

Карданова С. А., Ильгисонис И. С., Ершов В. И., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.
 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
 Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО СТАТУСА И ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ДО НАЧАЛА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

<i>Цель</i>	Оценка факторов риска, сердечно-сосудистого статуса и состояния внутрисердечной гемодинамики у пациентов с множественной миеломой (ММ) до начала специфической противоопухолевой терапии.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 2 равных по числу группы пациентов: 1-я группа – 25 пациентов с впервые установленным диагнозом ММ, 2-я группа (группа сравнения) – 25 пациентов с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ): гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Всем пациентам, включенным в исследование, проведены стандартная лабораторная диагностика, инструментальные исследования (электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру); проанализированы доказанные факторы риска развития ССЗ.
<i>Результаты</i>	При сравнении двух групп достоверно показано, что состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов с ММ сопоставимо с таковым у пациентов с доказанными ССЗ. У пациентов из основной группы выявлены достоверные положительные корреляции средней силы между показателями системного воспаления, липидного состава крови и внутрисердечной гемодинамики: уровней С-реактивного белка (СРБ) и триглицеридов ($r=0,415$; $p<0,05$); уровней СРБ и липопротеидов очень низкой плотности ($r=0,345$; $p=0,09$); уровня СРБ и объема левого предсердия ($r=0,434$; $p<0,05$); уровня СРБ и конечного диастолического объема ($r=0,30$; $p<0,05$). Исходно высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ММ может быть обусловлен ремоделированием сердца, ассоциированным с активностью системного воспаления.
<i>Заключение</i>	С учетом использования потенциально кардиоваскулотоксичных препаратов для лечения множественной миеломы, оценка сердечно-сосудистого статуса и консультация кардиоонколога/кардиолога с подбором необходимой терапии должны быть обязательным этапом до начала специфического лечения.
<i>Ключевые слова</i>	Сердечно-сосудистая система; множественная миелома; кардиоонкология; кардиотоксичность; ингибиторы протеасом; профилактика кардиотоксичности
<i>Для цитирования</i>	Kardanova S.A., Ilgisonis I.S., Ershov V.I., Privalova E.V., Belenkov Yu.N. Characteristic of cardiovascular status and intracardiac hemodynamics in patients with multiple myeloma before the start of antitumor therapy. <i>Kardiologija</i> . 2022;62(2):4–11. [Russian: Карданова С.А., Ильгисонис И.С., Ершов В.И., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Особенности сердечно-сосудистого статуса и внутрисердечной гемодинамики у больных множественной миеломой до начала противоопухолевой терапии. <i>Кардиология</i> . 2022;62(2):4–11]
<i>Автор для переписки</i>	Карданова Сабина Анзоровна. E-mail: scardanova@yandex.ru

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) и онкологическая патология стойко занимают лидирующие позиции в структуре общемировой смертности. В 2019 г. заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в Российской Федерации составила 35 на 1000 человек, тогда как заболеваемость любым видом онкологических заболеваний – 11 на 1000 человек [1].

Современные методы ранней диагностики, эффективные терапевтические подходы в онкологии, в том числе онкогематологии, привели к значительному снижению

смертности от основного заболевания. Однако увеличение выживаемости и продолжительности жизни онкологических пациентов способствует превалированию проблемы воздействия противоопухолевых препаратов на ССС, что привело к появлению и стремительному развитию нового направления в клинической медицине – кардиоонкологии [2]. Выявлено, что токсическое действие химиопрепаратов проявляется не только в снижении глобальной сократительной способности миокарда, но также опосредовано и васкулотоксическими эффектами. Доказано, что кардиоваскулотоксическим свойством обладают

не только «классические» цитостатики, но и современные таргетные лекарственные средства и их комбинации.

Особенно важной представляется оценка факторов риска (ФР) развития ССЗ у пациентов с онкологической патологией до начала специфической терапии. Европейским обществом кардиологов (ЕОК) утверждены рекомендации по стратификации риска развития возможных кардиотоксических осложнений в зависимости от группы используемых химиопрепаратов [3]. Однако количество групп этих препаратов ограничено, четкие протоколы, предписывающие сроки и объем необходимого динамического наблюдения кардиологом/кардиоонкологом пациентов, получающих курсы противоопухолевой терапии, отсутствуют. С целью оценки влияния самого онкогематологического заболевания на ССС в данной статье будут рассмотрены ФР развития ССЗ и особенности внутрисердечной гемодинамики у пациентов с множественной миеломой (ММ) на момент верификации основного заболевания по сравнению с кардиологическими пациентами без онкопатологии.

