

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА З ТОКСИЧНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ ЗМІШАНОГО ГЕНЕЗУ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Відповідно до міжнародної статистичної класифікації хвороб 10-го перегляду, кардіоміопатії (КМП) розділяють за типом ремодулювання серця на дилатаційні, гіпертрофічні — обструктивна форма (гіпертрофічний субаортальний стеноз) та необструктивна, рестриктивні (ендоміокардіальна (еозинофільна) хвороба, ендоміокардіальний фіброеластоз, інша рестриктивна кардіоміопатія). Також виділяють алкогольну і кардіоміопатію, індуковану впливом лікарських препаратів та інших зовнішніх факторів, інші та не уточнені КМП. Кардіоміопатії як група серцево-судинних захворювань (ССЗ), що спричиняють розвиток і прогресування серцевої недостатності (СН), — це найменш висвітлена в літературі проблема сучасної кардіології.

Метою даної роботи є демонстрація клінічного випадку з динамічним моніторингом стану пацієнта з токсичною КМП змішаного генезу в поєднанні з токсичним гепатитом і прогресуючою нирковою дисфункцією на тлі патогенетично обґрунтованої терапії.

Матеріали та методи дослідження

Для моніторингу динаміки стану пацієнта використовували дані медичних карт (амбулаторних, стаціонарних), консультативні висновки суміжних спеціалістів, періодичні огляди та результати лабораторно-інструментальних досліджень за період з 2017 по 2020 рр.

Клінічний випадок

Пацієнт У., 68 років, скаржиться на інспіраторну задишку при мінімальному (самообслуговування) фізичному навантаженні (ФН), збільшення об'єму живота, набряки обличчя, нижніх кінцівок, рук, неритмічне, прискорене серцебиття, дискомфорт у ділянці серця та важкість у правому підребер'ї.

Анамнез хвороби. Вперше погіршення стану відмітив у 2015 р., коли на тлі хронічного зловживання алкоголем виникли задишка при се-

редньому ФН та набряки нижніх кінцівок. За медичною допомогою не звертався. Наступне погіршення самопочуття відзначив у 2017 р., коли почали значно прогресувати вищенаведені симптоми та виникло відчуття неритмічного, прискореного серцебиття, періодичне підвищення АТ до 150/90 мм рт. ст. Звернувся до кардіолога в поліклініку. При огляді виявлені ознаки двостороннього гідротораксу, гепатомегалія й асцит. На ЕКГ (24.11.2017 р.): синусовий нерегулярний ритм, часта шлуночкова екстрасистолія, ЧСС 89 уд./хв, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ). При ехокардіографічному (ЕхоКГ) дослідженні (24.11.2017 р.) визначено дилатацію всіх порожнин серця, ознаки атеросклерозу аорти, діастолічну дисфункцію ЛШ 2-го типу, вторинну легенеvu гіпертензію (ЛГ) 1 ст., виражене зниження фракції викиду ЛШ (ФВ ЛШ) до 21 %. Був установлений діагноз: ішемічна хвороба серця (ІХС); КМП змішаного генезу (ішемічного та токсичного); шлуночкова екстрасистолія 2-го класу за Lown; гіпертонічна хвороба (ГХ) III стадії, 1-го ступеня, ризик 4; СН ІІБ стадії зі зниженою ФВ ЛШ, NYHA IV ФК. На фоні відмови від алкоголю та призначеної амбулаторно терапії (торасемід 20 мг/добу вранці, спіронолактон 100 мг/добу в обід з поступовим (щотижня) зменшенням дози до 25 мг; карведилол 3,125 мг 2 рази/день (р/д) з титрацією дози до 25 мг 2 р/д; раміприл 10 мг/добу; триметазидин MR 2 р/д) визначалася суттєва позитивна динаміка: регрес набрякового синдрому, збільшення толерантності до ФН до II ФК за NYHA через зменшення задишки.

Протягом 2018 р. на тлі корекції дієти (обмеження солі, виключення вживання спиртних напоїв) та продовження вищенаведеної терапії стан пацієнта суттєво поліпшився, збільшилася толерантність до ФН (підйом сходами на 5-й поверх, ходьба до 1 км). Проте зберігалася збільшення розмірів лівого передсердя (4,7×6,4 см) за даними ЕхоКГ (29.05.2018 р.) та зниження ФВ ЛШ 25–28 % (за Сімпсоном).

