

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.
ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Эль-Хатиб Марьям Аднан Ибрагим

**ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ПРОФИЛАКТИКИ
АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ
РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2021

Работа выполнена в ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО), г. Донецк

Научный
руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Ватутин Николай Тихонович

Официальные
оппоненты: **Черкесов Владимир Владимирович**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Академия гражданской защиты», кафедра организации и технического обеспечения аварийно-спасательных работ, профессор кафедры;

Шилов Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет», кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии, доцент кафедры

Ведущая
организация: ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», г. Луганск, МЗ ЛНР

Защита состоится «___» _____ 2021 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02, к.м.н.

И.В. Ракитская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В последнее десятилетие в медицине произошел существенный прорыв в лечении онкологической патологии, что привело к значительному повышению безрецидивной выживаемости онкологических больных. Несомненно, успехи, достигнутые в области открытия новых препаратов и методов лечения, значимо продлевают жизнь онкологических пациентов (Cappetta D. et al., 2018; Cai F. et al., 2019). Однако, токсичность химиопрепаратов, в первую очередь, ассоциированная с их влиянием на сердечно-сосудистую систему (ССС), зачастую приводит к значительному снижению качества и продолжительности жизни пациентов, излечившихся от онкологической патологии (Varricchi G. et al., 2018). Кардиальные осложнения, развивающиеся на фоне терапии цитостатиками, зачастую диктуют необходимость прекращения противоопухолевого лечения до достижения отчетливого противоопухолевого эффекта, таким образом, приводя к значительному ухудшению прогноза по основному заболеванию (Bernstein D., 2018).

Разработанные к настоящему времени стандарты диагностики кардиотоксичности (КТ) не несут возможности верификации повреждения миокарда на доклиническом этапе. Это имеет большое значение, так как антрациклиновые повреждения сердца длительное время могут клинически не проявляться, а патологический процесс продолжает неуклонно прогрессировать, приводя к необратимым изменениям миокарда и, в конечном итоге, к развитию сердечной недостаточности (СН) (Калюта Т. Ю. и соавт., 2020). Пациенты с диагностированной антрациклиновой КТ в своем большинстве имеют неблагоприятный прогноз, т.к., возникающая на фоне их применения СН, как правило, является тяжелой, резистентной к медикаментозной терапии, и единственным способом ее лечения зачастую является только трансплантация сердца (Zamorano Z.L. et al., 2016).

Патогенез КТ антрациклиновых антибиотиков до сих пор продолжает изучаться (Емелина Е. И. и соавт., 2017). К настоящему времени ученые сошлись в едином мнении о его сложной, многофакторной природе (Bhagat A. et al., 2020; Cardinale. D. et al., 2020). В качестве ведущих патогенетических механизмов на сегодняшний день рассматриваются перекисное окисление липидов (ПОЛ) и развитие оксидативного стресса, повреждение ДНК кардиомиоцитов, ингибирование аутофагии, апоптоз с участием эндоплазматического ретикулума, нарушение экспрессии кардиальных генов, дисфункция симпатoadреналовой системы, а также нарушение гомеостаза ионов кальция (Koutsoukis A. et al., 2018).

К настоящему времени накоплено недостаточно данных о структурно-функциональных нарушениях миокарда, происходящих непосредственно в момент кардиотоксического воздействия антрациклиновых антибиотиков и последующего развития антрациклиновой кардиомиопатии (АКМП). Классический способ диагностики КТ, обусловленной применением антрациклинов, на сегодняшний день базируется на использовании метода

двухмерной эхокардиографии (Эхо-КГ), что является крайне малоэффективным для диагностики ранних повреждений сердца, и позволяет визуализировать изменения лишь тогда, когда объем повреждения кардиомицитов уже является довольно большим (Tromp G. et al., 2017).

Таким образом, учитывая трудности прогнозирования КТ антрациклинов по клиническим признакам, высокую вероятность ее манифестации спустя длительное время после окончания химиотерапии и особо тяжелое течение АКМП, приводящее к развитию тяжелой СН, данная проблема представляет большой клинический интерес. Изучение особенностей патогенеза КТ антрациклинов в зависимости от возрастной категории, а также разработка критериев диагностики КТ на субклинической стадии позволит обосновать методы коррекции повреждений миокарда на ранних этапах у пациентов различных возрастных групп и, таким образом, предотвратить развитие тяжелых поздних, зачастую фатальных, кардиальных осложнений.

Диссертация выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательской работы ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО и является фрагментом научно-исследовательской работы «Разработка и оптимизация методов органопротекции при заболеваниях сердечно-сосудистой и бронхолегочной системы и их сочетании» (шифр работы УН 16.02.24).

Степень разработанности темы. Несмотря на большое количество исследований, ставящих целью изучить патогенез антрациклиновых повреждений сердца, четких данных о нем до сих пор не получено, ввиду чего эффективные способы профилактики АКМП на сегодняшний день не разработаны (Koutsoukis A. et al., 2018; Hantson P., 2019). Открытым остается и вопрос диагностики КТ на этапе отсутствия клинических проявлений (Henriksen P. A., 2018). Неясны также особенности механизмов повреждения сердца у пациентов различных возрастных групп, которые могут обуславливать необходимость разных подходов как к профилактике, так и к лечению КТ (Плохова Е.В. и соавт., 2018; Bernstein D., 2018).

Цель исследования: на основании изучения ведущих патогенетических механизмов развития АКМП у пациентов различных возрастных групп, выявить ранние предикторы ее развития и оптимизировать методы профилактики.

Задачи исследования:

1. Изучить факторы риска и распространенность повреждения миокарда у пациентов с гемобластозами, получающих в составе полихимиотерапии антрациклиновые антибиотики, на основании данных ретроспективного исследования.
2. Изучить динамику показателей variability сердечного ритма (BCR) у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклиновыми антибиотиками.

3. Изучить динамику показателей ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС) у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклиновыми антибиотиками.

4. Охарактеризовать изменения основных структурно-функциональных параметров сердца у пациентов различных возрастных групп, как непосредственно на фоне терапии антрациклинами, так и в течение последующего наблюдения после окончания химиотерапевтического воздействия (данные 5-летнего наблюдения).

5. Оценить изменение уровней тропонина I и N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклинами.

6. Оценить эффективность бисопролола и этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) в профилактике АКМП у пациентов различных возрастных групп.

7. На основании анализа полученных данных выявить ранние предикторы развития антрациклиновой КТ в зависимости от возрастной категории и разработать модель прогнозирования развития АКМП.

Объект исследования: кардиотоксическое действие антрациклиновых антибиотиков.

Предмет исследования: показатели ВСР, структурно-функциональные параметры миокарда, показатели выраженности процессов ПОЛ, активности АОС и влияние β -адреноблокаторов и антиоксидантов на указанные показатели.

