

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

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор
Ватутин Николай Тихонович

Донецк – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЦА, ВЫЗВАННЫЕ ПРИМЕНЕНИЕМ АНТРАЦИКЛИНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Частота и факторы риска развития антрациклиновых повреждений сердца.....	15
1.2 Патогенез антрациклиновых повреждений сердца.....	19
1.3 Диагностика антрациклиновых повреждений сердца.....	24
1.4 Клинические проявления антрациклиновых повреждений сердца.....	32
1.5 Лечение и профилактика антрациклиновых повреждений сердца.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1 Общая характеристика обследованных больных и дизайн исследования.....	44
2.2 Лабораторные методы исследования.....	49
2.3 Инструментальные методы исследования.....	50
2.4 Статистические методы исследования.....	52
ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И НЕЗАВИСИМЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ, ПОЛУЧАВШИХ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ	55
ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ (ПОЛ) И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ (АОС) У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ.....	58
4.1 Особенности изменения состояния ПОЛ у пациентов различных возрастных групп при воздействии антрациклинов.....	59

4.2 Особенности изменения состояния АОС у пациентов различных возрастных групп при воздействии антрациклинов.....	60
ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА И БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТРАЦИКЛИНЫ.....	65
5.1 Особенности вариабельности сердечного ритма у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклинами.....	65
5.2 Морфо-функциональные особенности сердца у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклинами...	69
5.3 Уровни NT-proBNP и тропонина I у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклинами.....	72
ГЛАВА 6. ОТСРОЧЕННАЯ ДИНАМИКА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТРАЦИКЛИНЫ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ОПЦИИ И ВОЗРАСТНОЙ КАТЕГОРИИ.....	77
ГЛАВА 7. ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ОПЦИИ НА ЛЕТАЛЬНОСТЬ И/ИЛИ РАЗВИТИЕ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПО ДАННЫМ 5-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ.....	93
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	103
ВЫВОДЫ.....	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. 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. Однако, токсичность химиопрепаратов, в первую очередь, ассоциированная с их влиянием на сердечно-сосудистую систему (ССС), зачастую, в конечном итоге, приводит к значительному снижению качества и продолжительности жизни пациентов, излечившихся от онкологической патологии [88, 190]. Также кардиальные осложнения, развивающиеся на фоне терапии, проводимой цитостатиками, зачастую диктуют необходимость прекращения противоопухолевого лечения до достижения отчетливого противоопухолевого эффекта, таким образом, приводя к значительному ухудшению прогноза по основному заболеванию.

Несмотря на то, что первое сообщение о кардиотоксическом действии антрациклинов было сделано еще в начале 60-х годов [43], на сегодняшний день отсутствует возможность ранней диагностики кардиотоксичности (КТ), а также эффективные методы ее профилактики. Сложность разработки способов профилактики КТ химиопрепаратов ассоциирована с их многокомпонентным механизмом токсического воздействия на ССС [107]. Разработанные к настоящему времени стандарты диагностики КТ не несут возможности верификации повреждения миокарда на доклиническом этапе, что имеет глобальное значение, ввиду того, что, к примеру, антрациклиновые повреждения сердца длительное время могут клинически не проявляться, несмотря на это, патологический процесс продолжает неуклонно прогрессировать, приводя к необратимым изменениям миокарда и, в конечном итоге — к развитию сердечной недостаточности (СН) [9]. Антрациклиновые повреждения сердца могут проявиться спустя месяцы и даже годы после

окончания терапии этими препаратами [186, 188]. Пациенты, с диагностированными антрациклиновыми повреждениями сердца, 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 [86].

Патогенез КТ антрациклиновых антибиотиков до сих пор продолжает изучаться [10]. К настоящему времени ученые сошлись в едином мнении о его сложной, многофакторной природе [81, 162]. 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 (Ca^{2+}) [174].

В контексте окислительного стресса, как одного из возможных механизмов кардиотоксического действия антрациклинов, предполагается, что продукты ПОЛ, вырабатываемые при метаболической активации этих цитостатиков, оказывают токсическое воздействие на мембранные структуры кардиомиоцитов. Дисбаланс между активными формами кислорода и активностью антиоксидантной системы (АОС) приводит к развитию окислительного стресса [10, 200]. Низкие уровни свободных радикалов являются необходимыми для протекания процессов нормальной сигнальной трансдукции, однако высокие их уровни сопряжены с развитием множества патологических процессов в клетках [177]. На сегодняшний день проведен ряд исследований, свидетельствующих в пользу снижения антиоксидантной защиты у лиц пожилого возраста, что ведет к повышенному накоплению продуктов ПОЛ в клетках [159]. Также достоверно доказано, что достижение кумулятивной дозы доксорубина 550 мг/м² и более приводит к повышению

уровня продуктов ПОЛ и, как следствие – развитию оксидативного стресса [47, 61, 120].

При этом необходимо отметить, что в литературе на данный момент отсутствуют данные о закономерностях протекания свободно-радикальных процессов и состоянии АОС при воздействии более низких кумулятивных доз этих цитостатиков. Также, учитывая наличие доказанных данных о различиях в активности АОС и интенсивности окислительного стресса у молодых и пожилых лиц в общей популяции, можно предположить, что свободно-радикальные процессы на фоне применения антрациклинов у них также реализуются по-разному.

Еще один из вероятных механизмов КТ антрациклинов – дисфункция симпатoadреналовой системы [51]. Как известно, реакция ССС и ее нейрогуморальной регуляции на внешние стрессовые воздействия в значительной степени зависят от активности симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы (ВНС), а также их взаимодействия между собой [186]. В условиях, когда в исходном состоянии преобладает симпатическая активность, в ответ на внешнее воздействие наблюдается более выраженная реакция со стороны симпатoadреналовой и, как следствие – ССС [99]. Напротив, когда преобладает парасимпатическая активность, при одной и той же интенсивности воздействия сдвиги со стороны указанных систем значительно менее выражены. Особенно отчетливо такая зависимость проявляется у людей старшего возраста [126]. В литературе имеется множество данных о существенном отличии показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) в разных возрастных группах. С учетом этого, можно предположить, что и кардиотоксические эффекты антрациклинов, опосредованные вегетативной дисфункцией, у лиц разного возраста также могут проявляться совершенно по-разному.

В качестве другого возможного патогенетического механизма КТ антрациклинов продолжает активно изучаться нарушение гомеостаза ионов Ca^{2+} . Так, предполагается, что из эндоплазматического ретикулума

кардиомицитов, в которых происходит избыточное накопление активных форм кислорода, на фоне терапии антрациклинами, происходит повышенный выброс Ca^{2+} и активное выделение провоспалительных цитокинов из макрофагов, что и является триггером апоптоза клеток миокарда [180, 187].

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, а позволяет визуализировать изменения лишь тогда, когда объем повреждения кардиомицитов уже является довольно большим [114, 115, 202].

Именно факт низкой чувствительности Эхо-КГ для ранней верификации КТ обуславливает необходимость разработки метода диагностики, позволяющего диагностировать АКМП на самых ранних, доклинических этапах, и способа прогнозирования развития осложнений со стороны ССС с целью минимизации вероятности развития КТ у пациентов, находящихся в группе высокого риска развития КТ.