Наступне погіршення стану пацієнт відмітив наприкінці жовтня 2019 р. і був направлений сімейним лікарем на стаціонарне лікування. Пацієнт надійшов (01.11.2019 р.) до відділення внут-

рішніх хвороб Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ зі скаргами на виражену інспіраторну задишку при мінімальному ФН, яка посилювалася в положенні лежачи, набряки усього тіла, особливо в ділянці живота, відчуття неритмічного та прискореного серцебиття. Погіршення стану, на думку пацієнта, виникло після контакту з фарбами і розчинником для фарб (уайт-спірит) протягом 5 год (23.10.2020 р.). Того ж дня ввечері виникли головний біль, нудота, загальна слабкість, вранці наступного дня з'явилися набряки.

З анамнезу життя відомо, що пацієнт зловживав алкоголем (понад 3 дози на добу) протягом кількох років, але на момент курації алкоголь не вживає більше місяця. На момент курації не палить більше 5 років, але стаж паління сягав 20 років.

При об'єктивному огляді виявлено асцит, двосторонній гідроторакс, виражені набряки нижніх кінцівок, аускультативно фібриляція передсердь (ФП), тахісистоличний варіант з ЧСС до 140/хв. На ЕКГ (01.11.2019 р.) зафіксовано тріпотіння передсердь, типова форма 4 : 1, частота шлуночкових скорочень 72 за хв, повна блокада лівої ніжки пучка Гіса, підозра на рубцеві зміни в передній стінці ЛШ. При ЕхоКГ (01.11.2019 р.) виявлено знижену ФВ ЛШ (22–23 % за методом Тейхольца); розширення всіх порожнин серця; ознаки атеросклерозу аорти; ексцентрична гіпертрофія міокарда ЛШ, фіброз і недостатність аортального (АК) і мітрального (МК) клапанів 1–2 ст., недостатність трикуспідального клапана (ТК) 2 ст.; ЛГ 2 ст.; дифузний гіпокінез стінок й акінез міжшлуночкової перегородки (МШП).

При лабораторному обстеженні виявлені зміни в біохімічних показниках крові (табл. 1): гіперглікемія, гіперкреатинінемія та зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ (23 мл/хв/1,73 м²), зміни печінкових проб (гіпербілірубінемія за рахунок прямої фракції, синдром цитолізу). Також визначалося підвищення калію плазми, сечової кислоти, альфа-амілази та загальної фракції креатинфосфокінази (КФК), маркер ушкодження міокарда — тропонін — був негативним. Визначено підвищення неспецифічного маркера запалення С-реактивного білка (19,6 мг/мл).

При комп'ютерній томографії легень та органів черевної порожнини виявлено асцит, правобічний гідроторакс, жировий гепатоз і жирову дистрофію підшлункової залози.

Наявність вираженої дисфункції нирок не дозволила провести коронарну ангіографію для уточнення анатомії коронарних судин та діагнозу ІХС.

На основі анамнезу, результатів клінічного спостереження та даних лабораторно-інструментального обстеження був визначений клінічний діагноз (04.11.2020 р.).

1. Діагноз основного захворювання:

1.1. КМП дилатаційна, змішаного генезу — токсична на тлі анілінової інтоксикації, алиментарна (алкогольна). Персистуюча форма фібриляції — тріпотіння передсердь, нормосистолічний варіант. CHA₂DS₂VASc = 4 бали. HAS-BLED = 4 бали.

1.2. Токсична хвороба печінки з гострим (на тлі анілінової інтоксикації) гепатитом і синдромом холестазу.

2. Ускладнення основного захворювання:

2.1. СН ІІБ зі зниженою ФВ ЛШ (23–25 %), NYHA III ФК. Асцит, малий правобічний гідроторакс.

2.2. Хронічна хвороба нирок 2-ї стадії (ШКФ за СКД-ЕРІ = 67 мл/хв/1,73 м²).

3. Супутні захворювання:

3.1. Цукровий діабет, 2-й тип, вперше діагностований, тяжкий перебіг (інсулінозалежний).

3.2. Гіпертонічна хвороба III ст., 1-го ступеня, ризик 4.

3.3. Атеросклероз аорти. Фіброз АК, МК. Недостатність МК 1–2 ст., ТК 1 ст., ЛГ 2 ст.

