

УДК 615.1; 615.2; 616.1/9

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4081791>

ИЗМЕНЕНИЕ МИОКАРДА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ С ВНУТРИВЕННЫМ ВВЕДЕНИЕМ БЛЕОМИЦИНА ПРИ РАКЕ ЯИЧКА

**Гоженко А.И.¹, Бестанчук Е.Н.³, Лукьянчук О.В.³, Ухаль Е.М.⁵,
Березовский А.В.⁵, Черная О.В.³, Марцинковская Н.В.³, Ковалевская
Л.А.⁴, Захарова В.П.⁶ Нарбутова Т.Э.², Кащенко О.А.²,
Рациборский Д.В.³**

¹Одесский международный медицинский университет,

²Одесский национальный медицинский университет

³Одесский областной онкологический диспансер

⁴Одесский медицинский институт Международного гуманитарного
Университета

⁵«ООО Медкор-Юг»

⁶ГП «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии НАМН Украины
им.Н.М.Амосова»

ЗМІНА МІОКАРДА ПРИ ПРОВЕДЕННІ ХІМІОТЕРАПІЇ З ВНУТРІШНЬОВЕННИМ ВВЕДЕННЯМ БЛЕОМІЦИН ПРИ РАКУ ЯЄЧКА

**Гоженко А.И.¹, Бестанчук Е.Н.³, Лук'янчук О.В.³, Ухаль Е.М.⁵,
Березовський А.В.⁵, Чорна О.В.³, Марцинковська Н.В.³, Ковалевська
Л.А.⁴, Захарова В.П.⁶ Нарбутова Т.Е.², Кащенко О.А.²,
Рациборський Д.В.³**

¹Одеський міжнародний медичний університет,

²Одеський національний медичний університет

³Одеський обласний онкологічний диспансер

⁴Одеський медичний інститут Міжнародного гуманітарного Університету

⁵«ТОВ Медкор-Південь»

⁶ДП «Національний інститут серцево-судинної хірургії НАМН України
ім.Н.М.Амосова»

CHANGES IN THE MYOCARDIAL DURING CHEMOTHERAPY WITH INTRAVENOUS BLEOMYCIN IN TESTIC CANCER

**Gozhenko A.I.¹, Bestanchuk E.N.³, Lukyanchuk O.V.³, Ukhal E.M.⁵,
Berezovsky A.V.⁵, Chernaya O.V.³, Martsinkovskaya N.V.³,
Kovalevskaya L.A.⁴, Zakharova V.P.⁶, Narbutova T.E.², Kashchenko O.A.²,
Ratsiborsky D.V.³**

¹Odessa International Medical University,

²Odessa National Medical University

³Odessa Regional Oncological Dispensary

⁴Odessa Medical Institute of the International Humanitarian University

⁵"LLC Medkor-Yug"

⁶State Enterprise "National Institute of Cardiovascular Surgery of the National
Academy of Medical Sciences of Ukraine named after N.M. Amosov"

Резюме/Summary

У пациента с раком яичек проведен курс химиотерапии с применением блеомицина. Впервые проведен магнитно-резонансная томография сердца и сцинтиграфия Tc99 и установлено снижение фракции выброса правого желудочка, увеличение накопления радиоизотопа Tc99 миокардом и динамика его выведения

Ключевые слова: Кардиотоксичность, оценка функции правого желудочка, блеомицин

У пацієнта з раком яєчок проведено курс хіміотерапії із застосуванням блеомицину. Вперше проведено магнітно-резонансна томографія серця і сцинтиграфія Tc99 і встановлено зниження фракції викиду правого шлуночка, збільшення накопичення радіонукліда Tc99 міокардом і динаміка його виведення

Ключові слова: Кардіотоксичність, оцінка функції правого шлуночка, блеомицин

A patient with testicular cancer underwent chemotherapy with bleomycin. For the first time, magnetic resonance imaging of the heart and scintigraphy of Tc99 were performed and a decrease in the ejection fraction of the right ventricle, an increase in the accumulation of the radioisotope Tc99 by the myocardium and the dynamics of its excretion