Таким образом, учитывая трудности прогнозирования КТ антрациклинов по клиническим признакам, высокую вероятность ее манифестации спустя длительное время после окончания химиотерапии и особо тяжелое течение случаев развития СН, нередко фатальной, данная проблема представляет важный клинический интерес. Изучение особенностей патогенеза КТ антрациклинов в зависимости от возрастной категории, а также разработка критериев диагностики КТ на субклиническом уровне, сможет позволить обосновать методы коррекции повреждений миокарда на ранних этапах у пациентов различных возрастных групп и, таким образом,

предотвратить развитие тяжелых поздних, зачастую фатальных, кардиальных осложнений.

Степень разработанности темы. Несмотря на большое количество исследований, ставящих целью исследовать патогенез антрациклиновых повреждений сердца, четких данных о нем до сих пор не получено, ввиду чего эффективные способы профилактики АКМП на сегодняшний день не разработаны. Открытым также остается вопрос диагностики КТ на этапе отсутствия клинических проявлений, с целью своевременного и эффективного назначения кардиопротективной терапии. Неясны также особенности механизмов повреждения сердца у пациентов различных возрастных групп, которые также могут обуславливать необходимость разных подходов как к профилактике, так и к лечению КТ.

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 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 этилметилгидроксиперидина 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 ВСП, 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 оценены изменения состояния ПОЛ и активности АОС у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклинами, выявлены независимые предикторы развития АКМП и впервые разработана прогностическая модель, позволяющая на основании оценки уровней сердечных биомаркеров и структурно-функциональных параметров сердца выявить пациентов группы высокого риска антрациклиновой КТ в зависимости от возрастной категории. Также 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.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполняется 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 сочетаний» (шифр работы УН 16.02.24).

Теоретическая и практическая значимость работы. Проведенные исследования и полученные данные позволяют рекомендовать использование разработанной прогностической модели, позволяющей на основании оценки уровней сердечных биомаркеров и данных структурно-функциональных параметров сердца определять вероятность развития АКМП у пациентов различных возрастных групп. Предполагается, что использование данной прогностической модели будет способствовать 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 профилактической опции развития АКМП у лиц молодого возраста, однако, несомненно, необходимо проведение дальнейших исследований на более обширной выборке пациентов с целью получения достаточной доказательной базы, которая позволит внедрить полученных результатов в клиническую практику.

Внедрение полученных данных в образовательный процесс медицинских образовательных организаций позволит расширить и углубить понятия об особенностях патогенеза антрациклиновых повреждений сердца, а также способах их профилактики у пациентов различных возрастных групп.

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, проведен 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.

Методы исследования: клинические (анализ жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, объективный осмотр), лабораторные (определение концентрации первичных – малоновый диальдегид (МДА) и вторичных диеновые конъюгаты (ДК) продуктов ПОЛ, оценка состояния ферментативного – концентрация каталазы, супероксиддисмутаза (SOD) и неферментативного – уровень восстановленного глутатиона (GSH) и общей антиоксидантной активности (TAS) звеньев АОС, определение уровней NT-proBNP, тропонина I); инструментальные (электрокардиограмма (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, Эхо-КГ); статистические.

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 наблюдается.

3. У всех пациентов, получающих антрациклин-содержащую химиотерапию, через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину 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 объёма 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 лет).
5. 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. 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%.

Внедрение результатов исследования в практику. Материалы диссертационной работы внедрены в практику отдела гематологии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака г. Донецк, отделения взрослой гематологии Центральной городской клинической больницы № 3 г. Донецк, химиотерапевтического отделения ГБ № 2 г. Макеевка, а также в педагогический процесс кафедры внутренних болезней № 1 и кафедры внутренних болезней № 3 Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького».

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).

Публикации. Результаты исследования отражены в 15 научных публикациях, из них 5 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии Донецкой Народной Республики и Российской Федерации, в том числе из них 3 публикации – в изданиях, включенных в базу SCOPUS.

ГЛАВА 1

ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЦА, ВЫЗВАННЫЕ ПРИМЕНЕНИЕМ АНТРАЦИКЛИНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и онкологическая патология на сегодняшний день представляют собой две ведущие причины заболеваемости и смертности в мире, на их долю приходится не менее 70% от числа всех летальных исходов [96, 181]. В настоящее время достигнут большой прогресс в лечении онкологических заболеваний, значительно увеличился процент 5-летней выживаемости пациентов, как с солидными опухолями, так и с гемобластозами. Известно, что различные методы противоопухолевого лечения ассоциированы с развитием тех или иных побочных эффектов. Наиболее часто наблюдаются осложнения со стороны ССС. Они могут быть как результатом КТ, возникшей на фоне прямого действия химиопрепарата на миокард, так и следствием ускоренного темпа развития ССЗ у онкобольных, в сравнении со здоровой популяцией, в особенности, при наличии исходных факторов риска [193].

Осложнения, обусловленные кардиотоксическими эффектами противоопухолевых препаратов, негативно влияют не только на качество жизни, но и на общую выживаемость онкологических больных, вне зависимости от прогноза по основному заболеванию. В частности, ведущие эксперты Американской кардиологической ассоциации заявили, что вероятность преждевременной смертности от ССЗ на фоне применения кардиотоксичных цитостатиков в структуре онкологических больных может быть выше, чем вероятность смерти от самого онкологического заболевания [123].

1.1 Частота и факторы риска развития антрациклиновых повреждений сердца

Антрациклиновые антибиотики представляют собой высокоэффективную группу препаратов, использующуюся при лечении злокачественных опухолей различной локализации. Однако осложнения, обусловленные их высокой токсичностью, часто лимитируют возможность использования антрациклинов в клинической практике. Одним из самых грозных побочных эффектов терапии антрациклинами является КТ [5]. Проблема кардиотоксического действия антрациклиновых антибиотиков является крайне важной для современной медицины. Актуальность проблемы обусловлена широтой использования антрациклинов в онкологической и гематологической практике, высокой частотой развития различных кардиальных осложнений, а также необходимостью разработки эффективных методов ранней диагностики, лечения и профилактики антрациклиновой КТ.

По данным семилетнего наблюдения в исследовании NHANES, из 1807 пациентов с онкологическим заболеванием, получавших химиотерапию, 33% умерли от различных ССЗ и 51% – от прогрессирования основного заболевания [199]. По результатам другого исследования, проведенного Mertens et al. – Childhood Cancer Survivor Study, среди пациентов с не менее чем 5-летней выживаемостью после окончания противоопухолевой терапии, стандартизованный показатель смертности от всех заболеваний составил 10,8%, последующих злокачественных новообразований – 19,4%, а от осложнений со стороны ССС – 8,2% [139]. По данным другого наблюдения, среди пациентов более старшей возрастной группы, перенесших неходжкинскую лимфому агрессивного течения, и соответствующую противоопухолевую терапию, регистрировалось развитие СН в 17% случаев в течение последующих 5 лет [103, 133].

Первые упоминания о кардиотоксическом действии антрациклиновых антибиотиков в литературе датируются 1973 г. в статье Lefrak E. et al. [127]. Тогда впервые было зафиксировано, что терапия данной группой препаратов

сопровождалось развитием тяжелой СН. Крайне высокий интерес исследователей к вопросу антрациклиновой КТ обусловлен отсутствием четких данных о патогенезе, а также отсутствием эффекта от стандартной терапии СН, несмотря на то, что, начиная с 1970-х годов, в мире проводятся многочисленные исследования, посвященные проблеме КТ антрациклинов.