ММ – злокачественное новообразование кроветворной ткани; субстрат – клон опухолевых пролиферирующих плазматических клеток, продуцирующих патологический иммуноглобулин [4]. ММ является второй по распространенности нозологией среди всех злокачественных новообразований кроветворной ткани, составляя при этом 1–2% в структуре всех злокачественных новообразований в мире [5]. Средний возраст пациентов на момент выявления онкогематологического заболевания составляет 65–70 лет [6, 7]. В Российской Федерации в 2018 г. заболеваемость ММ составила 2,8 на 100 тыс. населения [8]. Не вызывает сомнений, что число таких пациентов будет прогрессивно увеличиваться.

С учетом эпидемиологических особенностей ММ (средний возраст манифестации 65 лет и старше, наличие доказанной патологии ССС или, как минимум, ФР развития ССЗ), возможного прямого (отложение частей и/или полной молекулы моноклонального парапротеина, фибриллярного белка амилоида в интерстициальной ткани миокарда, инфильтрации ткани сердца плазматическими клетками) и опосредованного (нарушение электролитного баланса, анемический, гипервискозный синдромы) патофизиологического воздействия на миокард и эндотелий сосудов, представляется необходимым оценка состояния ССС у пациентов с данным парапротеинемическим гемобластозом до начала специфической химиотерапии и сопоставление состояния ССС с таковой у пациентов с доказанными ССЗ.

Цель

Оценить исходное состояние внутрисердечной гемодинамики и ФР развития ССЗ у пациентов с ММ до начала полихимиотерапии.

Материал и методы

В исследование были включены 2 группы пациентов. Основная группа (n=25): пациенты с впервые установленным диагнозом ММ, не являющиеся кандидатами на проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Все пациенты наблюдаются в гематологическом отделении УКБ № 1 Сеченовского Университета. Верификация диагноза ММ была основана на критериях «Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению множественной миеломы 2016 года» [9]. Определение стадии заболевания проводили согласно критериям Международной системы стадирования (International Staging System – ISS) [10] и классификации В. Durie и S. Salmon [11]. Группа сравнения (n=25): пациенты, сопоставимые по возрасту с пациентами основной группы, с доказанными ССЗ: гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) без явлений сердечной недостаточности, наблюдающиеся в отделении кардиологии № 1 УКБ № 1 Сеченовского Университета. Всем пациентам, включенным в исследование, были проведены стандартные лабораторные (общий анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитарной формулы, общий белок, креатинин, калий, натрий, печеночные трансаминазы, липидный состав крови, маркеры острой фазы воспаления) и инструментальные (электрокардиография, эхокардиография – ЭхоКГ, суточное мониторирование электрокардиограммы – ЭКГ по Холтеру) исследования; проанализированы доказанные ФР развития ССЗ (пол, возраст, отягощенный кардиальный анамнез у близких родственников, курение, индекс массы тела – ИМТ).

Для оценки внутрисердечной гемодинамики была произведена трансторакальная ЭхоКГ на аппарате Acuson Sequoia, Siemens (Германия). Исследование было проведено по стандартному протоколу в М- и В- режимах, а также с использованием доплерографии и импульсно-волнового режима. Был проведен анализ морфометрических и функциональных показателей работы сердца.

Базу данных формировали с помощью пакета Microsoft Office Excel 2017. Обработку полученных данных проводили с помощью статистического программного пакета StatPlus и SPSS Statistics для MacOS. Количественные параметры при условии нормального распределения генеральной совокупности представлены в виде средних величин (M) и средних ошибок (m). Качественные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных значений (%). Достоверность различий количественных показателей двух несвязанных групп была определена при помощи парного t-критерия Стьюдента с учетом нормального распределения. Определение достоверности различий качественных показателей выполняли с помощью точного критерия Фишера. Ре-

зультаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения взаимосвязи изучаемых количественных признаков был проведен корреляционный анализ. Силу и направление связи оценивали с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Проверку гипотез осуществляли при статистической значимости 0,05.