Научная новизна исследования. В представленной работе впервые проведена оценка ВСР, а также состояния ПОЛ и АОС у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклинами. Впервые разработана прогностическая модель, позволяющая на основании оценки уровней сердечных биомаркеров, а также структурно-функциональных параметров сердца выявить пациентов группы высокого риска развития АКМП в зависимости от возрастной категории. Впервые определены подходы к дифференцированному назначению различных профилактических схем при лечении антрациклинами на основании изучения их эффективности в различных возрастных группах. По результатам проведенной работы определены основные направления дальнейших исследований по проблеме диагностики и медикаментозной коррекции антрациклиновых повреждений сердца.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании проведенных исследований и полученных данных разработана прогностическая модель, позволяющая на основании оценки уровней сердечных биомаркеров и структурно-функциональных параметров сердца оценить вероятность развития АКМП у пациентов различных возрастных групп. Использование данной прогностической модели способствует выявлению пациентов группы высокого риска развития КТ с целью более тщательного мониторинга за состоянием ССС и раннего выявления признаков повреждения миокарда. Суммация полученных данных позволяет рассмотреть

вопрос о возможности применения β -адреноблокаторов в качестве профилактики развития АКМП у лиц молодого возраста, однако, несомненно, необходимо проведение дальнейших исследований на более обширной выборке пациентов с целью получения достаточной доказательной базы, основываясь на которой станет возможным широкое внедрение полученных результатов в клиническую практику. Использование полученных данных в учебном процессе медицинских образовательных организаций позволит расширить и углубить понятия об особенностях патогенеза антрациклиновых повреждений сердца, а также способах их профилактики у пациентов различных возрастных групп.

Методология и методы исследования: проведен ретроспективный анализ и проспективное открытое рандомизированное исследование. Работа выполнена в соответствии с поставленной целью и задачами, для решения которых были использованы современные клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Более высокая частота развития антрациклиновой КТ наблюдается в группе пациентов молодого возраста, что обусловлено значительно более редким назначением кардиопротективной терапии ввиду меньшей распространенности патологии ССС в данной когорте больных. Независимыми факторами риска развития повреждения миокарда у пациентов, получающих антрациклин-содержащие курсы химиотерапии является кумулятивная доза антрациклинов более 250 мг/м² по доксорубицину и отсутствие медикаментозной кардиопротекции.

2. Многофакторный патогенез антрациклиновой КТ у пациентов молодого и пожилого возраста реализуется по-разному, что, вероятнее всего, обусловлено наличием физиологических возрастных особенностей организма. В частности, у всей когорты пациентов на фоне терапии антрациклинами происходит развитие окислительного стресса, проявляющееся повышением концентрации первичных и вторичных продуктов ПОЛ. При этом, у молодых лиц наблюдается активация ферментативного и неферментативного звеньев АОС, у пожилых же лиц активации АОС не происходит. Также у пациентов молодого возраста наблюдается активация симпатической и угнетение парасимпатической нервной системы, у пожилой же группы больных изменений параметров ВСР на фоне лечения антрациклинами не отмечается.

3. У всех пациентов, получающих антрациклин-содержащую химиотерапию, через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубицину развивается нарушение диастолической функции, которое характеризуется снижением величины E' и увеличением отношения E/E' . У молодых лиц терапия антрациклинами также приводит к значимому увеличению индекса объема левого предсердия (ИОЛП), при этом у пациентов молодого возраста, принимающих бисопролол в качестве профилактической опции, значимых изменений данного параметра не наблюдается.

4. Назначение бисопролола в дозе 2,5 мг с последующим титрованием до максимально переносимой является эффективным методом профилактики развития АКМП у лиц молодого возраста (18-44 года).

5. Независимыми предикторами развития АКМП является молодой возраст (18-44 года) и высокие значения ИОЛП по данным Эхо-КГ через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину. В тоже время, уменьшение вероятности развития АКМП наблюдается у пациентов, имеющих низкие показатели прироста NT-proBNP, определенного как разность значений, полученных из его уровней до начала химиотерапии и после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину. При этом, молодой возраст, независимо от других предикторов, увеличивает ($p < 0,05$) риск развития АКМП в 8,7 раз.

6. Разработанная модель вероятности развития АКМП позволяет выявлять лиц с высоким риском развития данной патологии с уровнем специфичности 82,7% и чувствительности – 85,7%.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на достаточном объеме клинического материала, использовании метрологически поверенных средств измерительной техники, методов исследований, адекватных поставленным задачам, а также применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных, проверяемых фактах и согласуются с имеющимися опубликованными данными.

Основные результаты диссертационной работы представлены на 79-м медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (Донецк, 2017), V Конференции Юга России «Хроническая сердечная недостаточность: современный взгляд на проблему» (Ростов-на-Дону, 2016), IV Конгрессе гематологов России (Москва, 2018), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017), V Конгрессе гематологов России (Москва, 2020).

Внедрение результатов исследования в практику. Материалы диссертационной работы внедрены в практику отдела гематологии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (ИНВХ им. В.К. Гусака) г. Донецк, отделения взрослой гематологии Центральной городской клинической больницы №3 г. Донецка, химиотерапевтического отделения ГБ №2 г. Макеевка, а также в педагогический процесс кафедры внутренних болезней № 1 и кафедры внутренних болезней № 3 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Личный вклад соискателя. Под кураторством научного руководителя соискателем установлена цель и поставлены необходимые для ее достижения задачи исследования. Соискателем самостоятельно были отобраны пациенты, которые принимали участие в исследовании, проведен сбор жалоб, анамнеза заболевания, первичный осмотр, а также самостоятельно или при личном участии проведены лабораторные и инструментальные методы исследования.

Соискателем самостоятельно был проведен анализ полученных данных при помощи прикладных статистических программ.

Публикации. Результаты исследования отражены в 11 научных публикациях, из них 5 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий ВАК Донецкой Народной Республики и Российской Федерации, в том числе, из них 3 публикации – в изданиях, включенных в базу SCOPUS.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на русском языке на 145 страницах машинописного текста и состоит из вступления, обзора литературы, 5 разделов собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов исследований, выводов, практических рекомендаций, а также списка использованных источников (203 наименования, 29 – кириллицей и 174 – латиницей). Работа иллюстрирована 25 рисунками и 17 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М. ГОРЬКОГО, обследование больных проводилось в условиях ИНВХ им. В.К. Гусака, который является клинической базой кафедры внутренних болезней № 3 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО.

Для достижения цели путем реализации поставленных задач исследование было проведено в три этапа.

На I этапе было проведено ретроспективное исследование истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении онкогематологии взрослых ИНВХ им. В.К. Гусака в период с 2010 г. по 2015 г., и получавших антрациклины в составе различных схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний. Для исследования была отобрана 131 история болезни пациентов возрастом от 18 до 75 лет (средний возраст $48,7 \pm 1,5$ года), среди которых 63 женщины (48 %) и 68 мужчин (52 %).

На этапе ретроспективного исследования больные были разделены на 2 группы в зависимости от возраста: 1-ю составили 77 пациентов возрастом от 18 до 50 лет (средний возраст $25,6 \pm 3,4$ года), 2-ю – 54 человека в возрасте от 51 до 75 лет (средний возраст $56,8 \pm 4,6$ года). Существенных различий по полу, площади поверхности тела и скорости введения антрациклинов между сравниваемыми группами не было ($p > 0,05$).

У отобранных больных оценивалась частота встречаемости антрациклиновой КТ. Критериями КТ считали изменения сегмента ST, нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала QT по данным стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) и ее суточного мониторирования, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 50 % или более чем на 10 % от исходного значения по данным Эхо-КГ. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия признаков

КТ и у них было изучено влияние потенциальных факторов риска, отобранных по данным обзора литературы, на частоту развития КТ.

На II этапе работы было проведено проспективное исследование с участием 155 пациентов (83 мужчины и 72 женщины) отделения онкогематологии взрослых ИНВХ им. В.К. Гусака, которым было показано проведение антрациклин-содержащих курсов химиотерапии.

Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 74 лет, установленный диагноз онкогематологического заболевания, по поводу которого планировалось проведение антрациклин-содержащих курсов химиотерапии, а также согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения было наличие у пациентов в анамнезе врожденных и приобретенных пороков сердца, стенокардии напряжения, перенесенного инфаркта миокарда, дилатационной, гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатии, гипертонической болезни, СН, эндокринной патологии, алкогольной и/или наркотической зависимости, ВИЧ-инфекции, а также ожидаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев, с учетом прогноза по основному заболеванию.