Keywords: Cardiotoxicity, Right Ventricular Function Assessment, Bleomycin

Введение

Обширное применение различных схем химиотерапии при лечении пациентов с лимфомой Ходжкина, раком яичка и яичников, кожи, легких, щитовидной железы; злокачественных лимфом (неходжкинских); ретикулосаркомой; раком полового члена и женских наружных половых органов, шейки матки дает возможность увеличивать продолжительность жизни пациентов, повышать ее качество, тем самым улучшая прогноз. В большинстве схем с вышеописанной онкологической патологией применяется препарат блеомицин [1]. Блеомицин — это противоопухолевый антибиотик, представляющий собой А2-фракцию, изолированную из культуры *Streptomyces verticillus*, содержащую собственно противоопухолевый антибиотик. Среди известных побочных эффектов блеомицина в первую очередь, отмечается токсические воздействия на легочную ткань с развитием фиброза легких, плеврита с болевым

синдромом, нарастающей дыхательной недостаточностью; редко — токсическое действие на сосуды, включая церебральный артериит, инсульт, инфаркт миокарда, тромботическую микроангиопатию, синдром Рейно. В то же время о токсическом действии на миокард известно не много, особенно при внутривенном введении препарата, а также не изучена динамика кумулятивного эффекта препарата.

Определение функционально-морфологических изменений по ЭхоКС дает возможность раннего выявления систолической и диастолической дисфункции левого и правого желудочка, нарушения объемов и размеров правых и левых отделов сердца [8]. Исследование проводилось на аппарате Imagic Agile. Оценка систолической функции правого желудочка может проводится по стандартной методике вычисления отношения КДО и КСО. Однако в силу геометрических и анатомических особенностей строения правого желудочка

данная методика является не точной, так как имеются большие расхождения в значениях полученных при эхокардиоскопии и показателями полученными при МРТ. В среднем нормальные значения составляют 89мл/м² для КДО и 45мл/м² для КСО. Фракция выброса правого желудочка в норме должна быть более 44 %. Другим методом оценки является определение индекса Tei (индекс работы миокарда правого желудочка). Нормативные показатели для постоянно-волнового Допплера составляют 0,40, для импульсного тканевого Допплера — 0,55. Оценка правого желудочка в клинической практике носит, преимущественно, качественный характер, прежде всего из-за особенностей его геометрии связанных с этим трудностями измерений.

Одной из мишеней при введении химиотерапии являются митохондрии. Технеций 99-сестамиби MIBI является маркером митохондриального метаболизма поглощения миокардом технеция и может определять индуцированную химиотерапией кардиотоксичность. При проведении сцинтиграфии оценивалось раннее поглощение Tc99 миокардом (30мин) и отсроченное (3часа). На полученных планарных изображениях измеряли количество импульсов на пиксель изображения (срр). Противоопухолевые препараты вызывают гиперполяризацию митохондриальной мембраны с пассивным поглощением MIBI миокардом. Сравнение поглощения MIBI у пациентов получавших химиотерапию и контрольной группы позволяет выявить дисфункцию митохондриальной мембраны, что является доклиническим предиктом проявления вторичной метаболической кардиомиопатии. В норме этот показатель составляет 30 ± 4.

По данным МРТ сердца определяется как морфо-функциональная способность миокарда левого желудочка, так и правых отделов сердца. Возмож-

ность определения фракции выброса (ФВ), конечный-диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), УО, КДР, КСР обоих желудочков, а также минутного систолического выброса предоставит корректное понимание процессов происходящих в миокарде при введении блеомицина (СОД VI 270мг).

Исследование МРТ сердца, сцинтиграфия миокарда проводилось на базе «ООО Медкор-Юг». На МРТ сканере Siemens Avanto 1.5T, укомплектованным кардиологическими катушками. Были получены функциональные изображения сердца (T2 CINE по короткой оси, длинной вертикальной оси, длинной горизонтальной осям (192*192, TR 46,88 TE 1,22,FS 1,5) и статистические STIR сканы по тем же осям в диастолу (256*256, TR 1731,TE 52, FS 1,5). После этого в пакете Philips intellispace Portal 9.0 Cardiac Analyzis проведена полуавтоматическая сегментация эпикарда/эндокарда правого и левого желудочков с последующим автоматическим расчетом функциональных показателей.