Результаты

Как видно из табл. 1, средний возраст пациентов основной группы составил $67,4 \pm 6,9$ года, пациентов из группы сравнения – $66,7 \pm 7,5$ года. В обеих группах отмечено преобладание лиц женского пола: 56% женщин ($n=14$) и 44% мужчин ($n=11$).

На момент верификации диагноза ММ у 15 (60%) пациентов ранее установлен диагноз гипертонической болезни (ГБ) различной степени тяжести, из них 50% получали постоянную антигипертензивную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); 1 (4%) пациент с сочетанием ГБ и ишемической болезни сердца (ИБС) получал постоянную терапию ингибитором АПФ и бета-адреноблокаторы для урежения рит-

ма сердца; клинических признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) выявлено не было. У 2 (8%) пациентов имелась пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ПФП). Кроме того, из сопутствующей патологии у 2 (8%) пациентов основной группы имелось нарушение толерантности к глюкозе, у такого же числа пациентов был выявлен сахарный диабет (СД) 2-го типа. При анализе проводимой до начала лечения ММ постоянной кардиальной терапии отмечено, что 6 (24%) больных получали ингибиторы АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина II, 8 (32%) – бета-адреноблокаторы, 3 (12%) – тиазидные диуретики и гиполипидемическую терапию статинами, 4 (16%) – блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), 1 (4%) пациент не получал антигипертензивную терапию. Антикоагулянтную терапию получали 3 (12%) пациента, и лишь 1 (4%) пациенту проводилась терапия антиагрегантами. Остальные 9 (36%) пациентов с ММ не имели отягощенного кардиального анамнеза и не получали кардиопротективную терапию.

При анализе немодифицируемых ФР развития ССЗ отмечено, что у большинства пациентов с ММ имелся

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=25)	p
Пол	Мужчины – 11 Женщины – 14	Мужчины – 11 Женщины – 14	0,082
Возраст, годы	$67,4 \pm 6,9$	$66,7 \pm 7,5$	0,307
ИМТ, кг/м ² (норма 18,5–24,9)	$25,9 \pm 5,2$	$30,1 \pm 5,9$	0,009
Отягощенный по ССЗ анамнез у родственников	21 (84)	23 (92)	0,394
Курение	9 (36)	9 (36)	0,497
ИБС	1 (4)	21 (84)	0,034
Доказанный ИМ	0	5 (25)	0,019
ГБ I степени	7 (28)	2 (8)	0,066
ГБ II степени	5 (20)	18 (72)	0,072
ГБ III степени	3 (12)	5 (20)	0,222
ФП	2 (8)	5 (20)	0,222
СД 2-го типа	4 (16)	4 (16)	0,543
САД, мм рт. ст. (норма 120–139)	$138,8 \pm 14,1$	$154,3 \pm 12,8$	0,020
ДАД, мм рт. ст. (норма 80–89)	$83,6 \pm 7,79$	$93,2 \pm 7,4$	0,010
ЧСС, уд/мин (норма 60–80)	$74,2 \pm 24,5$	$70,3 \pm 9,9$	0,010
Риск развития ССО			
• очень высокий (риск 4)	6 (24)	13 (52)	0,071
• высокий (риск 3)	7 (28)	8 (32)	0,095
• умеренный (риск 2)	3 (12)	4 (16)	0,020
Ингибиторы АПФ/АРА	6 (24)	15 (60)	0,020
Бета-адреноблокаторы	8 (32)	19 (76)	0,004
Антиагреганты	1 (4)	13 (52)	0,008
Антикоагулянты	3 (12)	5 (20)	0,149
Статины	3 (12)	19 (76)	0,001
Тиазидные диуретики	3 (12)	5 (20)	0,149

Данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных значений (%), если не указано другое. ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II.

отягощенный по кардиальной патологии семейный анамнез (n=21; 84%); 17 (68%) пациентов были старше 65 лет. При оценке модифицируемых ФР развития ССЗ отмечено, что пациенты из основной группы имели достоверно более низкий ИМТ (средний ИМТ в основной группе 25,9±5,2 кг/м², в группе сравнения – 30,1±5,9 кг/м²; p=0,009), что может быть связано с патофизиологическими изменениями при онкологическом процессе и служить одним из проявлений опухолевой интоксикации.

Повышенный уровень артериального давления (АД) в группе сравнения выявлен у всех пациентов, тогда как в основной группе АД было выше целевых уровней у 14 (56%): средний уровень систолического АД (САД) в группе пациентов с ММ составил 138,8±14,1 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – 83,6±7,79 мм рт. ст.

