

Емелина Е. И.¹, Ибрагимова А. А.¹, Ганиева И. И.²,
Гендлин Г. Е.¹, Никитин И. Г.¹, Куулар А. А.³, Ситникова М. Ю.³

¹ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. М. Буянова» ДЗМ, Москва, Россия

³ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ, ВОЗНИКШЕЙ НА ФОНЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

<i>Цель</i>	Сравнительный анализ структурно-функциональных особенностей сердца у пациентов с токсической кардиомиопатией (ТКМП) с низкой фракцией левого желудочка (ФВ ЛЖ) и тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с таковыми у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) с аналогичными ФВ ЛЖ и тяжестью ХСН.
<i>Материал и методы</i>	В наблюдательное одноцентровое исследование были включены 15 пациентов с ТКМП (12 из них получали схемы, содержащие антрациклиновые антибиотики, 3 – таргетные препараты) и 26 пациентов с идиопатической ДКМП. Сравнивались показатели эхокардиографии пациентов с ТКМП и ДКМП с сопоставимой низкой ФВ ЛЖ менее 40%.
<i>Результаты</i>	У больных с тяжелым поражением сердца на фоне лечения противоопухолевыми препаратами с низкой ФВ ЛЖ объемные и линейные показатели левого и правого желудочков сердца, левого предсердия (индекс объема левого предсердия (иОЛП) – 33,7 (21,5–36,9) мл/м ² , конечно-диастолический размер правого желудочка (КДРпж) – 2,49 (1,77–3,53) см, индексированный конечно-диастолический объем (иКДО) – 78,0 (58,7–90,0) мл/м ²) оказались значительно меньше таковых в группе ДКМП (иОЛП– 67,1 (51,1–85,0) мл/м ² , КДРпж – 4,05 (3,6–4,4) см, иКДО – 117,85 (100,6–138,5) мл/м ² , p<0,0001). При этом в сравниваемых группах не отличались толщина стенок ЛЖ, значения систолического давления в легочной артерии. И у мужчин, и у женщин с ТКМП показатели иОЛП и индексированный конечно-диастолический объем оказались значительно меньше, чем у мужчин и женщин с ДКМП.
<i>Заключение</i>	Результаты исследования выявили значительные различия в показателях ремоделирования сердца. У больных с ТКМП, в отличие от пациентов с ДКМП, несмотря на выраженное снижение ФВ ЛЖ, наблюдалось отсутствие дилатации ЛЖ сердца или умеренное увеличение его объемных показателей при более тяжелом соматическом статусе.
<i>Ключевые слова</i>	Ремоделирование сердца; кардиотоксичность; противоопухолевая терапия; антрациклиновые антибиотики
<i>Для цитирования</i>	Emelina E. I., Ibragimova A. A., Ganieva I. I., Gendlin G. E., Nikitin I. G., Sitnikova M. Yu. et al. Heart remodeling in patients with severe systolic dysfunction due to cancer chemotherapy. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(3):51–58. [Russian: Емелина Е.И., Ибрагимова А.А., Ганиева И.И., Гендлин Г.Е., Никитин И. Г., Ситникова М. Ю. и др. Ремоделирование сердца у больных с тяжелой систолической дисфункцией, возникшей на фоне противоопухолевой терапии. <i>Кардиология</i> . 2020;60(3):51–58.]
<i>Автор для переписки</i>	Гендлин Геннадий Ефимович. E-mail: rgmugt2@mail.ru

В настоящее время благодаря разработке новых схем лечения больных с онкологическими заболеваниями существенно возросла продолжительность их жизни. Однако применение препаратов, входящих в состав противоопухолевых схем, таких как антрациклины, трастузумаб и другие блокаторы рецепторов HER2 (human epidermal growth factor – фактор роста эпидермиса), антимиетаболиты, алкилирующие агенты, ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), ингибиторы ангиогенеза, связано с риском развития кардиотоксичности [1].

Спектр неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов препаратов, применяемых в онкологии, доста-

точно широк, в то же время по-прежнему отсутствует определение термина кардиотоксичности. Большинство современных дефиниций в руководствах и в клинических испытаниях сосредоточены на снижении ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ) сердца в процессе противоопухолевого лечения или после него и на развитии клинической картины СН [2].

Сегодня имеется достаточно большое количество работ, посвященных кардиальным осложнениям противоопухолевой терапии [3, 4]. В 2016 г. на ежегодном конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) был представлен принципиально новый документ с из-

ложением позиции европейских кардиологов по мониторингу кардиотоксичности на фоне противоопухолевого лечения [5].

Согласно этому документу сердечно-сосудистые осложнения терапии онкологического заболевания можно разделить на основные категории, которые обсуждаются в этом документе: дисфункция миокарда и СН, ИБС, клапанная патология, нарушения ритма и проводимости сердца (особенно вызванные лекарствами, пролонгирующими интервал QT), АГ, тромбоземболические осложнения, заболевания периферических сосудов, инсульт, легочная гипертензия, заболевания перикарда. Наиболее хорошо изучена антрациклиновая (доксорубициновая) кардиотоксичность.