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от возраста – 1-ю группу составили 67 пациентов в возрасте от 21 до 44 лет, 2-ю – 88 пациентов в возрасте от 45 до 74 лет. Распределение лиц на возрастные группы было основано на классификации возрастов, принятой Всемирной организацией здравоохранения в 2000 г. (Ahmad A. et al., 2000). Существенных различий по полу, площади поверхности тела и кумулятивной дозе антрациклинов между сравниваемыми группами не было ($p > 0,05$).

Всем пациентам исследовали состояние АОС и ПОЛ, уровни сердечных биомаркеров, ВСР, а также оценивали основные структурно-функциональные параметры сердца. Все обследования выполняли дважды: до начала антрациклин-содержащих курсов химиотерапии и после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину.

III этап исследования начинался после достижения пациентами кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину. Больные каждой из групп были рандомизированы на подгруппы – 1a и 1b, 2a и 2b.

Пациентам подгруппы 1a с целью профилактики АКМП назначался бисопролол в дозе 2,5 мг с последующим титрованием до максимально переносимой, подгруппы 2a – ЭМГПС по 250 мг три раза в сутки курсами в течение 2-х месяцев с последующим 2-х месячным перерывом. Пациентам подгрупп 1b и 2b профилактика АКМП назначена не была. В дальнейшем за пациентами было установлено динамическое наблюдение. Каждые 6 месяцев после окончания химиотерапии проводился сбор жалоб, объективный осмотр, выполнялась стандартная ЭКГ в 12 отведениях и трансторакальная Эхо-КГ.

Лабораторное исследование, помимо общепринятых клинических анализов, включало в себя определение концентрации первичных – малоновый диальдегид (МДА) и вторичных – диеновые конъюгаты (ДК) продуктов ПОЛ, оценку состояния ферментативного (супероксиддисмутаза (SOD), каталаза) и неферментативного – (восстановленный глутатион (GSH) и

общая антиоксидантная активность (TAS)) звеньев АОС, а также лабораторных маркеров дисфункции миокарда (NT-proBNP, тропонин I). Исследование продуктов ПОЛ и состояния АОС проводились спектрофотометрическим методом с использованием биохимического анализатора Chem Well 2910 (USA). Концентрации тропонина I и NT-proBNP оценивали на том же анализаторе иммуноферментным методом с использованием соответствующих наборов реагентов производства Вектор-Бест (Российская Федерация).

Инструментальное обследование включало в себя регистрацию стандартной ЭКГ, исследование ВСР и выполнение трансторакальной Эхо-КГ.

Для исследования ВСР использовали суточное мониторирование ЭКГ при помощи комплекса «Кардиотехника 04» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург) согласно национальным российским рекомендациям по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике (Макаров Л.М. и др., 2014). Анализировалась средняя частота сердечных сокращений (ЧСС), а также временные и спектральные параметры ВСР.

Трансторакальную Эхо-КГ проводили в В и М режимах с применением импульсного и тканевого импульсного доплера на аппарате «Aplio MX SSA-780 A» (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония). Определяли основные структурные параметры, а также оценивали диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения MedCalc v19.3 (MedCalc Software Ltd, Бельгия), с применением актуальных методов медицинской статистики (Лэнг Т. А. и соавт., 2016). Предусматривалось получение данных в виде комбинационных таблиц, диаграмм, графиков и аналитических показателей.

Проверка соответствия показателей нормальному закону распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и величины асимметрии и эксцесса. Для предоставления результатов приводится среднее арифметическое ($\bar{X}$) и 95% доверительный интервал (CI) или среднеквадратичное отклонение (SD) при соответствии нормальному распределению, в остальных случаях – медиана (Me) и межквартильный размах (25-й и 75-й процентиля).

В случае нормального распределения показателей для проверки гипотезы о равенстве средних значений двух несвязанных выборок использовался двухвыборочный t-критерий Стьюдента, связанных – парный t-критерий Стьюдента. При сравнении показателей в более чем 2 группах и соответствии нормальному закону распределения, применяли одновыборочный дисперсионный анализ с апостериорными множественными сравнениями методом Шеффе. Для установления различий между выборками с распределением, не соответствующим закону нормального распределения, для сравнения несвязанных выборок использовали критерий Манна-Уитни для 2 выборок и критерий Крускала-Уоллиса с апостериорным применением критерия Дана для сравнения более 2 выборок с определением межмедианной разности для критерия Ходжеса-Лемана с указанием 95% CI. В случае

связанных выборок использовали критерий Уилкоксона. Для множественного анализа связанных выборок в условиях распределения, отличного от нормального, применяли критерий Фридмана.

Для определения наличия связи между номинальными переменными использовали метод построения таблиц сопряженности с применением критерия Хи-квадрата Пирсона. Если ожидаемое явление принимало значение от 5 до 9, то применяли поправку Йейтса. При ожидаемом явлении менее 5 использовали точный критерий Фишера. Также оценивали отношение шансов (OR).

Для оценки вероятности исхода (HR), в том числе, в зависимости от возраста и наличия или отсутствия профилактики, по данным 5-летнего наблюдения был использован метод построения кривых выживаемости Каплана-Мейера.

С целью прогнозирования вероятности развития АКМП и анализа независимых предикторов ее развития, на выборке пациентов, не получавших профилактическую терапию, был проведен множественный логистический регрессионный анализ и определены независимые предикторы вероятности развития АКМП. Была построена модель множественной логистической регрессии с бинарным исходом. Качество модели оценивали на основании критерия R^2 Нэйджелкерка, теста Хосмера-Лемешева и построения ROC-кривой с указанием площади под кривой (AUC) и 95% CI.

Для оценки достоверности результатов использовали 95% доверительный интервал (ДИ) и значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам первого этапа ретроспективного исследования признаки КТ были обнаружены у 22 пациентов молодого возраста (38,2 %; 95 % ДИ 25,6–51,6 %) и у 7 больных старшей возрастной категории (14,3 %; 95 % ДИ 5,3–26,7 %). Было выявлено, что частота развития КТ достоверно выше среди молодых пациентов ($\chi^2 = 5,63$, $p = 0,018$), что было неожиданным, так как предполагалось, что пожилые больные более подвержены токсическому воздействию антрациклинов по причине наличия сопутствующей патологии ССС.

На втором этапе исследования все больные были повторно разделены на 2 группы в зависимости от наличия либо отсутствия признаков КТ. Изучалось влияние потенциальных факторов риска (кумулятивная доза препарата выше 250 мг/м² в пересчете на доксорубицин, женский пол, возраст, сопутствующее применение других кардиотоксичных препаратов или медиастинальной лучевой терапии, исходное наличие сопутствующей кардиальной патологии, отсутствие медикаментозной кардиопротекции) на частоту развития антрациклиновой КТ. По результатам однофакторного регрессионного анализа, в группе пациентов с признаками КТ значимыми факторами риска ее развития оказались: возраст младше 50 лет (OR 2,69; 95% CI: 1,05-6,84; $p=0,03$), кумулятивная доза антрациклинов более 250 мг/м² в пересчете на доксорубицин (OR 5,17; 95% CI: 1,38-27,554; $p=0,04$), и отсутствие профилактической кардиопротективной терапии (OR 23,38; 95% CI: 6,49-

84,14; $p=0,01$). Проведенный многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что независимыми факторами риска развития повреждения миокарда стали кумулятивная доза антрациклинов более 250 мг/м² по доксорубину (OR 6,17; 95% CI: 1,32-28,71; $p=0,01$) и отсутствие профилактической кардиопротективной терапии (OR 2,82; 95% CI: 1,09-7,28; $p=0,03$).