У 9 (36%) пациентов с ММ кардиальный анамнез был отягощен табакокурением. Такое же число пациентов из группы сравнения являлись курильщиками на момент включения в исследование.

Лабораторно (табл. 2) у большинства пациентов основной группы (n=18; 72%) выявлена характерная для ММ нормохромная нормоцитарная анемия: уровень гемоглобина в основной группе и группе сравнения 114,1±2,3 и 137,3±11,9 г/л соответственно (p=0,005). Уровень С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с ММ значительно отличался от такового у кардиологических пациентов: 15,3±3,2 и 1,75±1,5 мг/л соответственно (p=0,052), что свидетельствует о наличии системного воспалительного процесса – доказанного самостоятельного фактора неблагоприятного прогноза для ССЗ [12]. Следует отметить, что функция почек у пациентов с ММ была значительно снижена по сравнению с таковой у кардиологических пациентов, что обусловлено повреждением почек в рамках основного заболевания: уровень креатинина 128,3±75,6 и 85,6±20,3 мкмоль/л (p=0,02), скорость клубочковой фильтрации при расчете по СКД-ЕРІ

54,7±19,5 и 70,7±19,2 мл/мин/1,73 м² (p>0,05) в основной группе и группе сравнения соответственно. При анализе показателей липидного состава крови и углеводного обмена у пациентов основной группы все показатели были сопоставимы с таковыми у группы сравнения (табл. 2). Однако уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) были выше нормы у 10 (40%) пациентов с ММ, у 4 (16%) – превышены уровни липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), у 7 (28%) повышено содержание триглицеридов, уровень липопротеидов высокой плотности (ЛВП) был ниже рекомендованных значений у 15 (60%) пациентов из основной группы. При сравнении показателей в исследуемых группах выявлено, что пациенты с ММ имели более высокие уровни проатерогенных факторов.

При оценке 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с верифицированными ССЗ было определено, что 6 (24%) пациентов из основной группы имели очень высокий риск развития ССО, 7 (28%) – высокий риск и 3 (12%) – умеренный риск ССО (табл. 1).

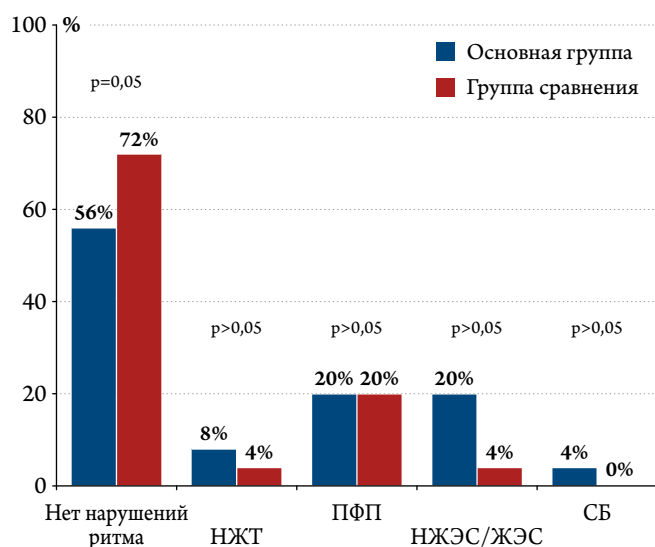
По результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру выявлено, что у 14 (56%) пациентов с ММ на момент верификации диагноза нарушений ритма/проводимости отмечено не было. При этом пароксизмы наджелудочковой тахикардии (НЖТ) зарегистрированы в 2 (8%) случаях, единичная наджелудочковая/желудочковая экстрасистолия – в 5 (20%) соответственно, в 2 (4%) случаях выявлена синусовая брадикардия с нарушением атриовентрикулярной (АВ) проводимости (АВ-блокада I степени; рис. 1). ПФП, в том числе клинически значимые, имели место у 2 пациентов, по поводу чего проводилась антиаритмическая и антикоагулянтная терапия. В остальных случаях нарушения ритма/проводимости протекали бессимптомно, были выявлены по результатам ЭКГ или суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру,