Распространённость КТ антрациклинов на сегодняшний день все еще достоверно неизвестна, т.к. её клинические проявления могут манифестировать спустя десятки лет после окончания терапии. Среди детей, излеченных от онкологической патологии, даже спустя 10-15 лет показатели кардиальной смертности возрастают более чем в 8 раз в сравнении с общей популяцией [7, 78, 79]. Долгосрочное наблюдение за взрослыми пациентами с онкологическими заболеваниями показало увеличение у них частоты СН в 15 раз, кардиоваскулярных заболеваний – в 10, а инсультов – в 9 раз [162]. Показатели СН, ассоциированной с применением антрациклинов, варьируют от 0,14 до 68% (от 0,14 до 5% при кумулятивной дозе доксорубицина $> 400 \text{ мг/м}^2$, от 7 до 26 % – при дозе $> 550 \text{ мг/м}^2$, от 17 до 48% – при дозе $> 700 \text{ мг/м}^2$) по данным разных авторов [10, 11, 30, 114]. Такой разброс данных, вероятно, обусловлен видом вводимого препарата, разной кумулятивной дозой, а также режимом введения цитостатиков [40, 57]. Согласно данным литературы, препаратом, обладающим наиболее выраженной КТ является доксорубин [34, 62]. При применении больших доз этого цитостатика частота кардиальных осложнений достигает 68 % [2]. Даунорубин же, по данным различных авторов, оказывал кардиотоксическое действие у 1,5-16 % пациентов [62]. Терапия митоксантроном осложнялась развитием КТ у 17-18 % больных, эпирубицином – у 23,1 % пациентов [49, 71, 87, 113].

К настоящему времени установлено, что частота развития осложнений со стороны ССС при терапии антрациклинами четко коррелирует с их кумулятивной дозой. Так, по данным ряда проведенных исследований, при суммарной дозе доксорубицина $250\text{-}400 \text{ мг/м}^2$ проявления КТ обнаружены у

1-5 % пациентов, 400-550 мг/м² – у 5-10 %, при дозе более 550 мг/м² – риск возникновения кардиальных осложнений резко возрастает и достигает уже 40 % при общей дозе 600 мг/м² [75].

Даунорубицин при дозе менее 550 мг/м² вызывал повреждения сердца у 1,5 % больных, более 1000 мг/м² – у 12 % [25]. Эпирубицин же, при кумулятивной дозе менее 600 мг/м² практически не оказывает токсического воздействия на миокард. Однако при увеличении его дозы риск сердечно-сосудистых осложнений резко возрастает [5, 16]. Идарубицин в дозе 150 мг/м², по данным ряда исследований вызывает субклинические изменения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у 18% пациентов, при дозе более 290 мг/м² – развитие СН у 5 % больных [130]. Лечение митоксантроном в суммарной дозе 140 мг/м² приводило к развитию субклинических нарушений функции сердца у 13 % наблюдаемых, у 2,6 % больных такая кумулятивная доза приводила к развитию застойной СН, в дозе же 200 мг/м² митоксантрон вызывал снижение ФВЛЖ уже у 29,4 % пациентов [203].

По данным литературы, кумулятивная доза антрациклинов является главным фактором риска развития КТ [1]. Однако следует отметить, что при неблагоприятном влиянии других факторов, эта группа препаратов способна оказывать кардиотоксическое действие уже при небольших суммарных дозах. В частности, доказано, что вероятность возникновения КТ возрастает при высокой скорости введения антрациклинов [63, 97]. Также в пределах одной и той же суммарной дозы инфузия больших разовых доз антрациклинов (≥ 50 мг/м²) сопровождается быстрым нарастанием концентрации препарата в крови и увеличением риска развития и тяжести КТ [42, 84].

Необходимо также отметить, что у детей и больных старше 65 лет риск возникновения КТ значимо выше при введении меньших кумулятивных доз препарата (250-300 мг/м² по доксорубину) [28, 85]. Также согласно данным ряда проведенных исследований выявлено, что у женщин отмечены более тяжелые нарушения сократительной способности миокарда в сравнении с мужчинами. Причем, чем выше была кумулятивная доза антрациклина, тем

более выраженными становились различия в функциональном состоянии сердца между пациентами разного пола [128].

К повышению кардиотоксичных эффектов антрациклиновых антибиотиков приводит предшествующее или параллельное с химиотерапией облучение средостения, что дает основание многим авторам рекомендовать в таких случаях ограничение кумулятивной дозы цитостатиков 400 мг/м^2 по доксорубицину [86, 128]. В частности, нарушения сократительной функции сердечной мышцы были отмечены у 32 % больных, получивших антрациклины в суммарной дозе 410 мг/м^2 , тогда как в случае сочетания химио- и лучевой терапии КТ развивалась у 50 % пациентов уже при кумулятивной дозе 360 мг/м^2 [76]. Вероятность развития антрациклиновой КТ также возрастает при одновременном приеме циклоспорина А [79], циклофосфана [76], паклитаксела [25], ингибиторов протеинкиназ [80], трастузумаба [35]. Терапия глюкокортикостероидами также способна потенцировать развитие КТ антрациклинов [50].

На сегодняшний день существуют предположения о том, что различия в восприимчивости к КТ, индуцированной химиотерапией, обусловлены наличием различных полиморфизмов в генах. К настоящему времени проведено около десятка исследований, связывающих вариации генов-кандидатов с развитием КТ [74, 143]. Мета-анализ 28 исследований ассоциации генов-кандидатов исследовал 84 различных гена и 147 однонуклеотидных полиморфизмов. Установлено, что наличие трех вариантов в 18 генах *ABCC2*, *CYBA* и *RAC2* значительно увеличило риск КТ, вызванной антрациклинами [143]. Также было доказано, что генетическая предрасположенность к дилатационной кардиомиопатии является весомым фактором риска возникновения кардиомиопатии, обусловленной действием цитостатиков [171]. Доказано, что повреждающее действие антрациклинов потенцируется наличием сопутствующих заболеваний ССС: ишемической болезнью сердца, различными пороками сердца, миокардитами, перикардитами, артериальной гипертензией [10, 89].

1.2 Патогенез антрациклиновых повреждений сердца

На сегодняшний день выделяют два типа КТ цитостатиков. При первом возникает непосредственная гибель кардиомиоцитов вследствие некроза либо апоптоза – данный механизм наиболее характерен для антрациклиновых антибиотиков. При втором, в частности, развивающемся на фоне приема трастузумаба, наблюдается дисфункция кардиомиоцитов, которая, как правило, является обратимой [83].

Несмотря на проведенные многочисленные исследования, четкий патогенетический механизм повреждения миокарда при воздействии антрациклиновых антибиотиков до сих пор достоверно неизвестен. Нельзя исключить, что патогенез КТ является многокомпонентным [77, 131].

В качестве ведущих патогенетических механизмов на сегодняшний день рассматриваются ПОЛ и развитие оксидативного стресса [59, 68], эндотелиальная дисфункция [29], повреждение ДНК кардиомиоцитов [127], ингибирование аутофагии [68, 200], адренергическая дисфункция [72], индукция апоптоза с участием эндоплазматического ретикулума [69], нарушение экспрессии кардиальных генов [133, 145], а также нарушение гомеостаза ионов Ca^{2+} [39, 48].

Активация ПОЛ, предположительно, является одним из ведущих механизмов КТ антрациклинов на сегодняшний день. Известно, что ткань миокарда обладает повышенной чувствительностью к действию свободных радикалов вследствие низкого содержания в ней антиоксидантных ферментов – глутатионпероксидазы, каталазы и SOD [37]. Предполагается, что свободные радикалы, вырабатываемые при метаболической активации антрациклинов, оказывают токсическое воздействие на мембраны кардиомиоцитов.