Проведенный ретроспективный этап исследования позволил предположить, что более высокая частота развития КТ наблюдалась среди пациентов молодого возраста, что обусловлено значительно более редким назначением препаратов, оказывающих защитное действие на миокард. При этом независимыми факторами риска развития повреждения миокарда являются кумулятивная доза антрациклинов более 250 мг/м² по доксорубину и отсутствие медикаментозной кардиопротекции.

Поскольку в литературе отсутствуют данные о закономерностях протекания свободно-радикальных процессов и состоянии АОС при воздействии различных кумулятивных доз антрациклинов, а также о различиях в патогенезе АКМП у пациентов разных возрастных групп, было проведено исследование состояния ПОЛ и АОС у больных различных возрастных групп, получающих антрациклиновые антибиотики.

Исходно между пациентами различных возрастных групп до проведения химиотерапии были выявлены статистически значимые различия в состоянии системы ПОЛ. Концентрация первичных продуктов ПОЛ – ДК в группе пациентов пожилого возраста была достоверно ($p=0,0299$) выше на 0,33 мкмоль/л (95% CI: 0,03-0,68) и составила 6,58 [5,82; 7,31] против 5,9 [5,41; 7,04] соответственно. Статистически значимых различий в концентрации МДА между двумя группами до лечения выявлено не было – его концентрация составила 1,27 [0,89; 1,55] в группе молодых лиц и 1,14 [0,75; 1,47] в группе пожилых лиц ($p=0,072$). При повторном исследовании показателей после проведения химиотерапии в обеих группах было выявлено достоверное ($p<0,001$) увеличение показателей ПОЛ, причем как первичных, так и вторичных его продуктов. Так, уровень МДА после лечения в группе молодых лиц составил 1,81 [1,46; 2,14] против более низкого ($p=0,0001$) 1,53 [1,27; 1,81] в группе больных пожилого возраста, а уровень ДК – 7,61 [6,63; 9,32] против 8,41 [7,12; 9,52] и был сравним между группами ($p=0,1096$).

Показатели активности АОС достоверно различались между группами, причем статистически значимые отличия выявлены как в ферментативном, так и в неферментативном звеньях АОС. Активность каталазы в группе молодых пациентов была достоверно выше ($p=0,0003$) на 20,43 мкКат/л (95% CI: 12,33-28,77) и составила 108,89 [83,99; 125,39] против 87,52 [70,18; 101,98] соответственно; уровень SOD – на 49,5 Ед/мл (95% CI: 39,11-60,56) выше ($p<0,0001$) и составил 230,67 [200,73; 255,35] против 174,65 [154,75; 203,88] соответственно. Уровень GSH также был исходно достоверно выше ($p=0,0015$) на 160,1 мкмоль/л (95% CI: 671,9-1146,5) в группе молодых

пациентов, и составил 1073,77 [814,87; 1278,77] против 985,91 [806,47; 1173,44].

При повторном исследовании состояния АОС было выявлено достоверное ($p < 0,0001$) повышение активности каталазы на 19,3 мкКат/л (95% CI: 11,16-27,01), SOD – на 49,82 Ед/мл (95% CI: 33,65-64,78) ($p < 0,0001$), уровня GSH сыворотки – на 217,98 мкмоль/л (95% CI: 98,86-328,57) ($p = 0,0004$) в группе пациентов молодого возраста. При этом в группе пациентов пожилого возраста статистически значимых изменений показателей АОС на фоне химиотерапии выявлено не было ($p > 0,05$).

При исследовании TAS до начала лечения, ее уровень в группе молодых пациентов был достоверно ($p = 0,0002$) выше на 0,38 ммоль/л (95% CI: 0,19-0,56), чем в группе пожилых и составил 3,13 [2,47; 3,51] против 2,65 [2,22; 3,15] соответственно. При повторном исследовании после химиотерапии произошло статистически значимое ($p < 0,0001$) повышение уровня TAS в группе молодых пациентов на 0,89 ммоль/л (95% CI: 0,65-1,15). В группе пациентов пожилого возраста достоверных изменений уровня TAS на фоне терапии не обнаружено ($p > 0,05$).

Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод, что у пациентов как молодого, так и пожилого возраста, получающих терапию антрациклиновыми антибиотиками, происходит развитие окислительного стресса, проявляющееся в нарастании концентрации первичных и вторичных продуктов ПОЛ. При этом, у пациентов молодого возраста происходит активация как ферментативного, так и неферментативного звеньев АОС. В группе пожилых больных активации АОС не происходит.

Еще одним из возможных патогенетических механизмов токсического воздействия антрациклиновых антибиотиков на сердце считают дисфункцию симпатoadреналовой системы (Дундуа Д.П. и соавт., 2016). Одним из наиболее точных и простых методов оценки состояния вегетативной нервной системы является изучение ВСР. Учитывая имеющиеся в литературе данные о существенном отличии показателей ВСР в разных возрастных группах, можно предположить, что и кардиотоксические эффекты антрациклинов, опосредованные вегетативной дисфункцией, у них также могут проявляться совершенно по-разному.

По данным проведенного проспективного исследования исходно, в процессе суточного мониторинга ЭКГ, у пациентов различных возрастных групп были выявлены статистически значимые различия между средней ЧСС и всеми показателями ВСР (см. табл. 1). Средняя ЧСС в группе пациентов молодого возраста была достоверно ($p < 0,0005$) выше на 10,1 уд./мин (95% CI: 5,2-14,1). Значения временных показателей rMSSD, NN50 и SDNN, характеризующих парасимпатическое звено ВНС, в группе пациентов старшего возраста до начала химиотерапии были достоверно ($p < 0,0001$) ниже, чем в группе молодых пациентов. Возрастные особенности спектральных показателей ВСР были аналогичными: у пациентов старшей возрастной группы абсолютная мощность низкой частоты была достоверно ($p < 0,0001$) ниже на 410 мс² (95% CI: 348-469), очень низкой частоты – на

777 мс² (95% CI: 600-968), высокой частоты – на 166 мс² (95% CI: 137-197). Как следствие, общая мощность спектра в группе пациентов старшего возраста была также достоверно ($p<0,0001$) ниже на 1321 мс² (95% CI: 1106-1531).

Таблица 1 - Показатели ЧСС и ВСР у пациентов, получающих антрациклины Me [Q1; Q3]

Параметры	18-44 лет (n=67)		45-74 лет (n=88)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Средняя ЧСС, уд/мин.	71,6 [79,2; 99,7]	96,2 [86,0; 106,5] *	80,5 [65,5; 96,5] #	81,3 [66,5; 97,5] ^Δ
SDNN, мс	178 [155; 198]	132 [109; 155] *	147 [121; 164] ^	141,0 [123,0; 162,5] ^Δ
r-MSSD, мс	36 [27; 45]	27 [17; 34] *	22 [15; 25] ^	21 [15; 25] ^Δ
pNN50, %	21 [14; 24]	11 [4; 17] *	7 [5; 9] ^	6 [5; 9] ^λ
TP, мс ²	3199 [2544; 3751]	3020 [2463; 3464] *	1891 [1505; 2304] ^	1877 [1527; 2287] ^Δ
VLF, мс ²	2215 [1595; 2670]	1736 [1296; 2261] *	1436 [995; 1813] ^	1417 [985; 1753] ^λ
LF, мс ²	745 [575; 912]	815 [675; 1000] *	326 [248; 444] ^	331 [257; 426] ^Δ
HF ⁷ , мс ²	275 [189; 341]	180 [93; 273] *	96 [68; 130] ^	94 [67; 127] ^Δ
LFn, отн. ед.	72 [68; 76]	84 [74; 90] *	76 [70; 80] #	76 [70; 81] ^λ
HFn, отн. ед.	26 [23; 31]	19 [14; 24] *	22 [16; 26] ^	21 [16; 27] ^λ

Примечания: * - $p<0,0001$ по сравнению с исходным показателем;
 # - $p<0,05$ по сравнению с данными до лечения пациентов 18-44 лет;
 ^ – $p<0,0001$ по сравнению с данными до лечения пациентов 18-44 лет;
 λ - $p<0,05$ по сравнению с данными после лечения пациентов 18-44 лет;
 Δ - $p<0,0001$ по сравнению с данными после лечения пациентов 18-44 лет.