Рішенням консилиуму (ендокринолог, кардіолог, хірург) пацієнту призначена патогенетична терапія (з 01.11.2019 по 13.11.2020 рр.). З метою дезінтоксикації призначено: внутрішньовенно (в/в), краплинно — реосорбілакт 200,0 мл, 1 р/д, сорбілакт 200,0 мл 1 р/д, № 5; ксилат 200,0 мл 1 р/д, № 2. Перорально (п/о) призначені питна вода РеО — 2 перші дні, дуфалак 30 мл/добу, хофітол 6 табл./добу. Для гепатопротекції [1; 2] в/в гептрал 800 мг/добу, № 12, гепа-мерц 10,0 мг (5 г) 1 р/д,

Таблиця 1

Динаміка біохімічних показників пацієнта У., 68 років, при госпіталізації в листопаді 2019 року

Показник	Дата			
	1	4	8	11
Глюкоза, ммоль/л	16,77	8,82	22,22	16,02
Креатинін, мкмоль/л	181	195	125	100
Сечовина, ммоль/л	28,1	20,8	22,22	18,06
Сечова кислота, мкмоль/л	—	988	823	414
Білірубін загальний/прямий, мкмоль/л	71,7/46,3	71,5/46,2	47,8	45,6/22,5
АлАТ, ОД/л	221	374	156	80
ГГТ, ОД/л	79	115	193	204
ЛФ, ОД/л	—	52	67	76
Альфа-амілаза, ОД/л	45,8	—	—	201,6
КФК, ОД/л	212	292	—	82
КФК-МВ, ОД/л	43	—	37	26
Калій, ммоль/л	5,53	—	3,61	4,07

Примітка. АлАТ — аланінамінотрансфераза; ГГТ — гамма-глутаматтранспептидаза; ЛФ — лужна фосфатаза.

№ 12; антарес (морфолінієва соль тіазотної кислоти, 50 мг/мл ампула) 4,0 мл/добу, № 12. Для контролю глікемії використовували фармасулін ННР 28 (26) Од. вранці та 22 Од. ввечері підшкірно (п/ш) з корекцією дози відповідно до показників глікемічного профілю.

Враховуючи порушення функції нирок (ШКФ 23 мл/хв/1,73 м²), були внесені корекції в терапію СН: відміна спіронолактону, збільшення доз петльових діуретиків (в/в: торасемід 40 мг/добу, фуросемід 40 мг/добу).

Для зменшення ризику кардіоеMBOLІЧНИХ ускладнень ФП призначений еноксапарин (фленокс) 0,4 мл/добу, п/ш, а для зменшення ризику кровотечі — пантапрозол 40 мг/добу, в/в.

Враховуючи токсичне ураження міокарда та суттєве зниження ФВ ЛШ, призначені неотон 1000 мг/добу в/в, № 5, корвітин 0,5 г/добу, № 10.

Проте покращання об'єктивного статусу та лабораторних показників досягти не вдалося. У зв'язку з цим був призначений преднізолон у дозі 60 мг/добу в/в на 5 днів, з подальшим п/о прийомом і зменшенням дози. Далі був перехід на п/о прийом метилпреднізолону (Медрол) 2 мг/добу. Обґрунтуванням терапії кортикостероїдами (КС) стали відомі геномні та негеномні ефекти цих препаратів [3]. Геномні ефекти КС реалізуються вже у дозах 2,5 мг у преднізолоновому еквіваленті через зв'язок із внутрішньоклітинними цитозольними α -рецепторами (GR α). Таким шляхом КС опосередкують експресію генів синтезу протизапальних факторів. Також КС стимулюють продукцію ліпокортину, який блокує фосфоліпазу А2. У результаті блокується деградація фосфоліпідів з утворенням арахідонової кислоти та, як результат, порушується синтез прозапальних лейкотрієнів і простагландинів. Негеномні ефекти КС у високих дозах пояснюються безпосередньою взаємодією їхніх молекул із стероїд-селективними мембранними рецепторами, що призводить до стабілізації клітинних мембран, зниження проникності ендотелію капілярів, захисту клітин від впливу цитокінів; пригніченням міграції лейкоцитів у вогнище запалення. Найбільш виражені негеномні ефекти притаманні дексаметазону та метилпреднізолону, які реалізуються, починаючи з дози 60 мг у преднізолоновому еквіваленті [4–6].

На фоні терапії преднізолоном стан пацієнта прогресивно покращувався. Визначалося збільшення добового діурезу з 450 мл до 4,0 л, регресував набряковий синдром, суттєво зменшилася задишка, покращилися лабораторні показники (див. табл. 1). Також визначений приріст ШКФ до 67 мл/хв/1,73 м². На ЕКГ зберігалася нормосистолічна ФП. Не визначено суттєвої динаміки в параметрах ЕхоКГ (12.11.2019 р.).