Метаболическая активация антрациклиновых антибиотиков происходит путем их ферментативной редукции до семихиноновых радикалов при участии различных оксидоредуктаз, либо же путем окисления под действием пероксидаз в мембранных структурах кардиомиоцитов [145, 191]. Далее

семихинон может соединяться с ионами железа и подвергаться серии окислительно-восстановительных реакций (redox cycling) с продукцией гидроксильных радикалов, либо передавать свой электрон молекуле кислорода, восстанавливая хинон и продуцируя супероксидные анионы. Кроме того, возможно соединение непосредственно антрациклина с ионами железа и последующей активацией свободнорадикального окисления [104, 191]. Таким образом, оба пути завершаются образованием высокореактивных метаболитов кислорода. При этом ионы железа действуют как катализатор свободнорадикальных реакций и играют ключевую роль в реализации КТ действия антрациклинов. Также известно, что антрациклины способны вытеснять железо из ферритина, компенсируя низкое содержание металла в цитозоле [33, 134].

Нарушение функции митохондрий. Результаты многих исследований свидетельствуют о токсическом действии антрациклинов на митохондрии кардиомиоцитов [152, 186]. В первую очередь, повреждение митохондрий может быть обусловлено воздействием свободных радикалов, образовавшихся в процессе метаболической активации этих препаратов. Существуют сведения о том, что антрациклины могут накапливаться во внутренней мембране митохондрий, где образуют прочный, практически необратимый комплекс с кардиолипином, который содержит высокий процент полиненасыщенных жирных кислот, что способствует крайне высокой подверженности к оксидативному стрессу [95, 152, 184]. С другой стороны, антрациклины способны приводить к угнетению креатинактивируемого дыхания митохондрий кардиомиоцита посредством разрушения связи «кардиолипин-креатинкиназа», нарушения мембранного потенциала, а также нарушение обмена ионов Ca^{2+} в митохондриях [90, 100].

Ингибирование аутофагии. Установлено, что применение высоких доз антрациклинов у 23 мышей приводило к накоплению основных маркеров аутофагии, снижению концентрации АТФ в сердце мышей и снижению потребления кислорода в митохондриях [105, 106]. Также в исследовании Li et

al. было показано, что антрациклины способны блокировать аутофагический поток кардиомиоцитов, таким образом, приводя к накоплению недеградированных аутолизосом и ингибируя инициацию аутофагии [122]. К настоящему времени доказан процесс активации фермента фосфоинозитид-3-киназы γ на фоне терапии антрациклинами, что также опосредованно приводит к ингибированию аутофагии. При этом необходимо отметить, что генетическое или фармакологическое ингибирование этого фермента у лабораторных животных приводило к восстановлению аутофагического потока и препятствовало развитию КТ [105].

Повреждение ДНК и нарушение синтеза протеинов. Предполагается, что позднее КТ действие антрациклинов может быть связано с повреждением ДНК и подавлением синтеза специфических сократительных белков в кардиомиоцитах [5]. Выделяют несколько возможных механизмов влияния антрациклинов на ДНК: во-первых, внедрение антрациклинового кольца между смежными участками спирали ДНК с нарушением ее матричной функции; во-вторых – окислительная деструкция ДНК, обусловленная генерацией активных субстанций кислорода. Необходимо отметить, что свободные радикалы продуцируются антрациклинами непосредственно в геномном материале и атакуют практически все его компоненты [114, 199].

Апоптоз кардиомиоцитов. Еще одним из возможных механизмов КТ антрациклинов является индукция апоптоза – запрограммированной клеточной смерти. Предполагается, что триггерами апоптоза могут быть реактивные субстанции кислорода, в особенности гидроксильные радикалы [18, 41, 152]. Определенное влияние на выраженность апоптоза также могут оказывать различные гены. Так, существует предположение, что антрациклины индуцируют апоптоз кардиомиоцитов за счет подавления активности фактора транскрипции GATA-4 [45]. Также обсуждается возможная роль экспрессии онкогена p53 как триггера апоптоза [46, 157].

Нарушение экспрессии кардиальных генов. Антрациклины способны оказывать негативное влияние на экспрессию различных кардиальных генов,

что может вызывать различные патологические изменения в миокарде, включая активацию ПОЛ, нарушение обмена ионов Ca^{2+} и синтеза сократительных белков [152]. Так, на сегодняшний день предполагается, что снижение активности антиоксидантов в сердце под влиянием антрациклинов является следствием угнетения экспрессии кардиальных генов [66].

Ингибирование топоизомеразы. Недавно было показано, что ключевым медиатором, индуцированной антрациклинами КТ, является топоизомераза 2b. Топоизомераза второго типа осуществляет раскручивание цепочек ДНК в период ее репликации, транскрипции или рекомбинации. У человека имеется 2 вида топоизомеразы 2 типа: топоизомераза 2a (Top2a) и топоизомераза 2b (Top 2b) [192]. Считается, что Top2a находится преимущественно в пролиферирующих клетках, участвует в репликации ДНК и является основной молекулярной целью противоопухолевой активности антрациклинов. Напротив, Top2b находится в покоящихся клетках, в том числе в кардиомиоцитах. К сожалению, она также подвергается воздействию антрациклиновых антибиотиков [74, 93].

Ингибция топоизомеразы 2 антрациклинами приводит к разрывам в обеих цепочках ДНК, что и обуславливает гибель клеток миокарда. Таким образом, воздействие антрациклина на Top2b является ключевым фактором развития КТ. При этом по данным проведенных исследований, удаление из сердца мышей Top2b защищает их от развития АКМП [74].

Адренергическая дисфункция. Одним из важнейших моментов в патогенезе антрациклиновых повреждений сердца является изменение адренореактивности сердца. В частности, Nagami K. et al. [91] исследовали аденилатциклазную систему β -адренергических рецепторов у крыс с СН, развившейся на фоне введения им доксорубицина. Проведенное исследование показало, что концентрация норадреналина плазмы у крыс с КТ увеличивалась, а плотность β -адренергических рецепторов и содержание норадреналина в миокарде обоих желудочков опытной группы было значимо ниже, чем в группе контроля. Исследователи пришли к выводу, что у

животных с развившейся СН на фоне применения доксорубина отмечено нарушение β -адренергической сигнализации. Этот факт можно объяснить токсическим воздействием антрациклиновых антибиотиков на β -адренорецепторы [91].

При введении адреналина крысам, получавшим доксорубин, было отмечено лишь значимое увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), при этом изменений структурно-функциональных параметров сердца не наблюдалось. Однако хронотропный эффект при введении адреналина крысам, получившим доксорубин был в 2 раза менее выражен, чем в группе контроля (14 и 30 % соответственно) [91]. Инфузия адреналина этим животным вызывала существенное (на 36 %) повышение сердечного выброса, что сочеталось со снижением общего периферического сопротивления. Эти результаты можно объяснить снижением адренергической чувствительности миокарда – десенситизацией β -адренорецепторов [91].

Согласно результатам другого исследования, было отмечено уменьшение плотности адренергических нервных рецепторов в миокарде крыс под действием адриамицина [102]. Это позволяет предполагать наличие повышенного симпатического тонуса, сочетающегося с уменьшением степени экспонирования адренорецепторов на мембранах кардиомиоцитов при введении антрациклинов.

Нарушение гомеостаза ионов Ca^{2+} . В настоящее время предполагается, что антрациклииновые антибиотики способны угнетать Ca^{2+} -индуцированное высвобождение ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, увеличивая при этом пассивную их утечку по кальциевым каналам. При этом, пролонгация потенциала действия, которая обусловлена угнетением позднего потока ионов калия (K^+) позволяет ионам Ca^{2+} больше входить в клетку, в результате чего Ca^{2+} может накапливаться в цитозоле во время деполяризации и приводить к перегрузке кардиомиоцита этими ионами [118]. Этот процесс сопровождается увеличением контрактильной способности

мышцы при умеренной концентрации Ca^{2+} , а при значительной перегрузке – контрактурами и нарушениями ритма сердца и проводимости [151].