При повторном мониторинговании после проведения химиотерапии у молодых пациентов было выявлено достоверное ($p<0,0001$) увеличение средней ЧСС в сравнении с данными обследования до начала терапии. Также у пациентов 1-й группы отмечено достоверное ($p<0,0001$) в сравнении с данными исходного мониторингования снижение временных показателей ВСР ($p<0,0001$) (см. табл.1). У пациентов старшей возрастной группы по сравнению с данными исходного мониторингования ЭКГ достоверных изменений ВСР и ЧСС выявлено не было ($p>0,05$).

Результаты выполненного исследования показали, что под влиянием антрациклиновых антибиотиков у пациентов молодого возраста происходит

снижение ВСР и нарушение вегетативного баланса в пользу симпатического отдела нервной системы. У пациентов же старшей возрастной группы назначение антрациклинов не оказывает влияния на ВСР.

Большинство исследований, посвященных диагностике КТ антрациклиновых антибиотиков, основаны на оценке ФВ ЛЖ. При этом, нарушение систолической функции, как правило, выявляется уже при достижении высоких кумулятивных доз антрациклинов. Между тем, характер изменений диастолической функции по-прежнему остается малоизученным. В связи с этим, целью данного этапа исследования явилась оценка изменений внутрисердечной гемодинамики при достижении средних кумулятивных доз антрациклинов (250 мг/м² по доксорубину).

Исходно между пациентами различных возрастных групп до проведения химиотерапии статистически значимых различий в структурных параметрах сердца, таких как конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический размер (КДР) по данным проведенной Эхо-КГ выявлено не было ($p > 0,05$). В том числе рассчитанные показатели индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и индекса объема левого предсердия (ИОЛП) были также сравнимы между группами ($p > 0,05$).

По данным повторного Эхо-КГ исследования, применение антрациклинов в общей дозе 250 мг/м² не оказывало влияния на структурные параметры сердца у обследуемых пациентов – достоверных различий между группами и в динамике также отмечено не было ($p > 0,05$). Также, в обеих группах ни в одном из случаев не отмечалось снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходного значения, либо ниже показателя 50% за время наблюдения.

Среди показателей, оцениваемых посредством импульсно-волновой доплерографии, как исходно, так и после достижения кумулятивной дозы доксорубина 250 мг/м² были выявлены статистически значимые различия между группами разного возраста ($p < 0,0001$).

В частности, у лиц молодого возраста до лечения значение пика Е было достоверно ($p < 0,0001$) выше на 18,2 см/с (95% CI: 12,4-23,1), после проведения химиотерапии – на 17,3 см/с (95% CI: 11,4-23,4) и составило 91,1 [78,36; 108,11] и 74,12 [62,11; 89,33] против 90,22 [77,14; 108,02] и 75,12 [62,11; 88,14] соответственно. Отношение Е/А также было достоверно ($p < 0,0001$) выше в первой группе на 0,28 усл. ед. (95% CI: 0,17-0,37) – до химиотерапии и на 0,27 усл. ед. (95% CI: 0,18-0,38) – после химиотерапии – 1,24 [0,99; 1,51] и 0,96 [0,78; 1,19] против 1,25 [1,00; 1,56] и 0,96 [0,79; 1,18] соответственно.

По данным тканевой доплерографии пик Е' в группе молодых лиц был также достоверно ($p < 0,0001$) соответственно выше на 7,13 см/с (95% CI: 6,04-8,38) – до лечения, и на 7,19 см/с (95% CI: 6,02-8,47) – после лечения и составил 15,45 [12,36; 18,55] и 8,51 [6,67; 9,89] против 15,32 [12,19; 18,67] и 8,56 [6,71; 9,59]. Отношение Е/Е' было значимо ($p < 0,0001$) ниже у молодых больных на 2,96 усл. ед. (95% CI: 2,22-3,81) до химиотерапии, и на 3,06 усл.

ед. (95% CI: 2,31-3,84) – после лечения и составило 5,97 [4,67; 7,57] и 8,83 [6,93; 11,09] против 5,85 [4,47; 7,52] и 8,93 [7,28; 11,45] соответственно.

В тоже время, при анализе интервальных показателей диастолической функции ЛЖ (время изоволюмического расслабления (IVRT), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT)) достоверных отличий между сравниваемыми группами выявлено не было ($p>0,05$). При этом, накопление кумулятивной дозы доксорубицина 250 мг/м² не привело к появлению статистически значимых отличий ($p>0,05$) показателей диастолической функции в динамике.

Кроме визуализирующих методов исследования, для раннего выявления кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии возможно исследование уровня сердечных биомаркеров, которые являются высокочувствительными и широкодоступными методами тестирования на предмет повреждения миокарда. Однако на сегодняшний день четко не определены сроки лабораторного обследования пациентов во время и после химиотерапии, верхняя граница нормы для конкретного лабораторного теста, а также дальнейшая тактика при выявлении аномальных результатов. В связи с этим, целью данного этапа нашего исследования явилась оценка динамики изменений уровня тропонина I и NT-proBNP у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклинами.

Исходно между пациентами двух групп до проведения химиотерапии достоверных различий сывороточных концентраций тропонина I и NT-proBNP выявлено не было ($p>0,05$). При повторном исследовании показателей после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину в обеих группах было выявлено достоверное ($p<0,005$) увеличение концентраций тропонина I и NT-proBNP. В группе пациентов молодого возраста уровень тропонина I повысился на 0,13 нг/мл (95% CI: 0,08-0,17) и составил 0,36 [0,18; 0,52] против 0,19 [0,12; 0,36] ($p<0,005$), NT-proBNP – на 50,38 пг/мл (95% CI: 31,06-70,08) и составил 144,29 [81,83; 192,59] против 96,16 [47,91; 109,77] ($p<0,005$) соответственно. В группе пациентов старшего возраста сывороточная концентрация тропонина I увеличилась на 0,07 нг/мл (95% CI: 0,02-0,12) и составила 0,33 [0,17; 0,49] против 0,25 [0,11; 0,36] ($p<0,005$), а NT-proBNP – на 52,01 пг/мл (95% CI: 36,45-67,07) и составила 136,72 [93,02; 150,28] против 90,19 [48,46; 121,46] ($p<0,005$).

Учитывая, что КТ антрациклинов в подавляющем проценте случаев развивается отсроченно – через, как минимум, год после окончания введения цитостатика, за пациентами устанавливалось наблюдение после окончания противоопухолевого лечения. При этом с учетом выявленных ранее в нашем исследовании различий в патогенетических механизмах развития КТ, пациенты каждой из групп были рандомизированы на подгруппы – 1a и 1b, 2a и 2b. Пациентам подгруппы 1a с целью профилактики АКМП был назначен бисопролол, подгруппы 2a – ЭМГПС. Пациентам из подгрупп 1b и 2b профилактика назначена не была.