Пацієнта було виписано (13.11.2019 р.) для продовження лікування в амбулаторних умовах з корекцією антикоагулянтної терапії (риварок-

сабан 20 мг/день під час їди) та терапії СН (сакубітрил/валсартан, Юперіо, Новартіс Фарма) 50 мг 2 р/д).

Через 3 міс. при плановому обстеженні на тлі регулярної терапії периферичних набряків немає, зберігається помірний асцит і ФП. При ЕхоКГ (13.02.2020 р.) визначено прогресування недостатності МК до 2 ст., ТК до 2–3 ст.; зберігаються ЛГ 2 ст. та дифузний гіпокінез стінок ЛШ; ФВ ЛШ 25 % (за Сімпсоном).

Результати дослідження та їх обговорення

Основним механізмом формування СН у пацієнта, на нашу думку, було хронічне (зложивання алкоголем) та гостре (анілінова фарба) токсичне ушкодження міокарда. Однією з ранніх ознак розвитку алкогольної КМП є дилатація ЛШ зі зменшенням товщини МШП.

Серед причин розвитку ниркової дисфункції у пацієнта був кардіоренальний синдром (КРС), патологічний стан, який розвивається внаслідок гострої або хронічної дисфункції серця або нирок з подальшою гострою або хронічною дисфункцією іншого органа. Це не просто взаємне обтяження, а синдром, при якому різні вихідні фактори патогенезу призводять до активації багато в чому загальних механізмів прогресії захворювання. У пацієнта різке зниження серцевої функції (ФВ ЛШ 22 %) внаслідок розвитку токсичної (анілінової) КМП призвело до гострої декомпенсації СН [7–9], що, у свою чергу, спричинила ушкодження нирок, проявами якого у пацієнта були олігоурія, гіперкреатиніємія, зниження ШКФ.

Гемодинамічні механізми розвитку КРС при СН включають зниження серцевого викиду, венозну конгестію та підвищення центрального венозного тиску, наслідком чого є зниження фільтраційного тиску та ШКФ [10]. Нирковий венозний застій може призводити до гіпоксії інтерстицію, розвитку запалення й ушкодження нефронів, погіршення функції нирок, розвитку протеїнурії та канальцевої дисфункції [11].

Нейроендокринними механізмами, які беруть участь у розвитку КРС при СН, є активація ренін-ангіотензин-альдостеронової, симпатoadреналової систем, надлишкова продукція ендотеліну, вазопресину тощо [12]. Вазоконстрикція, як наслідок їхньої патологічної активності, призводить до збільшення постнавантаження на серце, що сприяє подальшому погіршенню функції міокарда. Також активація нейрогуморальних систем призводить до драматичного збільшення ризику раптової серцевої смерті (РСС) у пацієнтів з токсичною дилатаційною КМП [13] та уповільнення відновлення функції міокарда ЛШ.

Вищевикладене стало обґрунтуванням призначення пацієнту препарату сакубітрил/валсартан (Юперіо, Новартіс Фарма). У мультинаціо-

нальному, рандомізованому, подвійному сліпо-му дослідженні PARADIGM-HF за участі 8442 пацієнтів порівнювали ефективність та безпеку Юперію й еналаприлу у дорослих пацієнтів з хронічною СН II–IV класу (NYHA) і зниженою ФВ ЛШ ($\leq 35\%$). Юперію, або еналаприл додавали до інших препаратів, що призначаються при СН. Первинною кінцевою точкою була смерть унаслідок ССЗ або госпіталізація у зв'язку із СН. Юперію в порівнянні з еналаприлом статистично достовірно знижував відносний ризик летального наслідку через ССЗ або ризик госпіталізації через СН на 20%.

Ефект відзначався на ранніх етапах застосування препарату і зберігався протягом усього періоду дослідження. Розвитку ефекту сприяли обидва діючі компоненти Юперію. Частота випадків РСС, які становили 45% усіх летальних наслідків через ССЗ, у групі Юперію знизилася на 20% порівняно з групою еналаприлу ($p=0,0082$). Частота випадків розвитку недостатності скоротливої функції серця, яка була причиною летального наслідку у 26% випадків через ССЗ, у групі досліджуваного препарату знизилася на 21% порівняно з таким показником у групі еналаприлу ($p=0,0338$). Зниження цього ризику стабільно спостерігалось в підгрупах за статтю, віком, расою, місцем проживання, класом NYHA (II/III), ФВ, нирковою функцією, наявністю в анамнезі діабету або гіпертензії, терапією СН і ФП. Зниження відносного ризику загальної смертності становило 16% порівняно з еналаприлом [14].