Предполагается, что нарушение обмена ионов Ca^{2+} в кардиомиоците обусловлены, в первую очередь, дисфункцией саркоплазматического ретикулума, которая развивается под действием антрациклинов. Несмотря на то, что тонкие механизмы этих процессов по-прежнему являются дискуссионными, исследователи сходятся во мнении, что внутриклеточная перегрузка Ca^{2+} , приводящая к нарушению систолической и диастолической функций миокарда, к различным нарушениям ритма и проводимости, является одним из патогенетических механизмов повреждений сердца антрациклиновыми антибиотиками [151].

Необходимо отметить, что, несмотря на множество исследований по изучению патогенеза антрациклиновых повреждений сердца, которые уже проведены и продолжают проводиться, должного внимания не уделяется исследованию процессов развития КТ у пациентов различных возрастных групп. Учитывая физиологические изменения, которые закономерно происходят в ССС по мере взросления человека, и обусловлены физиологическими процессами старения, а также различную частоту развития АКМП в разных возрастных группах, можно предположить, что мультикомпонентный патогенез кардиотоксического действия антрациклиновых антибиотиков у людей разного возраста реализуется по-разному.

1.3 Диагностика антрациклиновых повреждений сердца

Для своевременного предотвращения необратимых изменений миокарда при терапии антрациклиновыми антибиотиками необходим тщательный контроль работы сердца. С целью диагностики повреждений миокарда до возникновения клинических проявлений, исследователи применяют различные, в основном неинвазивные методы: ЭКГ, Холтеровское мониторирование, велоэргометрию, Эхо-КГ, доплеркардиографию,

добутамина стресс-Эхо-КГ, радионуклидную ангио- и сцинтиграфию, магнитно-резонансную томографию (МРТ), биохимические исследования и, среди инвазивных, в крайне редких случаях, – эндомиокардиальную биопсию [8, 175, 185, 196, 197].

Самым распространенным методом выявления нарушений функции сердца при терапии антрациклинами является динамический контроль за ФВЛЖ по данным эхокардиографии [176].

Считается, что при снижении ФВЛЖ, более чем на 10 % от исходного уровня или её уровнем менее 50 %, лечение антрациклинами должно быть немедленно прекращено, даже если его следовало бы продолжать как потенциально эффективное [24, 114, 142].

Методы диагностики КТ в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации кардиологов (ESC) 2016 г. представлены в табл. 1.1 [114].

Таблица 1.1 – Методы диагностики кардиотоксичности

Метод	Диагностические критерии	Преимущества	Недостатки
Эхо-КГ: 3D с оценкой ФВЛЖ 2D с оценкой ФВЛЖ по Симпсону GLS	ФВЛЖ: снижение >10% от значений нижней границы нормы предполагает кардиотоксичность GLS: снижение больше 15% от нормы предполагает кардиотоксичность	Широкая доступность Оценки гемодинамики и других структур сердца	Различный уровень опыта и подготовки врачей-функционалистов Часто неадекватное качество изображения Различия технических характеристик аппаратов

Продолжение табл. 1.1

Радионук-идная диагностика (многопор-тальная радионуклид-ная ангиография)	Снижение ФВ более 10% со значением менее 50% свидетельствует о развитии кардиотоксичности	Информатив-ность	Накопление дозы радиации Ограниченная информация о структурных и функциональных особенностях сердца
Магнитно-резонансная томография	Как правило, используется при невозможности выполнения других методов или их малой информативности, или для подтверждения дисфункции левого желудочка, когда показатели ФВЛЖ являются пограничными	Точность, информатив-ность Обнаружение диффузного фиброза миокарда при использовании T1/T2 режимов и оценка фракции внеклеточного объема	Ограниченная доступность Адаптация пациента (клаустрофобия, задержка дыхания, длительное время проведения)
Кардиальные биомаркеры: Тропонин I Высоко-чувствитель-ный Тропонин I proBNP NT-proBNP	При повышении уровня необходимо рассмотреть вопрос о возможности назначения кардиопротекции. Значение рутинного измерения ProBNP и NT-proBNP у пациентов группы высокого риска нуждается в дальнейшем изучении.	Точность Широкая доступность Высокая чувствитель-ность	Роль в рутинном исследовании до конца не установлена

Примечание. 2D-, 3D- – двух-, трехмерная; GLS — глобальная продольная деформация.

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [80] и ESC [114], необходим обязательный мониторинг

состояния ССС перед началом и во время проведения химиотерапии, включающий в себя:

1. ЭКГ – должна быть выполнена в обязательном порядке перед началом химиотерапии для выявления возможно исходно имеющихся нарушений ритма, проводимости, удлинения интервала QT [80, 114].
2. Эхо-КГ – наиболее распространенный и доступный метод оценки систолической и диастолической функции. Эхо-КГ в обязательном порядке должна быть выполнена всем пациентам перед началом терапии трастузумабом и антрациклинами [94, 114].
3. Спекл-трекинг Эхо-КГ – методика оценки ультразвукового изображения, позволяющая оценить смещение, скорость движения, деформацию и скорость деформации любого участка миокарда, попавшего в пределы сектора сканирования. Является одним из наиболее чувствительных методов раннего выявления патологии сердца. Существуют данные, что уже через месяц после лечения антрациклинами этим методом выявляются значительные ухудшения показателей кручения, скорости кручения, раскручивания, хотя изменений размеров полости и ФВЛЖ, как правило, не обнаруживается. Наибольшую значимость среди всех показателей имеет показатель деформации в продольном направлении – GLS, снижение которой более чем на 15% от нормы является критерием развития КТ [114].
4. Многопортальная радионуклидная ангиография является надежным методом оценки ФВЛЖ. Снижение ФВЛЖ более 10 % со значением менее 50 % свидетельствует о развитии КТ. Однако необходимо отметить, что использование этого метода существенно ограничено в связи с радиоактивным воздействием [80, 114].
5. МРТ сердца применяется для оценки функции миокарда, его перфузии и состояния тканей, однако не является идеальным

методом для первоначального скрининга. Как правило, используется при невозможности выполнения других методов или их недостаточной информативности [80, 114].

6. «Золотым» стандартом диагностики КТ является эндомиокардиальная биопсия, однако в широкой клинической практике применяется крайне редко в силу высокой инвазивности процедуры [114].

Лабораторные методы диагностики КТ в основном представлены определением уровня тропонинов и натрийуретических пептидов [163]. Сывороточные тропонины (тропонин I и тропонин T) являются маркерами повреждения кардиомиоцитов. Повышенный их уровень может свидетельствовать не только в пользу имеющейся ишемии и/или некроза сердечной мышцы, но и, предположительно, являться индикатором кардиотоксического действия тех или иных препаратов, в частности – цитостатиков [26].

По данным проведенного Hinrichs et al. исследования на фоне высокодозной химиотерапии у 30 % пациентов было отмечено повышение уровня сердечных тропонинов [194]. По данным другого исследования, среди пациентов, которым была проведена аутологичная трансплантация костного мозга и стволовых кроветворных клеток, повышение уровня тропонинов было отмечено лишь у 10 % обследованных [195], что, возможно, ассоциировано с фактом наличия строгих противопоказаний к проведению процедуры трансплантации, в число которых включены и тяжелые ССЗ.