В то же время появление каждого нового эффективно-противоопухолевого препарата ассоциировано с возможным нежелательным сердечно-сосудистым действием. Так, с 2012 г. одобрен новый класс препаратов – ингибиторы контрольных точек иммунитета, которые представляют собой моноклональные антитела, нацеленные на цитотоксические Т-лимфоциты, связывающие рецепторы PD-1, PD-L1 и CTLA4. Эти лекарственные средства играют ключевую роль в реализации противоопухолевого иммунного ответа и ускользании опухоли от иммунного надзора [6]. Доказана их эффективность в лечении многих диссеминированных форм злокачественных новообразований, в частности, меланомы, рака легких, лимфом. Однако показано, что их применение связано с риском развития фульминантного миокардита, особенно при комбинированной схеме терапии [6].

Понимание важности борьбы с кардиотоксичностью, возникающей при лечении онкологических заболеваний, привело в настоящее время к созданию в развитых странах кардио-онкологических клиник [7, 8]. Их задачей является предварительное обследование и при необходимости лечение осложнений химиолучевой терапии в ближайшем и отдаленном периоде после завершения курса полихимиотерапии.

Многие рекомендации, представляемые в литературе уважаемыми учреждениями, имеющими опыт работы с такими пациентами, не являются национальными или международными – они представляют собой опыт конкретных коллективов. Наиболее интересной является разработанная в клинике Мэйо шкала оценки риска кардиотоксичности при противоопухолевой терапии, мониторинг и рекомендации по лечению этого состояния [9].

Следует сказать, что существует определенный парадокс: с одной стороны, широко известно, что кардиотоксические осложнения бывают крайне тяжелыми с развитием кардиомиопатии с низкой систолической функцией (ФВ ЛЖ <40%), ХСН III–IV ФК, что приводит к смерти; с другой стороны, они возникают достаточно редко

(при применении доксорубицина – до 10%) [10, 11]. Так, Lenneman A.J. с соавт. провели ретроспективный анализ за период с 1987 по 2011 гг. Всего за этот период произведено 51 312 трансплантаций сердца по поводу терминальных стадий ХСН, из них выявлено 453 (0,88%) пациента, подходящих под понятие «адриамициновая кардиомиопатия» [12].

Такая низкая событийность заставляет в исследованиях в этой области использовать мягкие конечные точки, например, влияние препаратов на концентрацию тропонина, N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) и т. д. [13].

Несмотря на возрастающее количество клинических исследований в этой области, закономерности ремоделирования миокарда и его регенераторные возможности после применения противоопухолевой терапии в период прогрессивного роста остаются малоизученными, и кардиомиопатия вследствие воздействия противоопухолевых препаратов рассматривается многими авторами, как дилатационная [14, 15]. На сегодняшний день считается, что ранняя кардиотоксичность связана с развитием дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) с уменьшением массы и стенки ЛЖ. Считается, что у пациентов, переболевших в детском возрасте, может наблюдаться рестриктивная кардиомиопатия. Хроническая прогрессирующая кардиотоксичность с поздним началом характеризуется сердечной дисфункцией после латентного периода в 1 или более лет после завершения лечения антрациклиновыми антибиотиками. При этом типе кардиотоксичности существует бессимптомный период. После этого может развиваться хроническая ДКМП с рестрикцией или рестриктивная кардиомиопатия с последующим развитием застойной СН [16].

Цель исследования: сравнительный анализ структурно-функциональных особенностей сердца у больных с токсической КМП (ТКМП) с низкой ФВ ЛЖ и тяжелой ХСН с таковыми у пациентов с идиопатической ДКМП с аналогичными ФВ ЛЖ и тяжестью ХСН.

Материал и методы

За 15-летний период нами на кафедре госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова на базе ГКБ № 12 и ГКБ № 24 обследовано более 200 пациентов с лимфомами, получавших лечение схемами химиолучевой терапии, включавшими антрациклины, 216 больных с хроническим лимфолейкозом, 97 больных с хроническим миелолейкозом.

Исследование носило наблюдательный характер. Добровольное информированное согласие на обследование и лечение было получено у всех больных.

Тяжелая кардиотоксичность с развитием ХСН с низкой (<40%) ФВ ЛЖ была диагностирована у 10 паци-

