препаратов / Официальная позиция Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов // Здоров'я України. — 2012. — № 5(25). — С. 53-55.

5. Макієнко Т.С. Особливості клінічного перебігу вегетативної дисфункції у підлітків Українського Полісся / Т.С. Макієнко // Укр. мед. часопис. — 2001. — № 3. — С. 66-69.

6. Оди́нец Ю.В. Состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у детей, страдающих острыми лейкозами / Ю.В. Оди́нец, Н.Н. Поддубная // Врачебная практика. — 2007. — № 1(55). — С. 42-49.

7. Самура Б.Б. Сердечно-сосудистые осложнения полихимиотерапии онкогематологических заболеваний: современные подходы к диагностике / Б.Б. Самура // Запорожский медицинский журнал. — 2012. — № 6(75). — С. 31-37.

8. Семенова А.И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) / А.И. Семенова // Практическая онкология. — 2009. — Т. 10, № 3. — С. 168-176.

9. Drimal J. Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab / J. Drimal, J. Zurova-Nedelceno, V. Knezl // Neuro Endocrinol. Lett. — 2006. — Vol. 27, Suppl. 2. — P. 176-179.

10. Ren C. Lipid and endothelium-related genes, ambient particulate matter, and heart rate variability — the VA Normative Aging Study / C. Ren, A. Baccarelli, E. Wilker // J. Epidemiol Community Health. — 2010. — Vol. 64, № 1. — P. 49-56.

11. Sajadieh A. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease / A. Sajadieh, O.W. Nielsen, V. Rasmussen // Eur. Heart J. — 2004. — Vol. 25, № 5. — P. 363-370.

Отримано 17.09.13 ■

Шатинская Т.В., Синовверская О.Б., Шкандрий С.Б.
ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ С АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Резюме. В статье представлены результаты исследования состояния вегетативной нервной системы у детей с острой лимфобластной лейкемией, у которых в результате протокольной химиотерапии с применением антрациклиновых антибиотиков развилась токсическая антрациклиновая кардиомиопатия. Распределение исследовательских групп проводилось согласно возрастному статусу и кумулятивной дозе доксорубина. Исследование вегетативной нервной системы включало оценку исходного вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного статуса, которые проводились в конце первой фазы I, II и mM протоколов полихимиотерапии. Оценка вегетативного статуса у детей проводили путем анализа вариабельности сердечного ритма. Оценка исходного вегетативного тонуса установила дисбаланс между системами регуляции и преобладание влияния симпатической активности на деятельность сердечно-сосудистой системы в течение всего периода полихимиотерапии. Установлено, что у большинства обследованных детей имеет место сниженная вегетативная реактивность с преобладанием парадоксального типа реагирования. Определено четкое напряжение регуляторных систем организма за счет роста индекса напряжения в течение всего периода химиотерапии. Кроме того, установлено, что ряд показателей вариабельности сердечного ритма у детей тесно коррелирует с продолжительностью полихимиотерапии и кумулятивной дозой антрациклиновых антибиотиков.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, антрациклины, дети.

Shatynska T.V., Synoverska O.B., Shkandriy S.B.
State Higher Educational Institution «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine

STATE OF VEGETATIVE HOMEOSTASIS IN CHILDREN WITH ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOMYOPATHY

Summary. The paper presents the results of investigation of the autonomic nervous system in children with acute lymphoblastic leukemia, in whom as a result of protocol chemotherapy with anthracycline antibiotics application, toxic anthracycline-induced cardiomyopathy developed. Distribution of research groups had been carried out according to age status and cumulative dose of doxorubicin. Investigation of the autonomic nervous system included evaluation of baseline autonomic tone, autonomic reactivity and vegetative status, which has been carried out in the end of the first phase за I, II and mM protocols of polychemotherapy. Evaluation of vegetative status of children was performed by analysis of heart rate variability. Evaluation of the baseline autonomic tone showed imbalance between the systems of regulation and the predominance of sympathetic influence on the cardiovascular system activity during the whole period of polychemotherapy. It is found that in the majority of surveyed children there was observed reduced autonomic reactivity with predominance of paradoxical response. There has been defined a clear stress in regulatory systems due to increasing stress index during the whole period of chemotherapy. In addition, it was found that a number of heart rate variability indices in children is closely correlated with the duration of polychemotherapy and the cumulative dose of anthracycline antibiotics.

Key words: heart rate variability, anthracyclines, children.