К настоящему моменту нет четкого представления о механизмах повышения сердечных тропонинов у пациентов, получающих химиотерапию, потенциально кардиотоксичными препаратами. Также необъясненным остается тот факт, что часто, повышение уровня кардиальных тропонинов отмечается спустя месяц и более после окончания курсов химиотерапии, содержащих кардиотоксичные цитостатики [101, 109, 136]. В настоящее время изучается гипотеза об отсроченном влиянии химиопрепаратов на сердечную

мышцу, которое характерно, в частности для антрациклиновых антибиотиков, следствием чего и является повышение уровней лабораторных маркеров в разные сроки после окончания кардиотоксичной химиотерапии. Данный факт обуславливает необходимость определения тропонинов в динамике. Существуют предположения о том, что вероятность развития кардиальной дисфункции тем выше, чем в более ранний срок после прекращения терапии было отмечено повышение концентрации тропонинов [26, 67, 135].

Также на сегодняшний день в качестве возможных предикторов развития КТ рассматривают повышение натрийуретического пептида В-типа (BNP) и NT-proBNP. Натрийуретические пептиды представляют собой ключевые диагностические и прогностические биомаркеры для пациентов с СН. Основной механизм повышения их уровней в сыворотке крови – секреция в ответ на растяжение стенки миокарда. Также данные гормоны посредством сложных биохимических механизмов участвуют в регуляции артериального давления и водно-солевого обмена. Триггером для их выделения в кровяное русло является повышение давления в сердечных камерах, что наблюдается в том числе, и при развитии АКМП [30].

Повышение уровней BNP и NT-proBNP неоднократно выявлялось у пациентов получающих антрациклин-содержащую химиотерапию [178, 179]. По данным одного из проведенных исследований, посвященного динамике изменений натрийуретических пептидов у больных с различными гематологическими опухолями, получавших высокодозные курсы кондиционирования с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток [66], у пациентов было отмечено статистически значимое повышение уровней BNP и NT-proBNP, однако при этом повышение их концентрации сохранялось в течение длительного времени после окончания терапии. В другом же исследовании, проведенном Chung T. et al. в 2008 г. не было отмечено статистически значимого повышения натрийуретических пептидов ни у пациентов, имевших в дальнейшем признаки КТ, ни у пациентов, с сохраненной кардиальной функцией по данным динамического наблюдения

[92]. Несомненно, интерпретацию результатов затрудняет факт существующих некоронарогенных причин повышения уровней этих биомаркеров, которые, к сожалению, среди пациентов с онкологической патологией встречаются довольно часто [30].

На сегодняшний день стратегия трактовки изменений уровней кардиальных биомаркеров еще не доказала свою эффективность в целях предотвращения или улучшения прогноза долгосрочных событий, связанных с КТ. Однако следует отметить, что повышение уровней кардиальных биомаркеров смогло бы позволить выявить пациентов с высоким риском КТ, которым может быть целесообразно назначение профилактических мероприятий [52]. Несмотря на очевидную нехватку объективной информации по применению сердечных тропонинов для диагностики КТ и относительную дороговизну методики, современные рекомендации ESMO, ESC и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) предусматривают использование тропониновых тестов у пациентов, имеющих факторы риска КТ, особенно при лечении антрациклинами [21, 80, 114].

Также, кроме традиционно используемых биомаркеров (тропонины, натрийуретические пептиды), в последнее время уделяется особое внимание изучению дополнительных маркеров кардиального повреждения, оксидативного стресса и других патологических процессов, которые, предположительно, активируются при развитии КТ, обусловленной применением химиотерапевтических препаратов. В частности, изучается роль миелопероксидазы – фермента, вовлеченного в ПОЛ и высвобождаемого в периоды воспалительного оксидативного стресса нейтрофилами. Кроме того, внимание уделяется фактору роста / дифференцировки 15, белку класса F фосфатидилинозитол-гликан биосинтеза, растворимому рецептору FMS-подобной тиразинкиназе 1 и галектину-3 [110, 116].

Сроки рекомендованного обследования пациентов, получающих кардиотоксичную химиотерапию:

1. При лечении антрациклинами мониторинг функции ССС следует проводить перед началом терапии и далее через 3, 6, 9, 12, 18 мес. Более частый контроль возможен по клиническим показаниям [21, 114].
2. При назначении антрациклин-содержащих курсов у пациента с исходным высоким риском КТ следует проводить раннюю оценку сердечной деятельности (Эхо-КГ) после достижения кумулятивной дозы доксорубицина 240 мг/м^2 [80, 114]. При снижении ФВЛЖ $\geq 10\%$ от исходного значения (при условии, что показатель составляет $\geq 50\%$) терапия антрациклинами может быть продолжена под наблюдением кардиолога и регулярном мониторинге сердечной функции. При снижении показателя ФВЛЖ $< 50\%$ рекомендована повторная оценка Эхо-КГ через 3 недели. При подтверждении значения ФВЛЖ $< 50\%$ химиотерапия временно прекращается, проводится кардиальная терапия. При снижении показателя ФВЛЖ $< 40\%$ показано прекращение назначенного режима химиотерапии, проведение кардиальной терапии и обсуждение альтернативной стратегии лечения [80, 114].
3. Оценка функции ССС рекомендована через 4 и 10 лет после терапии антрациклинами пациентам в возрасте до 15 лет и пациентам в возрасте старше 15 лет, если кумулятивная доза доксорубицина превысила 240 мг/м^2 [80].
4. Оценка уровня как минимум одного кардиального биомаркера — высокочувствительных тропонинов (I или T) или NT-proBNP рекомендуется до начала проведения химиотерапии. Определение высокочувствительного тропонина I пациентам, имеющим факторы риска развития КТ, рекомендовано после каждого курса антрациклинсодержащей химиотерапии [24, 80, 114].

Таким образом, в настоящее время с целью раннего выявления антрациклиновых повреждений сердца широко используются

многочисленные неинвазивные методы. Однако, к сожалению, ни один из них не является строго специфичным, в связи с чем, для исключения возможных диагностических ошибок требуется осторожная интерпретация полученных результатов. Кроме того, несовершенство диагностики не позволяет четко определить ранние доклинические критерии антрациклиновой КТ.

1.4 Клинические проявления антрациклиновых повреждений сердца

В связи с тем, что у большинства онкологических больных уже имеются нарушения со стороны ССС, обусловленные опухолевой интоксикацией, а также различные сопутствующие ССЗ, или их факторы риска еще до начала терапии цитостатиками, диагностика антрациклиновых повреждений сердца представляет собой большие трудности. Дисфункция миокарда и СН, часто описываемые как КТ, несомненно, являются одним из наиболее грозных сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевого лечения.

По клиническим признакам повреждения ССС, ассоциированные с приемом антрациклинов, условно подразделяют на 4 фазы [10, 37, 38]:

1. Острое повреждение – острые, как правило, обратимые проявления, возникающие во время, либо сразу после внутривенного введения цитостатиков. Клинически может проявляться гипотензией, тахи- или брадикардией, различными аритмиями. Тяжесть клинических проявлений зависит, прежде всего, от скорости введения антрациклинов.
2. Подострое повреждение развивается в начальной фазе терапии антрациклинами и, как правило, проявляется в виде миокардита или перикардита, которые могут сопровождаться нарушениями ритма, дисфункцией левого желудочка сердца.
3. Хроническое повреждение развивается в течение года после противоопухолевого лечения и проявляется снижением ФВЛЖ и СН. Как правило, у пациентов наблюдаются признаки левожелудочковой

недостаточности. Иногда при хроническом КТ действии антрациклинов наблюдается изолированная правожелудочковая недостаточность.