Таблица 1. Анамнестические данные больных с ТКМП

№	Возраст	Пол	Диагноз	Препарат	Преморбид.	Судьба	ФК СН	Давность СН, мес.
1	54	Жен.	ЛХ	Антр.	Здорова	Жива, эфф. лечение	III	48
2	48	Муж.	НХЛ	Антр.	Губч. миокард	Жив, эфф. лечение	III	24
3	65	Жен.	НХЛ	Антр.	ЖЭ	Жива, эфф. лечение	III	24
4	21	Муж.	ЛХ	Антр.	Здоров	Жив, эфф. лечение	III	132
5	61	Муж.	ХМЛ	Нил.	Здоров	Жив, эфф. лечение	II	36
6	47	Жен.	РМЖ+ОЛЛ	Антр. + ЛТ	Здорова	Жива, эфф. лечение	III	120
7	58	Жен.	НХЛ	Антр.	Здорова	Жива, эфф. лечение	II	12
8	24	Муж.	ЛХ	Антр.	Здоров	Неизвестно	III	48
9	74	Муж.	ХЛЛ	Ибр. + Обин.	ФП	Умер от пневмонии	III	0,25
10	49	Жен.	ЛХ	Антр.	Здорова	Умерла	III	12
11	35	Жен.	ЛХ	Антр.	Здорова	Умерла	III	120
12	40	Жен.	ЛХ	Антр.	Здорова	Умерла	III	72
13	43	Жен.	НХЛ	Антр.	Здорова	Умерла	III	36
14	65	Жен.	РМЖ	Антр. + Траст.	Здорова	Умерла	III	24
15	77	Муж.	Рак легих	Пембр.	Здоров	Жив, эфф. лечение	III	6

Антр. – антрациклины. Ибр. – ибрутиниб. Обин. – обинутузумаб. Нил. – нилотиниб. Пембр. – пембролизумаб. Траст. – трастузумаб. Жен – женский пол. Муж – мужской пол. ЛХ – лимфома Ходжкина. НХЛ – неходжкинская лимфома. ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз. РМЖ – рак молочной железы. ЛТ – лучевая терапия. ЖЭ – желудочковая экстрасистолия. ФП – фибрилляция предсердий.

ентов, получавших антрациклины в составе схем химиолучевой терапии, и у одного больного с хроническим миелолейкозом на фоне лечения нилотинибом. Кроме того, нами наблюдались 2 больных раком молочной железы, получавших лечение доксорубицином (и трастузумабом), пациент с раком легкого, получавший терапию пембролизумабом, и пациент, страдающий хроническим лимфолейкозом с ТКМП, возникшей при введении обинутузумаба на фоне ибрутиниба (табл. 1). Всем больным проводилось клиническое обследование, электрокардиография, ЭхоКГ обследование (ЭхоКГ) на ультразвуковом сканнере AcusonSequia 512, США. У 3 пациентов отмечалась остро начавшаяся хроническая прогрессирующая кардиотоксичность, у 8 – поздно начавшаяся хроническая прогрессирующая, у 4 – отдаленная кардиотоксичность. Из них у 9 пациентов выявлена ФВ ЛЖ <30%, у 6 пациентов ФВ ЛЖ составляла от 31 до 38,5%.

Таблица 2. Клинико-демографические характеристики в исследуемых группах

Показатель	ТКМП, n=15	ДКМП, n=26	p
Возраст (лет)	49,0 (40,0–65,0)	48,5 (44,0–55,0)	0,72
Женщины, n (%)	9 (60)	10 (38,5)	0,18
Мужчины, n (%)	6 (40)	16 (61,5)	
ФК (II/III/IV), n	2/13/0; 15	4/13/2; 19	0,33
Длительность ХСН (мес.)	36,0 (12,0–72,0)	24,0 (9,0–72,0)	0,92

ТКМП – токсическая кардиомиопатия. ДКМП – дилатационная кардиомиопатия. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка. ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Показатели ЭхоКГ пациентов с ТКМП сравнивались с таковыми у 26 больных с идиопатической ДКМП с аналогичной низкой ФВ ЛЖ (контрольная группа). При формировании контрольной группы совершенно исключались алкоголизм, СД, артериальная гипертензия. Части больных с идиопатической ДКМП была проведена коронароангиография и скintiграфия миокарда. В контрольную группу не включали женщин с перипаретальной кардиомиопатией. Возраст больных в обследуемых группах не отличался (табл. 2). Данные пациентов с ТКМП и ДКМП представлены до лечения или в начале лечения. У 17 пациентов с ДКМП выявлена ФВ ЛЖ <30%, у 9 пациентов ФВ ЛЖ составляла от 31 до 37%. Следует сказать, что среди больных, получающих лечение схемами, включающими доксорубицин, значительно больше было женщин, (по-видимому, вследствие их большей чувствительности к доксорубицину), в то время как в контрольной группе ДКМП преобладали мужчины (табл. 2). В обеих группах у пациентов превалировал синусовый ритм, $p=0,32$. У 7 больных ДКМП не было доступной информации о ФК и длительности ХСН.

Методы статистического анализа. Использовались методы Манна–Уитни для сравнения двух независимых величин, Уилкоксона – для сравнения двух зависимых выборок, χ^2 Пирсона – для оценки относительных показателей (частот и долей). Все данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха и доверительного 95-процентного интервала (95% ДИ) или абсолютных чисел и процентов. Учитывая небольшую выборку обследуемых, принят уровень статистической значимости $p<0,005$.