Анализ полученных данных показал, что значимых различий ($p>0,05$) в структурных параметрах сердца, как исходно – до проведения

химиотерапии, так и в момент накопления дозы 250 мг/м² по доксорубицину и через 6, 12 месяцев после окончания терапии антрациклинами в подгруппах не было. Межгрупповых отличий ни на одном из этапов обследования также выявлено не было ($p>0,05$). Рассчитанный показатель ИММЛЖ между подгруппами и в динамике также не отличался ($p>0,05$).

Показатель ФВ ЛЖ в динамике за 12 месяцев наблюдения после окончания терапии антрациклинами также достоверно не отличался между сравниваемыми подгруппами ($p>0,05$). Также, в подгруппах не было зафиксировано ни одного случая снижения ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходного значения, либо ниже показателя 50%. При анализе показателя ИОЛП в динамике в подгруппах 1a, 2a и 2b статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$).

В подгруппе же 1b было выявлено достоверное ($p<0,0005$) увеличение показателя ИОЛП через 6 месяцев после окончания лечения на 4,41 мл/м² (95% CI: 1,34-6,71) - 24,25 [21,47; 28,21] против 21,46 [16,09; 22,86] – до лечения, 21,01 [16,49; 24,69] – в момент накопления кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубицину и 20,65 [18,24; 22,77] – через 12 месяцев после окончания терапии. При выполнении Эхо-КГ через 12 месяцев после завершения химиотерапии отмечалось достоверное ($p<0,0001$) снижение показателя, при этом статистически значимых ($p>0,05$) его различий с показателем до начала химиотерапии и в момент накопления кумулятивной дозы выявлено не было.

При анализе показателей, оцениваемых посредством импульсно-волновой доплерографии, были выявлены статистически значимые различия между подгруппами ($p<0,0001$). В частности, в подгруппах 1a и 1b как исходно, до лечения, так и в динамике сохранялись достоверно ($p<0,0001$) более высокие значения пика Е в сравнении с подгруппами 2a и 2b. Соответственно, отношение Е/А в динамике также было достоверно ($p<0,005$) выше в подгруппах 1a и 1b в сравнении с подгруппами 2a и 2b. Статистически значимых различий в значении показателя пика А как между подгруппами, так и в динамике выявлено не было ($p>0,05$).

По данным тканевой доплерографии в значении показателя пика Е' были выявлены статистически значимые различия между подгруппами ($p<0,05$). В частности, как исходно, до лечения, так и при повторном исследовании после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубицину в подгруппах 1a и 1b показатель был достоверно выше ($p<0,001$), чем в подгруппах 2a и 2b, при этом в динамике по подгруппам между двумя исследованиями статистически значимых отличий не выявлено ($p>0,05$). При дальнейшем анализе показателя Е' в динамике было установлено, что при оценке через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубицину, произошло статистически значимое ($p<0,001$) его снижение во всех подгруппах. При этом, величина снижения пика Е' в подгруппе 1b, по данным статистического анализа, была достоверно ($p<0,0001$) выше, чем в остальных трех подгруппах.

При повторной оценке пика E' через 12 месяцев после окончания химиотерапевтического воздействия было установлено, что во всех подгруппах показатель достоверно ($p < 0,001$) повысился. При этом между показателем E' , оцененным до лечения, после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м^2 по доксорубицину и через 12 месяцев после окончания терапии антрациклинами в подгруппах 1a, 2a и 2b достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$). В подгруппе же 1b были выявлены статистически значимые ($p < 0,005$) различия между показателями пика E' , полученными через 12 месяцев после окончания терапии, исходно, и сразу после достижения кумулятивной дозы. Оказалось, что пик E' через 12 месяцев после окончания терапии значимо повысился ($p < 0,05$) в сравнении с показателем, полученным через 6 месяцев после окончания терапии, но при этом не достиг уровня, полученного при исследовании сразу после окончания терапии антрациклинами.

Как следствие, отношение E/E' как до лечения, так и при повторном исследовании после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м^2 по доксорубицину было значимо ($p < 0,001$) ниже в подгруппах 1a и 1b в сравнении с подгруппами 2a и 2b. Дальнейший анализ отношения E/E' в динамике показал, что при оценке через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы произошло его достоверное повышение ($p < 0,005$) во всех подгруппах. При этом, величина повышения отношения E/E' в подгруппе 1b, по данным статистического анализа, проведенного при помощи критерия Краскелла-Уоллиса, была достоверно ($p < 0,0001$) выше, чем в остальных трех подгруппах.

При повторной оценке отношения E/E' через 12 месяцев после окончания терапии антрациклинами было установлено, что во всех подгруппах показатель достоверно ($p < 0,001$) снизился. При этом, между показателями отношения E/E' , оцененными до лечения, после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м^2 по доксорубицину и через 12 месяцев после окончания терапии антрациклинами в подгруппах 1a, 2a и 2b достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

В подгруппе же 1b были выявлены статистически значимые ($p < 0,005$) различия между показателями, полученными через 12 месяцев после окончания терапии, исходно, и сразу после достижения кумулятивной дозы. Оказалось, что отношение E/E' через 12 месяцев после окончания терапии значимо снизилось ($p < 0,05$) в сравнении с показателем, полученным через 6 месяцев после окончания терапии, однако при этом не достигло уровня, полученного при исследовании сразу после окончания терапии антрациклинами.

При анализе интервальных показателей диастолической функции ЛЖ (IVRT, DT) в динамике не было выявлено значимых различий ($p > 0,05$). Межгрупповых отличий ни на одном из этапов выявлено не было ($p > 0,05$).

По данным проведенного нами 5-летнего наблюдения из 155 человек от разных причин умерло 42 человека (27,1%), из них 24 (15,5%) пациента молодого возраста, 18 (11,6%) – пожилого. У 18 пациентов диагностирована АКМП (11,6%), среди них 12 пациентов группы молодого возраста (17,9%), 6

– группы пожилого возраста (6,8%). Среди молодых пациентов с диагностированной АКМП в течение времени нашего наблюдения от различных причин умерло 9 человек (75%), среди пожилых – 5 человек (83,3%). Анализ причин летальности показал, что межгрупповых различий по причинам летальных исходов выявлено не было ($p > 0,05$).

При проведении анализа частоты достижения комбинированной точки, которая представляла собой развитие у пациентов АКМП и/или летального исхода, было установлено, что частота достижения комбинированной точки у пациентов пожилого возраста была на 48% ниже ($HR = 0,52$ (95% CI 0,29-0,93; $p = 0,026$)), чем у молодых лиц. При этом вероятность наступления летального исхода среди пациентов разного возраста не отличалась ($HR 0,57$, 95% CI 0,31-1,05; $p = 0,065$). Дальнейший анализ показал, что частота развития КТ у молодых больных была в 2,95 раза выше ($HR 2,95$ 95% CI 1,15-7,59, $p = 0,025$), чем у пожилых. При анализе влияния профилактических опций на исходы в зависимости от возрастной категории установлено, что назначение бисопролола пациентам молодого возраста не оказало влияния на развитие исхода комбинированная точка ($HR 0,49$ 95% CI 0,23-1,05, $p = 0,078$).

При анализе летальности в зависимости от наличия или отсутствия профилактики у молодых пациентов статистически значимого расхождения кривых отмечено также не было ($HR 0,58$ 95% CI 0,26-1,29, $p = 0,19$).