Таблица 2. Лабораторное исследование уровня гемоглобина, функции почек, маркеров острой фазы воспаления, углеводного и липидного обмена у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=25)	p
Глюкоза, ммоль/л (норма 3,3–5,5)	5,52±0,9	5,7±0,99	0,050
Общий холестерин, ммоль/л (норма 3,2–5,6)	5,73±3,44	5,25±1,42	0,897
ЛОНП, ммоль/л (норма 0,26–1,04)	0,97±1,43	0,66±0,46	0,837
ЛНП, ммоль/л (норма 1,92–4,51)	3,18±1,26	3,28±1,16	0,954
Триглицериды, ммоль/л (норма 0,41–1,8)	2,07±1,1	1,62±0,94	0,757
ЛВП, ммоль/л (норма >0,7)	1,44±1,01	1,38±0,41	0,956
Гемоглобин, г/л (норма 117–180)	114,1±12,3	137,3±11,9	0,005
СОЭ, мм/ч (норма 0–15)	53,8±31,6	10,12±6,02	0,021
Креатинин, мкмоль/л (норма 44–115)	128,3±75,6	85,6±20,3	0,019
СКФ, СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	54,7±19,5	70,7±19,2	0,562
СРБ, мг/л (норма 0–5)	15,3±3,2	1,75±1,5	0,052

ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок.

Рисунок 1. Структура нарушений ритма и проводимости у пациентов основной группы и группы сравнения



НЖТ – наджелудочковая тахикардия; ПФП – пароксизмальная форма фибрилляции предсердий; НЖЭС/ЖЭС – наджелудочковая/желудочковая экстрасистолия; СБ – синусовая брадикардия, нарушение АВ-проводимости.

не носили жизнеугрожающий характер. На момент включения в исследование у всех пациентов сохранялся синусовый ритм.

При сравнительном анализе параметров внутрисердечной гемодинамики пациентов обеих групп (табл. 3) получены следующие данные: по результатам ЭхоКГ среди пациентов основной группы до начала специфической полихимиотерапии лишь у 2 (8%) фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) была ниже нормы. Именно эти пациенты имели отягощенный кардиальный анамнез (ИБС, ГБ, ПФП). У остальных пациентов основной группы определялась нормальная глобальная сократительная способность миокарда ЛЖ. В группе пациентов с ССЗ ФВ ЛЖ была снижена у 5 (20%), а признаки диастолической дисфункции миокарда ($E/A < 1,0$) определялись у 11 (44%).

Таблица 3. Основные эхокардиографические показатели пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=25)	p
Фракция выброса ЛЖ, % (норма >55)	60,2±4,17	58,4±7,5	0,352
Толщина задней стенки ЛЖ, см (норма <1,0)	0,95±0,28	1,14±0,13	0,004
Толщина межжелудочковой перегородки, см (норма <1,0)	1,03±0,2	1,5±0,7	0,521
Диастолическая дисфункция ЛЖ (E/A) (норма 1,0–1,5)	1,1±0,2	0,8±0,2	0,294
Объем левого предсердия, мл (норма <52)	59,2±19,3	55,4±15,1	0,374
Объем правого предсердия, мл (норма <52)	46,6±13,5	47,2±14,8	0,976
Конечный диастолический размер ЛЖ, см (норма <5,2)	4,84±0,5	4,59±0,27	0,662
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл (норма 34–75)	90,8±19,3	99,8±37,6	0,364
Конечный систолический объем ЛЖ, мл (норма 11–31)	40,2±14,7	43,9±22,9	0,892

ЛЖ – левый желудочек.

У пациентов с доказанными ССЗ закономерно выявлялись концентрическая гипертрофия и диастолическая дисфункция ЛЖ. Особое внимание и интерес представляет то, что у пациентов с ММ в отсутствие утолщения стенок миокарда и при нормальной релаксации ЛЖ определялись увеличение объема левого предсердия (ЛП) по сравнению с таковым в группе без ММ ($59,2±19,3$ и $55,4±15,1$ мл соответственно; $p=0,374$), а также меньший конечный диастолический объем (КДО), что может косвенно свидетельствовать о повышенной жесткости миокарда.