Таблица 3. Эхокардиографические показатели каждого пациента с ТКМП с тяжелым поражением сердца после применения противоопухолевых препаратов

№	Пол	Препарат	ФВлж, %	иОЛП, мл/м ²	КДОлж, мл	КСОлж, мл	СДЛА, мм рт. ст.
1	Жен.	Антр.	28,0	45	98	70,6	47
2	Жен.	Антр.	22,5	23,7	134,9	104,5	40,9
3	Жен.	Антр.	28,4	30,6	161,6	115,7	50
4	Жен.	Антр.	31,5	21,5	92,9	63,6	22,8
5	Жен.	Антр.	24,6	19,5	144,2	108,7	59,3
6	Жен.	Антр.	33,4	33,7	101,1	67,3	65
7	Жен.	Антр. + Траст.	15,3	33,8	83,3	70,5	29,7
8	Жен.	Антр.	22,9	40,1	131,4	101,3	55
9	Жен.	Антр.	18,0	46,0	180,0	147,6	60
10	Муж.	Ибр. + Обин.	30,3	36,9	165,9	107,6	25
11	Муж.	Антр.	38,5	34,9	184,4	113,4	35
12	Муж.	Антр.	37,2	16,7	125	78,5	51,2
13	Муж.	Антр.	24,5	24,8	124,4	93,9	30
14	Муж.	Нил.	26,4	13,9	165,5	121,8	71
15	Муж.	Пембр.	35,0	35,5	168,0	109,0	43

ФВлж (%) – n >55; иОЛП (мл/м²) – n: 16–28;

КДОлж (мл) – Ж: 56–104; М: 67–155; КСОлж (мл) – Ж: 19–59 М: 22–58; СДЛА (мм рт. ст.) – n <30.

Жен. – женский пол. Муж. – мужской пол. Ибр. – ибрутиниб. Нил. – нилотиниб. Обин – обинутузумаб. Пембр – пембролизумаб.

Траст. – трастузумаб. иОЛП – индекс объема левого предсердия. КДО – конечно-диастолический объем. КСО – конечно-систолический объем. ФВлж – фракция выброса левого желудочка. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Таблица 4. Сравнительная характеристика линейных и объемных показателей сердца у пациентов с ТКМП и ДКМП с низкой ФВлж

Группы/показатели	ТКМП, n=15	ДКМП, n=26	p
ЧСС (уд/мин)	98 (94,0–122,0), 95% ДИ: 86,4–109,6	86,0 (63,0–100,0), 95% ДИ: 72,0–100,0	0,006
ФВлж (%)	28,0 (22,9–33,4), 95% ДИ: 23,7–32,3	25,5 (24,0–32,0), 95% ДИ: 21,6–29,5	0,82
ЛП (см)	3,99 (3,6–4,7), 95% ДИ: 3,5–4,5	4,9 (4,5–5,3), 95% ДИ: 4,4–5,4	0,0006
иОЛП (мл/м ²)	33,7 (21,47–36,9), 95% ДИ: 27,4–40,0	67,1 (51,1–85,0), 95% ДИ: 47,5–86,7	<0,0001
КДРпж (см)	2,49 (1,77–3,53), 95% ДИ: 1,8–3,2	4,05 (3,6–4,4), 95% ДИ: 3,6–4,5	0,0001
КДРлж (см)	5,59 (5,2–6,0), 95% ДИ: 5,3–5,9	6,6 (6,1–6,9), 95% ДИ: 6,1–7,1	<0,0001
иКДО (мл/м ²)	78,0 (58,7–90,0), 95% ДИ: 65,9–90,1	117,85 (100,6–138,5), 95% ДИ: 102,2–133,5	<0,0001
иКСО (мл/м ²)	55,7 (36,8–66,2), 95% ДИ: 46,6–64,8	88,4 (73,4–95,2), 95% ДИ: 74,8–102,0	<0,0001
СДЛА (мм рт. ст.)	47,0 (30,0–59,3), ДИ: 37,5–56,5	45,5 (36,4–52,0), 95% ДИ: 38,3–52,7	0,93
ТМЖП (см)	0,9 (0,72–1,04), 95% ДИ: 0,75–1,05	0,97 (0,9–1,1), 95% ДИ: 0,82–1,12	0,16

ТКМП – токсическая кардиомиопатия. ДКМП – дилатационная кардиомиопатия. ЧСС – частота сердечных сокращений. ФВлж – фракция выброса левого желудочка. ЛП – диаметр левого предсердия. иОЛП – индекс объема левого предсердия. КДРпж – конечно-диастолический размер правого желудочка. КДРлж – конечно-диастолический размер левого желудочка. иКДО – индексированный конечно-диастолический объем. иКСО – индексированный конечно-систолический объем. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии. ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки.