При сцинтиграфии дозу MIBI в 740 МБк медленно вводили через кубитальную вену. Через 30 минут проводили раннюю планарную регистрацию, спустя 3 часа после введения проводили позднюю планарную регистрацию. Для получения изображения использовалась гамма-камера Siemens Simbia. Полученные данные обрабатывались на рабочей станции Philips intellispace Portal 9.0. На полученных изображениях в прямой проекции с временем сбора данных 10 минут и матрицей 256*256 вручную отмечалась зона соответствующая миокарду, после чего получались данные о накоплении MIBI миокардом левого желудочка через 30 и 180 минут (еденицы измерения ССР — counts per pixel/счетов распада на пиксель)

Нами наблюдался пациент Игорь

В., 1978г рождения, которому проводилась химиотерапия с применением блеомицина. При поступлении жалобы по поводу основного заболевания, со стороны сердечно-сосудистой системы жалобы отсутствовали, при объективном осмотре- АД 120/70 мм.рт.ст, ЧСС 70 в 1 мин., ГОСТ в пределах нормы, периферических отеков нет. ЭКГ, ЭхоКС в пределах нормы. После проведенного хирургического лечения пациенту был назначен курс химиотерапии по схеме ВЕР (блеомицин 30мг в 1,3,5 день, цисплатин в 1-5 день, этопозид 200мг в 1-5 день. Перед первым курсом химиотерапии пациенту проведена ЭКГ, ЭхоКС. Во время проведения мониторинга кардиотоксичности, перед вторым и третьим курсом химиотерапии, выполнен контроль ЭхоКС, ЭКГ. По данным ЭКГ изменений интервалов и зубцов в динамике не отмечалось. В динамическом наблюдении данных ЭхоКС (перед вторым и третьим курсами химиотерапии) отмечалось снижение скоростей сокращения стенок левого желудочка (суммарных и септальной по данным тканевого доплера), снижение фракции выброса левого желудочка, увеличение индекса Tei, IVRT, DecTime от первичных параметров. В связи с вышеописанными изменениями, для уточнения степени кардиотоксичности, и учитывая расхождение в параметрах получаемых при эхокардиоскопии и показателями получаемых при МРТ пациенту назначено проведение МРТ серд-

ца и сцинтиграфия технецием 99-сестамиби (MIBI).

Оценка фракции выброса правого желудочка была рассчитана по отношению площади правого желудочка во время систолы к площади правого желудочка во время диастолы (FAC-Fractional Area Change). Фракция выброса правого желудочка в норме должна быть более 44 %.