Дополнительно проведен корреляционный анализ исследуемых параметров, при котором выявлены достоверные положительные взаимосвязи средней силы активности системного воспаления с показателями липидного состава крови и параметрами внутрисердечной гемодинамики: между уровнями СРБ и триглицеридов – ТГ ($r=0,415$; $p<0,05$); уровнями СРБ и ЛОНП ($r=0,345$; $p=0,09$); уровнем СРБ и объемом ЛП ($r=0,434$; $p<0,05$); уровнем СРБ и КДО ЛЖ ($r=0,30$; $p<0,05$).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования подтверждают и согласуются с мировыми данными, что наиболее часто ММ болеют люди пожилого возраста (старше 65 лет) [13]. Большинство пациентов основной группы составляли женщины в постменопаузе, что также является немаловажным ФР развития ССЗ.

При сравнении среднего ИМТ этот показатель у пациентов основной группы был достоверно ниже такового в группе сравнения. Данные различия, вероятно, связаны с синдромом опухолевой интоксикации и не могут свидетельствовать о меньшем риске развития сердечно-сосудистых катастроф.

На момент верификации онкогематологической патологии более 50% пациентов имели установленный кардиологический диагноз, однако не получали постоянную кардиальную терапию или принимали ее нерегулярно, что значительно ухудшает прогноз продолжительности жизни даже без учета онкогематологического заболевания.

Показатели липидного состава крови у пациентов с ММ были сопоставимы с таковыми у пациентов из группы сравнения. На момент включения в исследование лишь небольшое число пациентов основной группы получали постоянную гиполипидемическую терапию, а следовательно, у большинства пациентов не были достигнуты целевые значения проатерогенных показателей липидного состава крови. Данные изменения объективно повышают риск развития атеросклеротического поражения сосудов и развития ССО при терапии основного заболевания, особенно при использовании иммуномодуляторов и глюкокортикостероидов, которые дают протромбогенный эффект [14].

Согласно результатам оценки степени риска развития ССО по шкале SCORE, пациенты с ММ имеют более высокий риск развития фатальных состояний.

Существенным также представляется то, что в основной группе средний уровень гемоглобина был объяснимо ниже, чем у пациентов с ССЗ. Более низкий уровень гемоглобина также является значимым ФР развития грозных ишемических осложнений, таких как инфаркт миокарда 2-го типа [15].

Современное представление о ремоделировании миокарда и сосудистого русла тесно связано с концепцией системного воспаления [16]. Развитие острых ССО нередко обусловлено, например, осложнениями, связанными с нестабильностью атеросклеротической бляшки (изъязвление, кровотечение, атеротромбоз с последующей окклюзией артерий). Большое значение в данном патогенезе имеет характерный для микроокружения бляшки хронический воспалительный процесс, активность которого часто обусловлена повышением концентрации провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ) -6, -8. При увеличении уровня этих веществ значительно увеличивается продукция СРБ гепатоцитами. Именно поэтому в настоящее время СРБ рассматривается не только как достоверный биомаркер системного воспаления, но и как весомый предиктор развития атеротромботических осложнений у пациентов, анамнез которых не отягощен наличием онкологического заболевания [3]. К тому же возникновение соматических мутаций при развитии злокачественного новообразования, несомненно, ведет к повышению экспрессии ключевых провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли – ФНО), а следовательно, к более высоким уровням СРБ. Более того, доказаны следующие патологические аспекты повышенного уровня СРБ в отношении ремоделирования сосудистой стенки: более быстрое превращение макрофагов в пенистые клетки за счет увеличения поглощения ЛНП макрофагами [17]; активация классического пути компонентов комплемента с повышением риска тромбообразования [18]; выработка большого количества тка-

невого фактора при активации макрофагов, увеличение экспрессии/активности ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1) с последующим ингибированием фибринолиза [12].

Известно, что прямое воздействие хронического системного воспаления на ремоделирование миокарда и сосудов может происходить посредством активации фибробластов через стимуляцию фиброгенных макрофагов и лимфоцитов. Длительное вялотекущее воспаление может вызвать некроз кардиомиоцитов, способствуя развитию репаративной формы фиброза [19]. Подобные процессы в значительной степени влияют на изменения внутрисердечной гемодинамики. В частности, в современной литературе существуют исследования, которые описывают наличие достоверной обратной зависимости уровня провоспалительного ИЛ-6 с ФВ ЛЖ и прямую корреляцию с КДО ЛЖ [19, 20]. В связи со снижением сократимости ЛЖ развитие компенсаторной гипертрофии может прогрессировать до клинически значимой сердечной недостаточности [21]. К тому же, на современном этапе подробно описаны изменения параметров камер сердца при заболеваниях, напрямую связанных с процессами хронического системного воспаления. У таких пациентов по результатам ЭхоКГ зачастую выявляют увеличение размеров ЛП и фиброза его стенок, не связанное с нарушением внутрисердечной гемодинамики. Это объясняют утолщением слоя эпикардальной жировой ткани, также вырабатывающей провоспалительные медиаторы, которые, высвобождаясь, влияют на наиболее близко расположенное ЛП [22, 23]. Тем самым уровень СРБ, который наиболее часто используется в клинической практике для оценки активности процессов воспаления и, напрямую связан с увеличением размеров ЛП и его фиброзом, что значительно повышает риск развития гемодинамически значимых нарушений ритма [24].