Таблица 5. иОЛП, КДО и ФВлж в зависимости от длительности ХСН

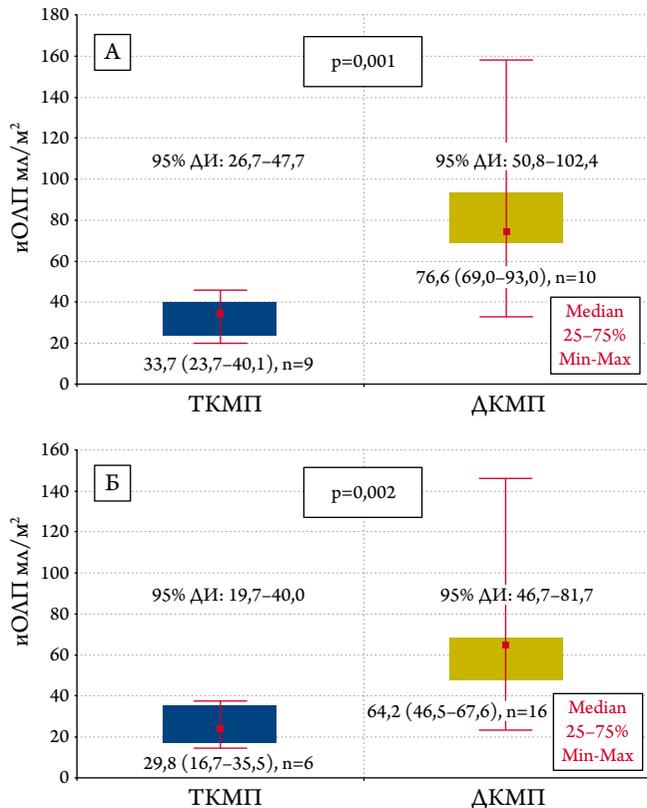
Показатель	ТКМП, n=15	p	ДКМП, n=19	p
иОЛП (мл/м ²), ХСН <24 мес.	34,9 (30,6–36,9)	0,14	63,4 (40,2–85,0)	0,33
иОЛП (мл/м ²), ХСН >24 мес.	23,1 (18,1–36,9)		68,1 (61,4–96,6)	
КДО (мл/м ²), ХСН <24 мес.	85,6 (78,0–96,5)	0,13	100,0 (95,0–121,3)	0,1
КДО (мл/м ²), ХСН >24 мес.	66,3 (54,9–81,9)		123,5 (106,1–142,5)	
ФВлж (%), ХСН <24 мес.	28,4 (18,0–35,0)	0,77	26,5 (25,0–32,0)	0,97
ФВлж (%), ХСН >24 мес.	27,2 (24,6–32,5)		25,0 (24,5–33,0)	

ТКМП <24 мес. – n=7; ТКМП >24 мес. – n=8; ДКМП <24 мес. – n = 10; ДКМП >24 мес. – n = 10.

иОЛП – индекс объема левого предсердия. КДО – конечно-диастолический объем. ФВлж – фракция выброса левого желудочка.

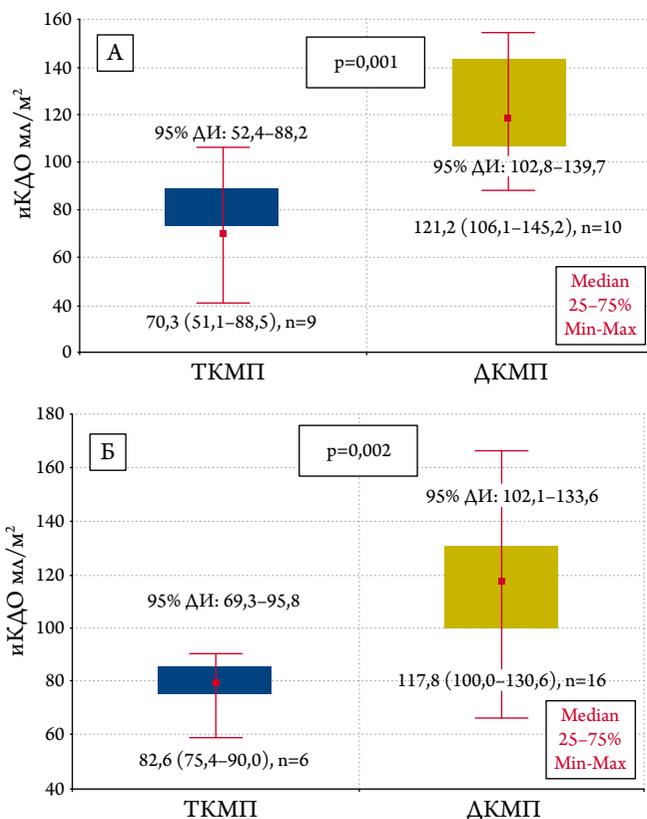
ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ДКМП – дилатационная кардиомиопатия. ТКМП – токсическая кардиомиопатия.

Рисунок 1. Индекс объема левого предсердия (иОЛП) в группах ТКМП и ДКМП женщин (А) и мужчин (Б)*



* – объяснения в тексте статьи.

Рисунок 2. иКДО в исследуемых группах ТКМП и ДКМП у женщин (А) и мужчин (Б)*



* – объяснения в тексте статьи.

Результаты и обсуждение

В таблице 3 представлены ЭхоКГ показатели каждого больного с тяжелым поражением сердца после применения противоопухолевых препаратов. Из таблицы видно, что несмотря на низкую ФВ ЛЖ у пациентов увеличены незначительно или не увеличены КДО, КСО, иОЛП и линейные показатели ЭхоКГ.