У молодых пациентов, принимающих бисопролол в качестве профилактики, частота развития АКМП была на 71% ниже ($HR 0,29$ 95% CI 0,09-0,91, $p = 0,03$), чем у пациентов, не получающих профилактику. При этом наличие или отсутствие профилактики не повлияло на частоту развития комбинированной точки у пожилых пациентов ($HR 1,19$ 95% CI 0,46-3,07, $p = 0,71$). Анализ летальности также продемонстрировал отсутствие влияния профилактической опции на частоту достижения комбинированной точки у пожилых больных ($HR 1,06$ 95% CI 0,41-2,81, $p = 0,91$). В группе пожилых больных назначение ЭГМПС в качестве профилактики не оказало влияния на частоту развития КТ антрациклинов ($HR 2,26$ 95% CI 0,45-11,20, $p = 0,32$).

С целью выявления больных с высокой вероятностью развития АКМП на выборке пациентов, не получавших профилактическую терапию, был проведен множественный логистический регрессионный анализ. С данной целью использовали поочередное введение переменных. При $p < 0,05$ – вводили их в анализ, при $p > 0,1$ – исключали. Все критерии, использованные при построении логистической регрессии, были отобраны с учетом полученных в нашем исследовании статистически достоверных данных. Переменными, отобранными для проведения логистической регрессии, были: возрастная категория (18-44 и 45-74 года), уровень тропонина I до/после окончания химиотерапии или величина его прироста, уровень NT-pro-BNP до/после химиотерапии или величина прироста показателя, величина ИОЛП до/после проведения химиотерапии либо через 6/12 месяцев после окончания лечения, а также значение E' до/после либо через 6/12 месяцев и отношение E/E' до/после лечения или через 6/12 месяцев после введения последней дозы антрациклинов.

Итог проведенного нами множественного логистического регрессионного анализа представлен в таблице 2. Установлено, что независимыми предикторами развития АКМП является молодой возраст (18-44 лет) и высокие значения ИОЛП, по данным Эхо-КГ через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину.

Таблица 2 – Результаты логистической регрессии для оценки вероятности развития антрациклиновой кардиомиопатии

Переменная	Коэфф	SD	χ^2 Вальде	P	OR	95% CI
Константа	-6,85891	2,96060	5,3672	0,0205	-	-
Возраст 18-44 года	2,16230	0,85456	6,4024	0,0114	8,6911	0,022–0,614
Δ NT-proBNP, пг/мл	-0,021578	0,00821	6,9067	0,0086	0,9787	0,963–0,995
ИОЛП, мл/м ²	0,34887	0,12301	8,0438	0,0046	1,4175	1,137 – 1,804

Примечание. Δ NT-proBNP – разница между показателем, полученным после окончания терапии антрациклинами и исходным уровнем до начала терапии.

В то же время уменьшение вероятности развития АКМП наблюдается у пациентов, имеющих низкие показатели прироста NT-proBNP, определенного как разность показателей до начала химиотерапии и после достижения кумулятивной дозы. При этом молодой возраст по данным нашей модели, независимо от других предикторов, увеличивает ($p < 0,05$) риск развития АКМП в 8,7 раз.

Данные, полученные при регрессионном моделировании, описывают 52% выборки ($R^2 = 0,52$). Результаты теста Хосмера-Лемешева ($\chi^2 = 4,88$; $p = 0,76$) указывают на хорошее качество построенной модели, где

$$\text{Вероятность исхода} = 1/(1+e^{-z}).$$

e – математическая константа (приблизительно равная 2,72);

$$z = 0,34887 \times A - 0,021578 \times B - 2,1623 \times C - 6,85891,$$

где A – ИОЛП (мл/м²); B – Δ NT-proBNP, пг/мл; C – возраст 18-44 года ($C=1$ если возраст пациента 18-44 лет, $C=0$ если возраст пациента 45-74 лет).

Анализ регрессионной модели, проведенный при интерпретации ROC-кривой, также показал ее хорошее качество ($AUC = 0,895$; 95% CI: 0,805 – 0,953; $p < 0,001$).

ВЫВОДЫ

В диссертации изучен ряд патогенетических механизмов развития АКМП у пациентов различных возрастных групп, выявлены ранние предикторы ее развития и оптимизированы методы профилактики.

1. Значимо более высокая частота развития АКМП по данным проведенного ретроспективного исследования наблюдалась у пациентов молодого возраста. При этом, независимыми факторами риска развития повреждения миокарда явились кумулятивная доза антрациклинов более 250 мг/м² и отсутствие медикаментозной кардиопротекции.

2. При исследовании ВСР у пациентов пожилого возраста в сравнении с группой молодых лиц исходно выявлено преобладание влияния парасимпатического звена ВНС над симпатическим. При этом, у когорты молодых больных лечение антрациклинами приводит к снижению ВСР, активации симпатической и угнетению парасимпатической нервной системы, у пожилых же лиц терапия антрациклинами значимого влияния на ВСР не оказывает.

3. У всех пациентов под влиянием антрациклиновых антибиотиков происходит активация ПОЛ, проявляющаяся нарастанием концентрации первичных и вторичных продуктов ПОЛ. При этом, исходно - до начала терапии, в группе пожилых пациентов уровень первичных продуктов ПОЛ был достоверно выше, что указывает на имеющуюся исходно интенсификацию окислительных процессов у пожилых людей как на внутри-, так и на внеклеточном уровнях. На фоне лечения у молодых лиц происходила активация ферментативного и неферментативного звеньев АОС, у пожилых же лиц не зафиксирована активация ни одного из звеньев АОС, что свидетельствует об истощении антиоксидантного потенциала у данной когорты больных.

4. За время накопления кумулятивной дозы антрациклиновых антибиотиков 250 мг/м² по доксорубину в выбранной когорте пациентов статистически значимых изменений структурных показателей и параметров диастолической функции не выявлено. Но через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину у всех больных зафиксировано нарушение диастолической функции, которое проявлялось снижением величины E' и увеличением отношения E/E'. В группе пациентов молодого возраста, не принимающих профилактическую терапию, было зафиксировано значимое увеличение ИОЛП. Но при выполнении повторного Эхо-КГ через 12 месяцев после завершения химиотерапии, у данной группы лиц было отмечено достоверное снижение показателя до значений, сравнимых с исходными.

5. Терапия антрациклинами у всех обследованных больных приводила к значимому повышению сывороточных концентраций тропонина I и NT-proBNP, хотя достоверных межгрупповых различий выявлено не было.

6. Назначение бисопролола в дозе 2,5 мг с последующим титрованием до максимально переносимой является эффективным методом профилактики развития АКМП у лиц молодого возраста (18-44 лет). В тоже время, назначение ЭГМПС пожилым лицам не оказывало влияния на частоту развития АКМП.

7. Независимыми предикторами развития АКМП является молодой возраст (18-44 лет) и высокие значения ИОЛП по данным Эхо-КГ, выполненной через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину. В то же время, уменьшение вероятности развития АКМП наблюдается у пациентов, имеющих низкие показатели прироста NT-proBNP, определяемого как разница между показателем NT-proBNP, полученным после окончания терапии антрациклинами и исходным его уровнем до начала

лечения. На основании этих результатов построена логистическая модель, позволяющая прогнозировать риск развития АКМП у пациентов различных возрастных групп, получающих антрациклин-содержащие курсы химиотерапии, с уровнем специфичности 82,7% и чувствительности – 85,7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам, получающим антрациклин-содержащие курсы химиотерапии, помимо обязательного выполнения ультразвукового исследования сердца в сроки, предписанные международными рекомендациями, необходимо исследование основных структурно-функциональных параметров сердца через 6 месяцев после накопления кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину, что может способствовать выявлению ранних предикторов развития АКМП.