Несмотря на то что у пациентов основной группы среднее Е/А было в пределах нормы, почти у 50% больных с ММ отмечалось его снижение, а также КДО ЛЖ был меньше, размер ЛП был больше, чем у пациентов из группы с доказанными ССЗ в отсутствие гипертрофии ЛЖ. Данные изменения у пациентов с парапротеинемическим гемобластозом могут свидетельствовать о повышении жесткости миокарда ЛЖ, что может быть обусловлено прямым (отложение частей и/или полной молекулы моноклонального парапротеина, фибриллярного белка амилоида в интерстициальной ткани миокарда, инфильтрации ткани сердца плазматическими клетками) и опосредованным (анемия, гиперкальциемия) патофизиологическим воздействием ММ на миокард и эндотелий сосудов. Обращают внимание результаты корреляционного анализа, свидетельствующие, что повышенный уровень СРБ достоверно ассоциируется с повышенными уровнями

ЛОНП и ТГ, с увеличением объема ЛП и уменьшением КДО ЛЖ у исследуемых пациентов. Подобные взаимосвязи свидетельствуют о важной роли системного воспаления в развитии начальных проявлений процессов ремоделирования ССС при онкогематологическом заболевании, что требует дальнейшего изучения.

В настоящее время в научной литературе представлена широкая доказательная база о кардиотоксическом действии препаратов, используемых в первой линии терапии ММ (ингибиторы протеасом – бортезомиб, иммуномодуляторы – леналидомид) [25]. Основным механизмом действия ингибиторов протеасом является выключение из метаболизма клеток протеасомы, необходимой для утилизации внутриклеточных белковых молекул. Накопление нефункциональных белков приводит к активации процессов апоптоза. Наибольшее воздействие препараты этой группы оказывают на клетки, активно синтезирующие белковые структуры, в том числе на кардиомиоциты и эндотелиоциты [24, 25]. Основным механизмом действия иммуномодуляторов является ингибирование провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12) и индуцирование пролиферации Т-клеточного звена иммунитета, что повышает активность цитотоксических киллеров [26]. Препараты обеих групп оказывают кардиотоксические эффекты в виде развития артериальной гипертензии, манифестации различных нарушений ритма и проводимости, коронарных

осложнений, кардиомиопатий, тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности, однако современные механизмы их патогенеза и особенности клинических проявлений пока описаны недостаточно [3, 27].

Заключение

У пациентов с множественной миеломой исходно имеется высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Выявлены также начальные проявления ремоделирования сердца, ассоциированного с активностью системного воспаления. В связи с необходимостью проведения курсов полихимиотерапии с использованием потенциально кардиоваскулотоксичных препаратов этой группе больных показана консультация кардиолога/кардиоонколога перед специфической терапией для раннего выявления, предотвращения и проведения рационального лечения сердечно-сосудистых осложнений.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00208, <https://rscf.ru/project/22-25-00208/>.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 05.10.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Federal State Statistics Service. Morbidity of the population by the main classes of diseases. Av. at: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. 2020. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Заболеваемость населения по основным классам болезней. 2020. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>]
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Assrago R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
3. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(11):1945–60. DOI: 10.1002/ejhf.1920
4. Poh C, Keegan T, Rosenberg AS. Second primary malignancies in multiple myeloma: A review. *Blood Reviews*. 2021;46:100757. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100757
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551
6. Raluy M, Ramagopalan S, Panjabi S, Lambrelli D. Epidemiology and Clinical Characteristics of Patients with Multiple Myeloma in the United Kingdom. *Blood*. 2014;124(21):2048. DOI: 10.1182/blood.V124.21.2048.2048
7. Vinogradova O.Yu., Ptushkin V.V., Chernikov M.V., Kochkareva Yu.B., Zherebtsova V.A. Epidemiology of multiple myeloma in city Moscow. *Therapeutic Archive*. 2019;91(7):83–92. [Russian: Виноградова О.Ю., Птушкин В.В., Черников М.В., Кочкарева Ю.В., Жеребцова В.А. Эпидемиология множественной миеломы в городе Москва. *Терапевтический архив*. 2019;91(7):83-92]. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000305
8. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). -М.: P.A. Herzen MS-RI branch of the FSBI “NMIC of Radiology” МН RF;2019. - 250 p. [Russian: Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). -М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019; - 250с]. ISBN 978-5-85502-251-3
9. Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S., Rekhina I.G., Darskaya E.I., Galtseva I.V. et al. National clinical recommendations on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Hematology and Transfusiology*. 2016;61(1 Suppl 2):1–24. [Russian: Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С., Рехина И.Г., Дарская Е.И., Гальцева И.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(1 Прил 2):1-24]. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1
10. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412–20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242
11. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presen-