При сравнении пациентов с ТКМП и ДКМП с сопоставимо низкой ФВ ЛЖ выявлены значительные различия этих показателей (табл. 4). Из таблицы 4 видно, что у больных с тяжелым поражением сердца с низкой ФВ ЛЖ на фоне лечения противоопухолевыми препаратами объемные и линейные показатели левого и ПЖ сердца, левого предсердия значительно меньше таковых в группе ДКМП. При этом в группах не отличаются толщина стенок ЛЖ, значения систолического давления в легочной артерии.

При анализе показателей в зависимости от пола оказалось, что ЧСС у женщин с ТКМП выше (103,0 (98,0–122,0) уд./мин), чем у пациенток с ДКМП (71,5 (62,0–86,0) уд./мин), $p=0,004$, в то время как у мужчин с ТКМП и ДКМП ЧСС не различалась: 96,0 (93,0–105,0) и 86,0 (69,0–106,0) уд./мин, $p=0,33$.

Как сказано выше, в исследование были включены трое мужчин с остро возникшей хронической неантрациклиновой кардиотоксичностью, вызванной обинутузумабом, нилотинибом, пембролизумабом. У больных с неантрациклиновой ТКМП возраст (74,0 (61,0–77,0) лет) был статистически незначимо больше, чем у трех мужчин с антрациклиновой ТКМП (24,0 (21,0–48,0) лет), возникшей на фоне лечения лимфом ($p=0,08$). При этом изучаемые показатели были близки: толщина стенок не различалась, значения объемных показателей различались незначимо: индекс объема левого предсердия (иОЛП) 24,8 (16,7–34,9) и 35,5 (13,9–36,9) мл/м² ($p=0,66$), индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ (иКДО) 75,4 (36,8–57,0) и 90,0 (85,6–96,5) мл/м² ($p=0,08$) у пациентов с антрациклиновой и неантрациклиновой ТКМП соответственно.

Изучаемые показатели ЭхоКГ также сравнивали отдельно в группах пациентов женского (рис. 1А, рис. 2А) и мужского пола (рис. 1Б и рис. 2Б). Из рисунков 1 и 2 видно, что как в целом, так и у мужчин, и у женщин, показатели иОЛП и иКДО значительно меньше в группе ТКМП, чем ДКМП.

Нами также изучены структурно-функциональные показатели сердца у пациентов с ТКМП и ДКМП в зависимости от длительности ХСН (меньше и больше медианы – 24 мес.).

Из таблицы 5 видно, что у больных с ТКМП с длительностью ХСН более 24 мес. объемные показатели статистически незначимо меньше, чем у пациентов с ТКМП

Рисунок 3. Показатели ФВЛЖ до и после лечения ХСН

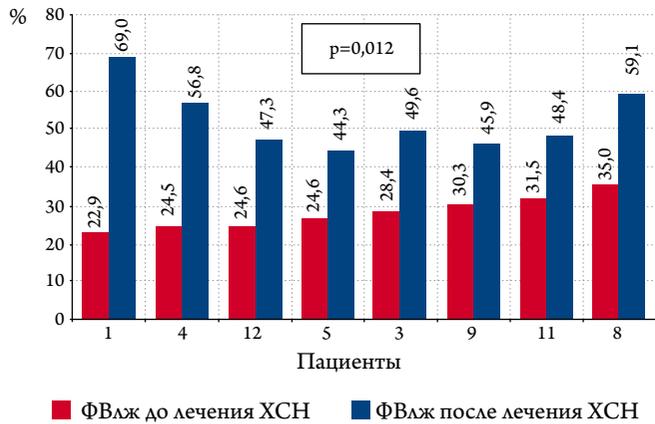
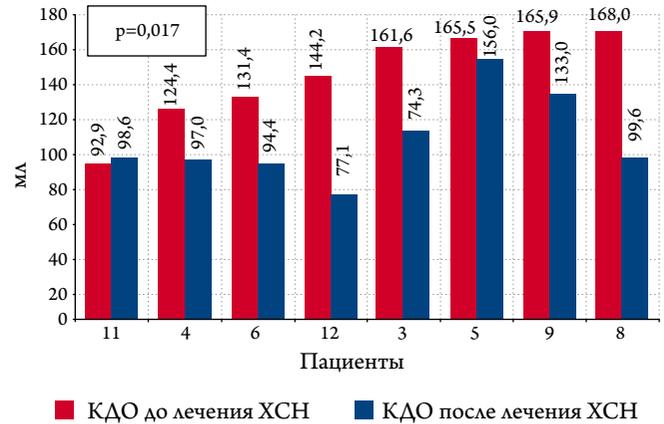


Рисунок 4. Показатели КДО до и после лечения ХСН



с длительностью ХСН 24 мес., и меньше при одинаковой ФВ ЛЖ. Также следует отметить, что в группе пациентов с ТКМП с большей продолжительностью ХСН были больные с лучевым воздействием на средостение с рестриктивными процессами в миокарде [17]. У пациентов с ДКМП эти тенденции были иными.