4. Позднее хроническое повреждение ССС развивается спустя как минимум год после химиотерапии и проявляется кардиальной дисфункцией, которая характеризуется признаками рестриктивной или дилатационной кардиомиопатии, устойчивой к медикаментозной терапии, и нередко требующей трансплантации сердца. У пациентов наблюдаются снижение толерантности к физическим нагрузкам, симптомы СН, нарушения ритма и проводимости различной степени тяжести с хроническим и прогрессирующим течением.

Проявления КТ антрациклинов весьма вариабельны, в частности она может проявляться клиникой острого коронарного синдрома, различными нарушениями ритма и проводимости, включая жизнеугрожающие варианты [11].

Миокардиты и перикардиты, манифестирующие в начале терапии антрациклинами и рассматривающиеся как проявления подострой КТ, распространены довольно широко. Они могут сопровождаться различными нарушениями ритма сердца, развитием дисфункции левого желудочка [44]. Развиваясь только после инфузии малых доз препаратов, эти ранние эффекты отличаются клинически и морфологически от хронических антрациклиновых повреждений сердца. Bristow M.R. et al. [61, 65] описали 8 пациентов, у которых дисфункция левого желудочка возникла после второго курса терапии даунорубицином или доксорубицином. У 4-х из этих больных развились перикардиты (которые редко встречаются у людей при дальнейшем лечении антрациклинами), причем у 3-х возникла и миокардиальная дисфункция. Гистопатологически отмечены острое повреждение кардиомиоцитов и их воспалительные изменения. Остальные 4 пациента имели ранние осложнения антрациклиновой терапии в виде СН. В анамнезе у них имелись различные заболевания ССС.

Хроническое повреждение сердца – наиболее распространенный вид антрациклиновой КТ, проявляющийся снижением ФВЛЖ и развитием СН. Как правило, имеют место признаки недостаточности левого желудочка – тахикардия, одышка, кардиальная астма, отёк лёгких. Эти изменения развиваются либо в конце курса терапии антрациклинами, либо в пределах нескольких месяцев после ее окончания [57]. Они могут быть как начальными клиническими проявлениями, так и приводить, в конечном счете, к фатальному исходу, связанному с тяжелой СН [89, 149]. Считается, что первые симптомы СН, обусловленной применением доксорубицина, могут проявляться в пределах от 0 до 231 дня (в среднем на 33 день) после окончания терапии [129]. Из 469 пациентов, получавших эпирубицин, у 34 (7,2 %) первые симптомы СН появились в среднем спустя 57 дней (от 0 до 853 дня) после последней инъекции препарата. Выживаемость этих больных составила в среднем 162 дня (от 0 до 1957 дней), а смертность от кардиальных причин – 38,2 % [113].

Несомненно, использование антрациклинов приводит к увеличению количества людей, выживших после перенесенной злокачественной опухоли в детстве. Однако спустя как минимум 1 год после окончания лечения существует вероятность развития поздней кардиальной дисфункции, которая характеризуется признаками дилатационной кардиомиопатии, резистентной к медикаментозной терапии и нередко требующей трансплантации сердца [89]. У многих пациентов, получавших антрациклиновые антибиотики, длительно не проявляются признаки заболевания, имеются лишь незначительные нарушения, казалось бы, достаточно компенсированные до тех пор, пока какое-либо внезапное и сильное воздействие на ССС, например, связанное с беременностью или тяжелыми физическими нагрузками, не выявляет нарушений гемодинамики. Так, у 9 из 85 наблюдаемых больных раком молочной железы развилась СН спустя, в среднем, год после окончания лечения эпирубицином, при этом ФВЛЖ снизилась на 18-35% по сравнению

с нормой [199]. Сообщалось также о развитии поздних антрациклиновых повреждений сердца спустя 15 лет после завершения терапии [39].

Поздняя, хроническая форма КТ, свидетельствует о продолжающемся процессе гибели клеток, недостаточном их восстановлении и прогрессирующем фиброзе, приводящих к снижению массы миокарда с последующим нарушением его сократительной функции. С клинической точки зрения это состояние проявляется понижением толерантности к физическим нагрузкам, СН, нарушениями ритма и проводимости различной степени тяжести с острым или бессимптомным началом, скоротечным, но чаще всего хроническим и прогрессирующим течением [180].

В исследовании Santos D.S. [175], оценивающем поздние кардиотоксические эффекты антрациклинов, описаны 15 пациентов (из 300 обследованных) с диагностированным отдаленным повреждением сердца спустя более 4 лет (6-19 лет) после окончания терапии даунорубицином или доксорубицином в кумулятивной дозе 285-870 мг/м². При этом по данным Эхо-КГ ФВЛЖ составила 8-59% (в среднем 38%). У 14 из 15 больных регистрировались нарушения ритма и проводимости, у 2-х пациентов наблюдались синкопальные состояния, причем 1-му из них потребовалось проведение дефибрилляции, 1 пациент умер от неконтролируемой декомпенсации СН, 3-е умерли внезапно. У больных с ранними кардиальными симптомами имело место временное улучшение, а затем в ближайшее время развивалась СН. Однако и у пациентов без ранних проявлений патология сердца возникла спустя 10 лет после окончания терапии антрациклинами.

Сложной проблемой являются поздние кардиотоксические эффекты антрациклинов у пациентов, получавших этот препарат в детском возрасте [73, 150, 153]. Исследовали 120 детей и взрослых, получавших кумулятивные дозы доксорубицина от 244 до 550 мг/м² при остром лимфобластном лейкозе и остеидной саркоме [166]. У всех больных через 2 года после завершения лечения были обнаружены отклонения эхокардиографических показателей от нормы, а именно: сократимости миокарда, толщины задней стенки левого

желудочка, конечно-систолического давления, конечно-диастолического объема (КДО) и массы миокарда. При исследовании 97 больных с опухолью Вилмса [64], получавших доксорубицин (средняя кумулятивная доза 303 мг/м²), у 25 % была обнаружена патология сердца в среднем через 7,1 лет после окончания лечения.

КТ проявляется не только изменением систолической, но и диастолической функции левого желудочка [132, 141]. При наблюдении пациентов, получавших антрациклиновую терапию в детстве, спустя 6,5 месяцев - 17 лет после ее окончания, эхокардиографически было выявлено укорочение фазы раннего диастолического наполнения, удлинение фазы изоволюмического расслабления и активного наполнения желудочков [42].

Клинические проявления КТ и отклонение от нормы Эхо-КТ параметров возможны и у пациентов, принимавших более низкие кумулятивные дозы антрациклинов [99]. Например, у больных, получавших эти препараты в средней кумулятивной дозе 128,6 мг/м², было обнаружено достоверное снижение толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки и массы миокарда левого желудочка [128].

1.5 Лечение и профилактика антрациклиновых повреждений сердца

Меры профилактики, направленные на недопущение развития кардиальной дисфункции, обусловленной применением антрациклинов можно разделить на первичные и вторичные [199]. Первичная профилактика подразумевает под собой предупреждение развития повреждения сердечной мышцы, вторичная же направлена на предупреждение развития СН при появлении первых признаков КТ, среди которых снижение показателей продольной деформации и ФВЛЖ до значений, еще не подразумевающих под собой градацию КТ, а также повышение уровня сердечных биомаркеров при отсутствии иных признаков КТ [3, 35].