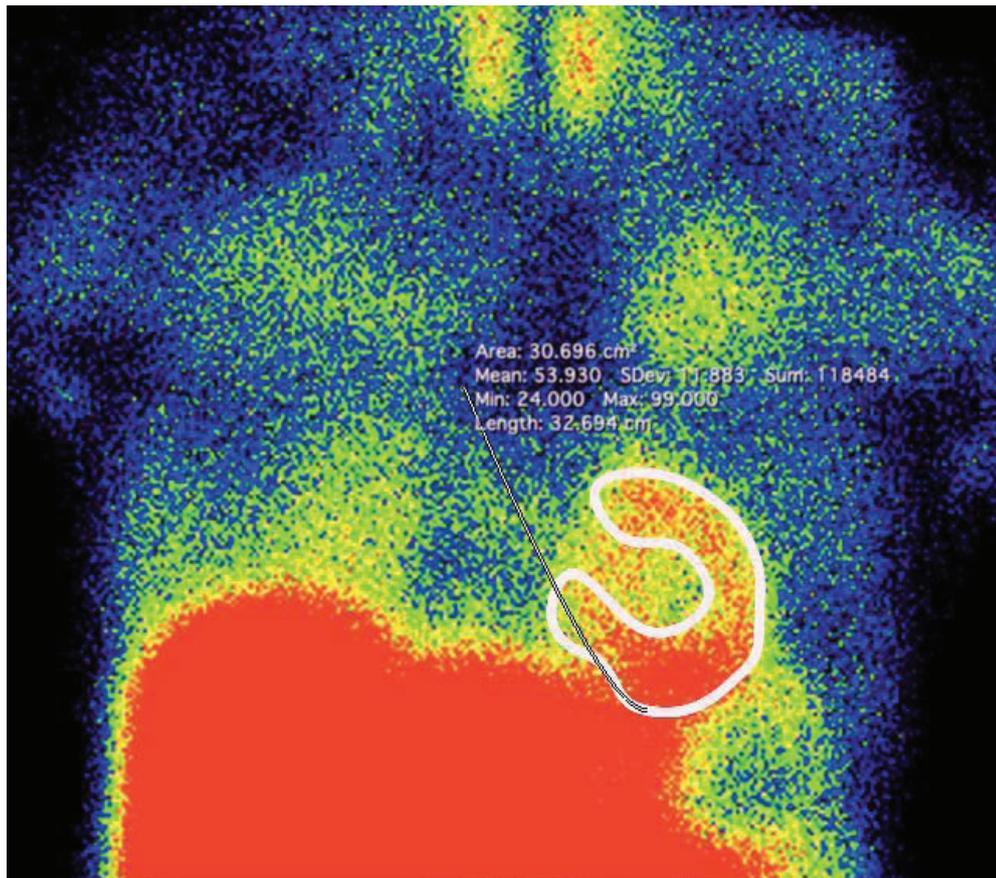
По данным МРТ отмечалось снижение ФВ правого желудочка, ударного объема, минутного сердечного выброса. У пациента В. она составляла 33 %.

Накопление MIBI миокардом левого желудочка через 30 и 180 минут в норме составляет 30 ± 4 . По данным сцинтиграфии пассивное поглощение MIBI миокардом у пациента составило 52.

Таким образом функциональные нарушения сердца, выявленные по данным ЭхоКС, МРТ сердца и сцинтиграфии миокарда у пациента подтверждают данные полученные нами ранее в условиях эксперимента [7] и дают основание предположить токсическое действие препарата блеомицин как на левый желудочек, так и на правый желудочек, причем повреждение правого желудочка происходит в первую очередь, что может быть обусловлено прямым токсическим действием препарата при внутривенном введении.

Нарушение функции правого желудочка играет важную роль в заболевае-

22 Mar, 2020 / 12:11:42.19		Правый желудочек — сводные результаты		Hospital	
		Объем крови		Масштабирование 1,00	
				Нормальные значения	
Фракция выброса	33 %			47	74 %
Ударный объем	29,9 мл			52,0	139,0 мл
Минутный сердечный выброс	2,1 л/мин			4,1	10,9 л/мин
Систолический индекс	16,5 мл/м ²			н/д	
Сердечный индекс	1,3 л/(мин·м ²)			н/д	
КД объем	90,7 мл			88,0	227,0 мл
КС объем	60,7 мл			23,0	105,0 мл
КД объем/ППТ	49,9 мл/м ²			н/д	
КС объем/ППТ	33,4 мл/м ²			н/д	
КД время	0,0 мс			н/д	
КС время	219,4 мс			н/д	
Площадь правой камеры	1,05 Гр/м ²			н/д	
КД масса стенки	50,8 Гр			н/д	
КД масса стенки + папиллярных мышц	85,4 Гр			н/д	
КД масса стенки/ППТ	27,9 Гр/м ²			н/д	
КД масса стенки + папиллярных мышц/ППТ	47,0 Гр/м ²			н/д	
КД масса стенки	52,6 Гр			н/д	
КД масса стенки + папиллярных мышц	86,8 Гр			н/д	
КД масса стенки/ППТ	28,9 Гр/м ²			н/д	
КД масса стенки + папиллярных мышц/ППТ	47,8 Гр/м ²			н/д	
BSA	1,82 м ² (Формула Mosteller)				
Частота сердечных сокращений	79 уд. в мин.				