Пациентам с тяжелой ТКМП проводилось лечение с момента обращения по сегодняшний день в соответствии со стандартами терапии ХСН: иАПФ (АПФ), β-АБ, диуретиками, сердечными гликозидами [18]. Как правило, у наших пациентов с ТКМП исходно имелось низкое АД, что заставляло очень медленно титровать им ингибиторы АПФ и блокаторы β-адренергических рецепторов и ограничивало применение диуретиков. В ходе лечения отмечалось увеличение ФВ ЛЖ и улучшение клинического состояния [ФВ ЛЖ до лечения 27,4 (24,55–30,9) %, после лечения 49,0 (46,6–57,5) %, $p < 0,012$, $n = 8$]. Период наблюдения составлял 6 мес. Из рисунка 3 видно, что ФВ ЛЖ повышалась до значений, соответствующих промежуточным или близким к нормальным [18]. В некоторых случаях наблюдалась нормализация этого показателя. Несмотря на отсутствие исходного увеличения КДО или его умеренное увеличение в результате противоопухолевой терапии, после эффективного лечения ХСН наблюдалось его уменьшение, кроме одного случая, в котором выявлено умеренное повышение, (рис. 4). Такая динамика выявлена у пациентки 3, 35 лет, с крайне тяжелым течением ТКМП, с ФВ ЛЖ до лечения 31,5%. Возможно, это также объясняется наличием рестриктивных процессов в миокарде пациентов с ТКМП [19].

Обсуждение

Эффективным методом лечения тяжелой ХСН с низкой ФВ ЛЖ любого происхождения является ортотопическая трансплантация сердца, использование искусственного желудочка [20]. Oliveira G. H. с соавт. приводят также случаи «драматического» увеличения ФВ ЛЖ у па-

циентов с ТКМП при применении ресинхронизирующей терапии. В то же время ими отмечается, что речь идет об исследовании на небольшом числе участников. Нами продемонстрировано, что подобный эффект достигается и при своевременном применении оптимального лекарственного лечения.

К сожалению, достаточно значительная часть наших больных, в том числе и те, у кого произошло значительное увеличение ФВ ЛЖ, умерла при быстром ухудшении состояния (6 пациентов). Чаще всего это происходило с иногородними больными, при потере контакта с ними. Это говорит о том, что такие пациенты нуждаются в постоянном мониторинге состояния – для своевременной трансплантации сердца в случае его ухудшения. Возможно, они должны находиться в листе ожидания на хирургическое лечение.

Ретроспективные данные показывают, что пациенты с СН, вызванной химиотерапией, при использовании современных методов лечения ХСН, включая ресинхронизирующую терапию, искусственный желудочек сердца и трансплантацию сердца, имеют аналогичные исходы, как и при других формах СН. При ортотопической трансплантации сердца у пациентов с ТКМП случаев рецидива онкологического заболевания практически не наблюдалось [20].

В 2016 г. рабочей группой ESC по болезням миокарда и перикарда было предложено создать новую категорию гипокинетичной кардиомиопатии без дилатации [21]. Она представляет собой варианты течения заболевания, предшествующие развитию ДКМП, и характеризуется диффузным гипокинезом ЛЖ сердца без его дилатации. Однако в этих случаях наблюдается и умеренное снижение ФВ ЛЖ (<45%). У представленных нами пациентов с ТКМП сразу же выявляется низкая систолическая функция без значительной дилатации камер сердца.

Ремоделирование сердца при ТКМП напоминает изменения при остром тяжелом течении миокар-

дита, при котором отмечается резкое снижение ФВ ЛЖ при нормальных размерах и объемах камер сердца и увеличенной толщине стенок, связанное с наличием вторичного отека [22]. В то же время в нашем исследовании при отдаленной и поздно начавшейся ТКМП с более длительным течением ХСН не наблюдалось большой дилатации полостей, но было прогрессивное снижение ФВ ЛЖ.

Таким образом, нами продемонстрировано отличие структурно-функциональных показателей миокарда пациентов с тяжелой ТКМП от больных с идиопатической ДКМП с сопоставимо низкими значениями ФВ ЛЖ. Впервые показано, что ремоделирование сердца при остро начавшейся токсической кардиомиопатии в значительной мере отличается от ремоделирования при ДКМП. Следует также сказать, что у пациентов с ТКМП соматический статус был тяжелее, чем при ДКМП с сопоставимой ФВ ЛЖ.

К недостаткам нашей работы можно отнести небольшое число наблюдений. Это говорит о том, что нужно создавать регистры пациентов, получающих терапию кардиотоксическими агентами, прежде всего антрациклинами.

Выводы

1. У больных с тяжелым поражением сердца на фоне лечения противоопухолевыми препаратами с низкой ФВ ЛЖ объемные и линейные показатели левого и ПЖ сердца, левого предсердия оказались значительно меньше таковых в группе ДКМП. При этом толщина стенок ЛЖ и значения систолического давления в легочной артерии в группах не различались.
2. Эти различия были аналогичны у пациентов мужского и женского пола.

3. Такой вид ремоделирования сердца напоминает ремоделирование при остром тяжелом миокардите.
4. Своевременно начатая оптимальная медикаментозная терапия ХСН у тяжелых пациентов с ТКМП приводит к быстрому улучшению состояния и соответствующему увеличению ФВ ЛЖ.