- ting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842–54. DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u
12. Cesari M, Pahor M, Incalzi RA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1): A Key Factor Linking Fibrinolysis and Age-Related Subclinical and Clinical Conditions. *Cardiovascular Therapeutics*. 2010;28(5):e72–91. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2010.00171.x
 13. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in Oncology*. 2016;43(6):676–81. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004
 14. Li W, Garcia D, Cornell RF, Gailani D, Laubach J, Maglio ME et al. Cardiovascular and Thrombotic Complications of Novel Multiple Myeloma Therapies: A Review. *JAMA Oncology*. 2017;3(7):980–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3350
 15. Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):251–310. [Russian: Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):251-310]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103
 16. Wong BW, Meredith A, Lin D, McManus BM. The Biological Role of Inflammation in Atherosclerosis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2012;28(6):631–41. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.06.023
 17. Meuwissen M. Colocalisation of intraplaque C reactive protein, complement, oxidised low density lipoprotein, and macrophages in stable and unstable angina and acute myocardial infarction. *Journal of Clinical Pathology*. 2006;59(2):196–201. DOI: 10.1136/jcp.2005.027235
 18. Galkina E, Ley K. Immune and Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis. *Annual Review of Immunology*. 2009;27(1):165–97. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132620
 19. Hudzik B, Szkodzinski J, Romanowski W, Danikiewicz A, Wilczek K, Lekston A et al. Serum interleukin-6 concentration reflects the extent of asymptomatic left ventricular dysfunction and predicts progression to heart failure in patients with stable coronary artery disease. *Cytokine*. 2011;54(3):266–71. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.02.012
 20. Gupta J, Dominic EA, Fink JC, Ojo AO, Barrows IR, Reilly MP et al. Association between Inflammation and Cardiac Geometry in Chronic Kidney Disease: Findings from the CRIC Study. *PLOS ONE*. 2015;10(4):e0124772. DOI: 10.1371/journal.pone.0124772
 21. Fontes JA, Rose NR, Čiháková D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015;74(1):62–8. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.12.024
 22. Wang X, Guo Z, Zhu Z, Bao Y, Yang B. Epicardial fat tissue in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*. 2016;15(1):103. DOI: 10.1186/s12944-016-0271-y
 23. Chen WJY, Danad I, Rajmakers PG, Halbmeijer R, Harms HJ, Lammertsma AA et al. Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Epicardial Adipose Tissue Volume and Coronary Vasomotor Function. *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(1):90–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.09.022
 24. Packer M. Characterization, Pathogenesis, and Clinical Implications of Inflammation-Related Atrial Myopathy as an Important Cause of Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(7):e015343. DOI: 10.1161/JAHA.119.015343
 25. Vora PA, Patel R, Dharamsi A. Bortezomib – First Therapeutic Proteasome Inhibitor for Cancer Therapy: A Review of Patent Literature. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*. 2020;15(2):113–31. DOI: 10.2174/1574892815666200401113805
 26. Minnie SA, Hill GR. Immunotherapy of multiple myeloma. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(4):1565–75. DOI: 10.1172/JCI129205
 27. Cole DC, Frishman WH. Cardiovascular Complications of Proteasome Inhibitors Used in Multiple Myeloma. *Cardiology in Review*. 2018;26(3):122–9. DOI: 10.1097/CRD.000000000000183