2. Всем пациентам, получающим антрациклин-содержащие курсы химиотерапии необходимо исследование уровня NT-proBNP до начала лечения и после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м².

3. С целью оценки риска развития АКМП у пациентов, которым планируется проведение антрациклин-содержащих курсов химиотерапии, рекомендовано применять на практике прогностическую модель, учитывающую в качестве независимых предикторов молодой возраст пациентов (18-44 лет), величину показателя ИОЛП, полученную через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину, а также величину прироста NT-proBNP, определяемую как разница между показателями, полученным после окончания терапии антрациклинами и до начала химиотерапевтического воздействия. Разработанная нами модель позволит выявлять пациентов группы высокого риска развития АКМП с уровнем специфичности 82,7% и чувствительности – 85,7%. Пациентам, определенным в группу высоко риска развития АКМП необходимо проводить тщательный мониторинг состояния ССС с целью своевременного выявления признаков КТ.

4. Пациентам молодого возраста (18-44 лет) рекомендовано назначение бисопролола в дозе 2,5 мг с последующим титрованием до максимально переносимой в качестве эффективной профилактической опции развития АКМП.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Публикации в рецензируемых научных изданиях

1. Ватутин, Н.Т. Факторы риска и распространенность повреждения миокарда у пациентов с гемобластозами, получающих антрациклиновые антибиотики [Текст] / Н.Т. Ватутин, Е.В. Склянная, М.А. Эль-Хатиб, И.А. Сологуб // Онкогематология. – 2017. – Т.12, №3. – С. 25-30 (*Диссертант самостоятельно проанализировала литературу, собрала клинический материал, обобщила результаты статистического исследования*).

2. Ватутин, Н.Т. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии: определение, этиология, эпидемиология,

патогенез и классификация (Часть I) [Текст] / Н.Т. Ватутин, Е.В. Склянная, М.А. Эль-Хатиб, Г.Г. Тарадин // Российский онкологический журнал. – 2017. – Т.22, №6. – С. 344-350 (*Диссертантом выполнен поиск и анализ литературных источников, обобщение материала, сформулированы выводы*).

3. Ватутин, Н.Т. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии: клиника, диагностика, лечение, профилактика (Часть II) [Текст] / Н.Т. Ватутин, Е.В. Склянная, М.А. Эль-Хатиб, Г.Г. Тарадин // Российский онкологический журнал. – Российский онкологический журнал – 2018. – Т.23, №1. – С. 43-49 (*Диссертант самостоятельно проанализировала литературу, обобщила результаты, сформулировала выводы*).

4. Ватутин, Н.Т. Особенности вариабельности сердечного ритма у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклинами [Текст] / Н.Т. Ватутин, М.А. Эль-Хатиб, Е.В. Склянная // Таврический медико-биологический вестник. – Таврический медико-биологический вестник – 2021. – Т.24, №1. – С. 74-79 (*Диссертантом собран клинический материал, проведена статистическая обработка, выполнен анализ полученных данных*).

5. Эль-Хатиб М.А. Динамика показателей перекисного окисления липидов антиоксидантной системы у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклиновыми антибиотиками [Текст] / М.А. Эль-Хатиб, Н.Т. Ватутин // Медико-социальные проблемы семьи – 2021. – №3 (26) (*Диссертантом собран клинический материал, проведена статистическая обработка, выполнен анализ полученных данных, сформулированы выводы*).

Публикации в других изданиях

6. Ватутин, Н.Т. Препараты, вызывающие или ухудшающие течение сердечной недостаточности Обзор рекомендаций Американской ассоциации сердца [Текст] / Н.Т. Ватутин, Е.В. Склянная, А.Н. Шевелев, А.С. Смирнова, М.А. Эль-Хатиб, Ю.П. Гриценко, В.С. Колесников, А.А. Тараторина // Практична ангіологія. – 2017. – №1 (76). – С. 1-14 (*Диссертантом выполнен поиск и анализ литературных источников, обобщение материала*).

Публикации апробационного характера

7. Эль-Хатиб М.А. Факторы риска повреждения миокарда при применении антрациклиновых антибиотиков у пациентов, страдающих гемобластозами [Текст] / М.А. Эль-Хатиб, И.А. Сологуб // Материалы 79-го медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины». – 18-20 мая 2017, Донецк – С. 285 (*Диссертантом собрана часть клинического материала, проанализированы результаты и сформулированы выводы*).

8. Ватутин, Н.Т. Распространенность и факторы риска повреждения миокарда среди пациентов, получавших терапию антрациклиновыми антибиотиками [Текст] / Н.Т. Ватутин, Е.В. Склянная, М.А. Эль-Хатиб, И.А. Сологуб // Сборник материалов V съезда терапевтов Южного федерального округа. – 5-6 октября 2017, Ростов-на-Дону. – С. 61 (*Диссертантом собрана*

часть клинического материала, выполнены анализ и статистическая обработка данных, сформулированы выводы).

9. Ватутин, Н.Т. Вариабельность сердечного ритма у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклиновыми антибиотиками [Текст] / Н.Т. Ватутин, Е.В. Складная, М.А. Эль-Хатиб // Сборник материалов Российского национального конгресса кардиологов. – 24-27 октября 2017, Санкт-Петербург. – С. 748 *(Диссертантом собран и статистически обработан клинический материал, сформулированы выводы).*

10. Ватутин, Н.Т. Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма, состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при антрациклиновой кардиомиопатии у пациентов различных возрастных групп [Текст] / Н.Т. Ватутин, Е.В. Складная, М.А. Эль-Хатиб // Материалы IV Конгресса гематологов России. – апрель 2018, Москва. – Гематология и трансфузиология. 2018. – №63 (1, Приложение 1). – С. 121 *(Диссертантом собрана часть клинического материала, проанализированы данные и сформулированы выводы).*

11. Эль-Хатиб, М.А. Оценка процессов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклиновыми антибиотиками [Текст] / М.А. Эль-Хатиб, Е.В. Складная // Материалы V Конгресса гематологов России Гематология и трансфузиология. 2020. – Т.65, №1. – С. 248 *(Диссертантом собрана часть клинического материала, выполнены статистическая обработка и анализ данных, сформулированы выводы).*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКМП – антрациклиновая кардиомиопатия;
АОС – антиоксидантная система;
ВСР – вариабельность сердечного ритма;
ДК – диеновые конъюгаты;
ИОЛП – индекс объема левого предсердия;
КДО – конечный диастолический объем;
КДР – конечный диастолический размер;
КСО – конечный систолический объем;
КСР – конечный систолический размер;
КТ – кардиотоксичность;
МДА – малоновый диальдегид;
ПОЛ – перекисное окисление липидов;
СН – сердечная недостаточность;
ССС – сердечно-сосудистая система;
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка;
ЭКГ – электрокардиография;
ЭМГПС - этилметилгидроксипиридина сукцинат;
Эхо-КГ – эхокардиография;
А – ранняя систолическая скорость трансмитрального кровотока;
Е – максимальная ранняя диастолическая скорость трансмитрального;
кровотока;
Е' – средняя скорость стенок в области фиброзного кольца;
GSH – восстановленный глутатион;
IVRT – время изоволюмического наполнения левого желудочка;
NT-proBNP - N-концевой фрагмент прогормона мозгового
натрийуретического пептида;
SOD – супероксиддисмутаза;
TAS – общая антиоксидантная активность;