мости и смертности людей, страдающих сердечно-легочной патологией. Принято считать, что структурно-функциональные и геометрические изменения правых отделов сердца могут определять тяжесть проявлений хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и другими заболеваниями. Декомпенсация правого желудочка может проявлять себя снижением глобальной и локальной сократимости, изменением геометрических параметров [9]. Известно также, что хроническая левожелудочковая недостаточность может развиваться достаточно медленно в течение многих лет. Но на стадии декомпенсации правого желудочка она становится рефрактерной к терапии и предвещает крайне неблагоприятный прогноз [10].

Выводы.

1. В данном клиническом случае впервые выявлены функциональные из-

менение правого желудочка при внутривенном введении блеомицина (в динамике).

2. Выявленные по данным ЭхоКС в динамике снижение фракции выброса левого желудочка, снижение скоростей миокарда в зоне синцинтиального ветвления, формирование ранней диастолической дисфункции, нарушение эхоплотности миокарда в перегородочных, задне-базальных отделах миокарда, формирование зон гипокинеза в этой области являются свидетельством кардиотоксического эффекта блеомицина, с выраженным кумулятивным эффектом.
3. Кардиотоксический эффект блеомицина (при суммарной дозе блеомицина 270 мг (СОД VI 270 мг)) не имеет субъективных (жалобы пациента, нарушения ритма, снижение толерантности к физической на-

грузке) и объективных проявлений (изменения гемодинамики, отеки нижних конечностей, изменение размеров сердца, изменения на ЭКГ, изменения со стороны биохимических анализов крови, общего анализа крови).

4. Повторное введение блеомицина обладает кумулятивным кардиотоксическим эффектом приводящим к изменениям миокарда и эндотелиальной дисфункции клинически не проявляющимся на ранних стадиях и выявляемых инструментальными методами.
5. При проведении ЭхоКС, МРТ сердца, сцинтиграфии миокарда Тс99 отмечались изменения свидетельствующие о токсичности блеомицина на миокард (снижение фракции выброса левого и правого желудочков, ударного объема правого желудочка, снижение минутного систолического выброса, увеличение накопления радиоизотопа Тс99 миокардом и динамика его выведения). Ранний (при суммарной дозе блеомицина 180 мг) кардиотоксический эффект блеомицина подтверждается проведением ЭхоКС.
6. Побочные токсические эффекты препарата требуют дальнейшего исследования и рассмотрения мер по профилактике и лечению кардио- и эндотелиальной токсичности у пациентов принимающих схемы ХТ с Блеомицином
7. Раннее выявление нарушения функции правого желудочка дает возможность проведения профилактики развития систолической дисфункции левого желудочка и формирования хронической сердечной недостаточности на ранних стадиях.

Литература

1. Ватутин Н.Т., Кетинг Е.В., Калинкина Н.В. и др. Гистопатологические изменения миокарда крыс при хроническом воздействии антрациклиновых антибиотиков. / Матеріали ІІІ національного конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ, 23-26 жовтня 2001 р. // Укр. ревматол. журн. 2001. — Додаток. — С. 54. (6)
2. Кетинг Е.В., Калинкина Н.В. Гистопатологические изменения миокарда крыс при остром воздействии антрациклиновых антибиотиков // ІІІ українська конференція молодих вчених, присвячена пам'яті академіка В.В. Фролькіса. Тези доповідей (28 січня 2002 року, Київ). — С. 86. (10)
3. В.Б. Симоненко, С.А. Бойцов, А.А. Глухов Апоптоз и патология миокарда // Клиническая медицина № 8 — 2000. — С. 12-16.
4. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н.И. Переводчиковой. // «Практическая медицина». — Москва 2013. — стр. 435-436.
5. Meinardi MT, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. // Cancer Treat Rev 1999; 25: 237-47
6. Renske Altena, Patrik J Perik, Dirk J. van Veldhuisen, et al. Кардиоваскулярная токсичность, обусловленная противоопухолевым лечением: методология раннего выявления. // THE LANCET Oncology №4, — 2009. — стр.40 — 41.
7. «Спосіб виявлення кардіотоксичних властивостей препарату блеомицин в експерименті» Патент на корисну модель UA 103638. Бестанчук О.М., Годован В.В., Захарова В.П., Кащенко О.А., Нарбутова Т.Е.
8. Лыткина В.С., Матюшин В., Кужель Д.А. Современные подходы в оценке функции правого желудочка // Сибирское медицинское обозрение, 2014, 2. Стр 52-57.
9. Кокшенева И.В. Дисфункция миокарда правого желудочка: структурно-функциональные особенности и клиническое значение у больных ишемической болезнью сердца кардиохирургического профиля: автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — М., 2007.-47с.
10. Rydnn L., Remme W.J. Treatment of congestive heart failure; has the tirrie come for decreased complexity?//Eur.Heart J. — 1999/ — Vol.20. — P.867-871.