Ключові слова: токсичні кардіоміопатії, прогноз, лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. 2019 surveillance of alcohol-use disorders: diagnosis and management of physical complications NICE guideline CG100 [Електронний ресурс] / National Institute for Health and Care Excellence (UK) / UpToDate. 2019. Jan 23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550469>.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury [Електронний ресурс]. *J. Hepatology*. 2019. URL: <https://easl.eu/publication/cpg-drug-induced-liver-injury>.

3. Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids / N. M. Todosenko, Yu. A. Koroleva et al. *Genes and Cells*. 2017. № 12 (1). P. 27–33.

4. Björnsson E. S. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Archives of Toxicology*. 2015. Vol. 89 (3). P. 327–334.

5. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians) / V. T. Ivashkin, A. Y. Baranovsky, K. L. Raikhelson et al. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019. № 29 (1). P. 85–115. (In Russian).

6. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury / Yue-cheng Yu, Yi-min Mao et al. *Hepatology International journal*. 2017. № 11. P. 221–241.

7. Lüscher T. F. Novel insights into rare cardiomyopathies: arrhythmogenic cardiomyopathy, non-compaction, and transthyretin amyloidosis. *Europ. Heart J*. 2020. Vol. 41 (14). P. 1375–1378.

8. Association of Alcohol Consumption With Selected Cardiovascular Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis / E. P. Ronksley, E. S. Brien, J. B. Turner et al. *BMJ*. 2011, Feb 22. P. 342.

9. Acute and Chronic Heart Failure Guidelines [електронний ресурс] / ESC Clinical Practice Guidelines, 2016. URL: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>.

10. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms / J. Nunez, G. Minana, E. Santas et al. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2015. № 68 (5). P. 426–435.

11. Medvedeva E. A., Shilyaeva N. V. Cardiorenal syndrome in chronic heart failure: pathogenesis, diagnosis, prognosis and treatment options. *Russian Journal of Cardiology*. 2017. № 141 (1). P. 136–141. [In Russian].

12. Serial soluble ST2 for the monitoring of pharmacologically optimised chronic stable heart failure / S. E. Piper, R. A. Sherwood, G. F. Amin-Youssef et al. *Intern. J. Cardiology*. 2015. Vol. 178. P. 284–291.

13. Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Patients With Chronic Kidney Disease: A Process Related to Accelerated Senescence / J. Carracedo, M. Alique, C. Vida et al. [Електронний ресурс]. *Frontiers Cell and Developmental Biology*. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32266265>.

14. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. / P. L. Myhre, M. Vaduganathan, B. Claggett et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2019. Vol. 73. P. 1264–1272.

Надійшла до редакції 15.10.2020

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. І. Величко,
дата рецензії 18.10.2020

УДК 616-001/-009:616-03[615.9]

Т. М. Курчик, С. А. Тихонова
ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА З ТОКСИЧНОЮ КАРДІО-
МІОПАТІЄЮ ЗМІШАНОГО ГЕНЕЗУ

Кардіоміопатії (КМП) як група серцево-судинних захворювань, що спричиняють розвиток і прогресування серцевої недостатності, — це найменш висвітлена в літературі проблема сучасної кардіології.

Метою даної роботи є демонстрація клінічного випадку з динамічним моніторингом стану пацієнта з токсичною КМП змішаного генезу у сполученні з токсичним гепатитом і прогресуючою нирковою дисфункцією на тлі патогенетично обґрунтованої терапії.

Наводяться результати спостереження пацієнта з токсичною КМП змішаного генезу за період з 2017 по 2020 рр. з патогенетичним обґрунтуванням призначеної терапії.

Ключові слова: токсичні кардіоміопатії, прогноз, лікування.

UDC 616-001/-009:616-03[615.9]

T. M. Kurtchik, S. A. Tykhonova
MANAGEMENT IN THE PATIENT WITH TOXIC
CARDIOMYOPATHY

Cardiomyopathy (CMP), as a group of cardiovascular diseases that cause the development and progression of heart failure, is the least explored problem of modern cardiology in the literature.

The purpose of the work is to demonstrate a clinical case report with dynamic monitoring of the patient's condition with toxic CMP of mixed genesis in combination with toxic hepatitis, and progressive renal dysfunction, as well as the dynamics of the patient's condition on the background of pathogenic therapy.

There is a presentation of the results of observation of the patient with toxic CMP of mixed genesis for the period from 2017 to 2020 with pathogenic justification of the prescribed therapy.

Key words: toxic cardiomyopathies, prognosis, treatment.