Список сокращений

Антр. – антрациклины. ДКМП (ДКМР) – дилатационная кардиомиопатия. Жен. – женский пол. ЖЭ – желудочковая экстрасистолия. Ибр. – ибрутиниб. иКДО – индексированный конечно-диастолический объем. иКСО – индексированный конечно-систолический объем. иОЛП – индекс объема левого предсердия. ТКМП (ТКМР) – токсическая кардиомиопатия. КДО – конечно-диастолический объем. КСО – конечно-систолический объем. ЛТ – лучевая терапия. ЛХ – лимфома Ходжкина. Муж. – мужской пол. Нило. – нилотиниб. НХЛ – неходжкинская лимфома. ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз. Пембр. – пембролизумаб. РМЖ – рак молочной железы. СДЛА (PASP) – систолическое давление в легочной артерии. Тз – толщина задней стенки ЛЖ. ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки. Траст. – трастузумаб. ХЛЛ – хронический лимфолейкоз. ХМЛ – хронический миелолейкоз. dЛПр – диаметр левого предсердия. ESC – Европейское общество кардиологов. NTproBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида. ИТК – ингибиторы тирозинкиназы.

Авторы заявляют

об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 19.11.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Markman TM, Markman M. Cardio-Oncology: mechanisms of cardiovascular toxicity. *F1000Research*. 2018;7:113. DOI: 10.12688/f1000research.12598.1
2. Perez IE, Taveras Alam S, Hernandez GA, Sancassani R. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: An Overview for the Clinician. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2019;13:117954681986644. DOI: 10.1177/1179546819866445
3. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. *Circulation Research*. 2016;118(6):1008–20. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303633
4. Ballard W, Vader J. Prevention of Cardiotoxicity in the Cancer Patient. *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2017;11(11): 31. DOI: 10.1007/s12170-017-0558-1
5. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Astegiano 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
6. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, Criscuolo G, Triassi M, Bonaduce D et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2017;2(4):e000247. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000247
7. Snipelisky D, Park JY, Lerman A, Mulvagh S, Lin G, Pereira N et al. How to Develop a Cardio-Oncology Clinic. *Heart Failure Clinics*. 2017;13(2):347–59. DOI: 10.1016/j.hfc.2016.12.011
8. Herrmann J, Loprinzi C, Ruddy K. Building a Cardio-Onco-Hematology Program. *Current Oncology Reports*. 2018;20(10): 81. DOI: 10.1007/s11912-018-0725-7
9. Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Research and Practice*. 2017;4(1):R33–41. DOI: 10.1530/ERP-17-0013
10. Takami Y, Hoshino N, Kato Y, Sakurai Y, Amano K, Higuchi Y et al. Recovery from anthracycline-induced cardiomyopathy with biventricular assist and valve repairs: A case report and literature review. *The International Journal of Artificial Organs*. 2018;41(7): 413–7. DOI: 10.1177/0391398818772497
11. Murtagh G, Lyons T, O'Connell E, Ballot J, Geraghty L, Fennelly D et al. Late cardiac effects of chemotherapy in breast cancer survivors treated with adjuvant doxorubicin: 10-year follow-up. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016;156(3): 501–6. DOI: 10.1007/s10549-016-3781-4
12. Lenneman AJ, Wang L, Wigger M, Frangoul H, Harrell FE, Silverstein C et al. Heart Transplant Survival Outcomes for Adriamycin-

- cin-Dilated Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(4): 609–12. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.10.048
13. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *European Journal of Cancer*. 2018;94:126–37. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.02.005
 14. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e579–646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000455
 15. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017;31(1):63–75. DOI: 10.1007/s10557-016-6711-0
 16. Santos DS dos, Goldenberg RC dos S. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: From Mechanisms to Development of Efficient Therapy. In: *Cardiotoxicity* Tan W, editor InTech;2018. [Av. at: <https://www.intechopen.com/books/cardiotoxicity/doxorubicin-induced-cardiotoxicity-from-mechanisms-to-development-of-efficient-therapy>. DOI: 10.5772/intechopen.79588]
 17. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *European Heart Journal*. 2014;35(10):612–23. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv114
 18. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). *Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya*. 2018;58(6S): 8–164. [Russian: Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S): 8-164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
 19. Nepomnyashchikh L.M., Lushnikova E.L., Klinnikova M.G., Molodykh O.P. Influence of doxorubicin on dilated myocardial remodeling during progressive growth. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2011;26(4-1):147–51. [Russian: Непомнящих Л. М., Лушников Е. Л., Клиникова М. Г., Молодых О. П. Влияние доксорубина на дилатационное ремоделирование миокарда в период прогрессивного роста. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2011;26(4-1):147-51]
 20. Oliveira GH, Qattan MY, Al-Kindi S, Park SJ. Advanced Heart Failure Therapies for Patients With Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(6):1050–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001292
 21. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*. 2016;37(23):1850–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv727
 22. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A et al. Update on Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(9):779–92. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.074