References

1. Vatutin NT, Ketting EV, Kalinkina NV etc. Histopathological changes of a rat myocardium at chronic influence of anthracycline antibiotics. / Proceedings of the III National Congress of Rheumatologists of Ukraine. - Dnipropetrovsk, October 23-26, 2001 // Ukr. rheumatol. magazine. 2001. - Appendix. - P. 54. (6)
2. Ketting EV, Kalinkina NV Histopathological changes in the myocardium of rats under acute exposure to anthracycline antibiotics // III Ukrainian Conference of Young Scientists, dedicated to the memory of Academician VV Frolkis. Abstracts (January 28, 2002, Kyiv). - P. 86. (10)
3. V.B. Simonenko, S.A Boytsov, AA Glukhov Apoptosis and myocardial pathology // Clinical Medicine № 8 - 2000. - P. 12-16.
4. Guide to chemotherapy of tumors edited by NI Translator. // "Practical medicine". - Moscow 2013. - pp. 435-436.
5. Meinardi MT, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. // Cancer Treat Rev 1999; 25: 237-47
6. Renske Altena, Patrik J Perik, Dirk J. van Veldhuisen, et al. Cardiovascular toxicity due to antitumor treatment: a methodology for early detection. // THE LANCET Oncology №4, - 2009. - p.40 - 41.
7. "Method of detecting cardiotoxic properties of the drug bleomycin in an experiment" Patent for utility model UA 103638. Bestanchuk OM, Godovan VV, Zakharova VP, Kashchenko OA, Narbutova TE
8. Lytkina VS, Matyushin.V, Kuzhel DA Modern approaches in assessing the function of the right ventricle // Siberian Medical Review, 2014,2. Pages 52-57.
9. Koksheneva IV Right ventricular myocardial dysfunction: structural and functional features and clinical significance in patients with ischemic heart disease of cardiac surgery profile: author's ref. dis. ... Dr. med.sc. - M., 2007.-47p.
10. Rydnn L., Remme W.J. Treatment of congestive heart failure; has the tirrie come for decreased complexity? // Eur.Heart J. - 1999 / - Vol.20. - P.867-871.

Впервые поступила в редакцию 29.06.2020 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

85

УДК 618.1-089

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4081793>

ДИНАМІКА ГЕМОДИНАМІЧНИХ ТА ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ УРГЕНТНИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАННЯХ

**Вастьянов Р.С.¹, Савицкий І.В.¹, Дзигал О.Ф., Руснак С.В.^{1,2},
Кравченко Л.Т.³, Наговицин О.П.⁴, Кугель В.І.¹**

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

² Студентська поліклініка Одеської міської ради, Одеса, Україна

³ Перенатальний центр Одеської області, Одеса, Україна

⁴ Українська військово-медична академія, Київ, Україна

ДИНАМИКА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ УРГЕНТНЫХ АКУШЕРСКИХ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

**Вастьянов Р. С.¹, Савицкий И. В. ¹, Дзыгал А.Ф., Руснак С. В.^{1,2},
Кравченко Л. Т.³, Наговицын А. П. ⁴, Кугель В. И.¹**

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

² Студенческая поликлиника Одесского городского совета, Одесса, Украина

³ Перенатальный центр Одесской области, Одесса, Украина

⁴ Украинская военно-медицинская академия, Киев, Украина