На сегодняшний день продолжают активно проводиться исследования, направленные на поиск мер профилактики антрациклиновых повреждений

сердца. Так, проведенный Ma et al. метаанализ продемонстрировал, что применение β -адреноблокаторов у пациентов, получающих терапию антрациклинами было ассоциировано со снижением риска повышения концентрации тропонина I и снижением риска развития кардиальной дисфункции [55]. Мета-анализ проведенный Kalay N. продемонстрировал эффективность карведилола в качестве превентивного средства развития АКМП [164]. Однако по данным крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования SECCY карведилол не оказывал влияния на частоту раннего снижения сократительной функции сердца [162]. В еще одном исследовании приняло участие 192 женщины с HER2-негативным раком молочной железы и низким риском развития ССЗ [58]. Динамическое наблюдение за пациентками продемонстрировало отсутствие статистически значимой разницы в частоте развития снижения ФВЛЖ $\geq 10\%$ в течение полугодового наблюдения после окончания антрациклинсодержащих режимов химиотерапии в группе пациенток, принимавших карведилол и плацебо. Однако необходимо отметить, что, по данным этого исследования было установлено, что в группе пациенток, принимавших карведилол были значимо ниже уровни сердечных биомаркеров (тропонин I b и BNP), а также более низкая частота развития диастолической дисфункции [58].

В другом масштабном исследовании OVERCOME Bosch X. et al. (2011, 2013) оценивали влияние комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокатора (эналаприла и карведилола) на кардиальную функцию у пациентов с острыми лейкозами и злокачественными лимфомами, получающих антрациклин-содержащую химиотерапию [112]. В рамках исследования пациенты были рандомизированы в зависимости от наличия или отсутствия медикаментозной профилактики. Через 6 месяцев после начала терапии в группе пациентов, не получавших кардиопротективную терапию, наблюдалось статистически значимое снижение ФВЛЖ. В группе же больных, принимавших эналаприл и

карведилол, значимых изменений систолической функции ЛЖ выявлено не было [112, 167].

Дексразоксан является единственным препаратом, в настоящее время официально рекомендованным в качестве метода профилактики антрациклиновой КТ [98]. Текущие рекомендации обосновывают его применение у пациентов вне зависимости от предполагаемой в лечении суммарной дозы антрациклинов. Он представляет собой пролекарство, которое, превращаясь в активную форму при попадании в кардиомиоцит, препятствует образованию повреждающих миокард комплексов антрациклин-железо и активных форм кислорода [45, 138].

В одном из исследований были изучены кардиопротекторные свойства дексразоксана у животных при введении различных доз антрациклинов. По итогу проведенного исследования было установлено, что препарат способен полностью нивелировать кардиотоксическое действие низких доз цитостатиков, однако, при введении высоких доз его эффективность значительно снижалась. Данный факт можно объяснить отличиями в фармакокинетике двух препаратов – дексразоксан элиминирует в разы быстрее доксорубицина [53].

Также, учитывая то, что антрациклины способны проявлять свои токсичные эффекты на миокард спустя даже годы после окончания лечения, огромное значение имеет способность профилактического средства сохранять свой кардиопротективный эффект в течение длительного периода времени. Так, в одном из исследований, наблюдали за функцией сердца лабораторных мышей после введения высоких доз антрациклинов в сочетании с дексразоксаном. В течение 35 недель терапии не было зафиксировано ни одного случая кардиальной дисфункции у мышей. Данный период времени соответствует 25 годам жизни человека [32].

Кроме того, установлено, что дексразоксан способен приводить к изменению конфигурации Top 2b, что препятствует процессу ее связывания с

молекулой антрациклинов, таким образом, препятствуя нарушению работы митохондрий [6, 32].

Несмотря на то, что дексразоксан обладает доказанными кардиопротективными эффектами у пациентов, получающих антрациклины, только лишь его применение в качестве превентивной меры является недостаточным ввиду многозвеньевое патогенеза антрациклинов [85, 152].

На сегодняшний день продолжают разрабатываться новые способы медикаментозной профилактики АКМП. Существуют исследования, показывающие эффективность нового препарата, являющегося мощным антиоксидантом – митохондриально-направленного темпола [56].

Обобщенно стратегии по уменьшению КТ цитостатиков, разработанные к настоящему времени представлены в таблице 1.2 [24, 30, 114, 154, 173].

Таблица 1.2 – Стратегии уменьшения кардиотоксичности, индуцированной химиопрепаратами

Химиотерапевтический препарат	Меры кардиопротекции
Все химиотерапевтические препараты	Определить и воздействовать на сердечно-сосудистые факторы риска.
	Лечение сопутствующих заболеваний (ишемическую болезнь сердца, СН, заболевание периферических артерий, артериальную гипертензию).
	При удлинении интервала QT и тахикардия по типу пируэт: - избегать назначения препаратов, удлиняющих QT; - нормализовать электролитные нарушения.
	Свести к минимуму дозу облучения сердца во время лучевой терапии: - методика задержки дыхания после глубокого вдоха или синхронизация с дыханием, которая позволяет экранировать сердце от тангенциальных полей и уменьшить облучение органов без ущерба

	<p>для клинического целевого объема;</p> <ul style="list-style-type: none"> - модуляция интенсивности излучения с использованием многолепестковых коллиматоров превосходит частичное экранирование; - множественные или вращающиеся источники излучения (фотонов/электронов); - планирование лучевой терапии с минимизацией максимальной дистанции между передним сердечным контуром и краями заднего тангенциального поля.
Антрациклины и их аналоги	<p>Ограничить кумулятивную дозу (мг/м²):</p> <ul style="list-style-type: none"> - даунорубицин < 800; - доксорубицин < 360; - эпирубицин < 720; - митоксантрон < 160; - идарубицин < 150.
	Изменить метод доставки (липосомальный доксорубицин) либо режим введения химиопрепарата (более часто использование в небольших дозах, либо увеличение продолжительности введения).
	Рассмотреть назначение дексразоксана в качестве альтернативы.
	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II.
	β-адреноблокаторы.
	Статины.
	Аэробные упражнения.

Лечение антрациклииновых повреждений сердца представляет собой очень сложную клиническую задачу. Сложность терапии обусловлена тем, что классические признаки КТ выявляются на фоне значительного повреждения миокарда, когда компенсаторные механизмы организма уже истощены. В этом случае время на принятие кардиопротективных мер

оказывается упущенным, поскольку поражение миокарда становится необратимым и достаточно выраженным для развития СН [26, 156]. Все вышеперечисленное обуславливает необходимость использования новых неинвазивных методов исследования для выявления признаков кардиотоксичности на субклинической стадии, с целью снижения смертности у онкологических больных.

Пациентам, получающим терапию антрациклинами и имеющим признаки СН, а также больным с бессимптомной дисфункцией левого желудочка необходимо рассмотреть вопрос о назначении кардиопротективной терапии [114]. Однако такого рода лечение может быть эффективным лишь в случаях проведения его на ранних этапах возникновения изменений со стороны ССС. Для пациентов с терминальной стадией СН, устойчивой к медикаментозной терапии, при необходимости, должна быть рассмотрена возможность проведения синхронизированной стимуляции желудочков, установки имплантируемых сердечных устройств, либо трансплантации сердца. При проявлении клинически значимой СН, рекомендуется прекратить проведение терапии цитостатиками [14, 30, 114, 158].

Пациентам с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) должны проводиться мониторинг и лечение согласно современным рекомендациям [80, 114]. Краеугольным камнем в терапии ОКС у онкологических пациентов на сегодняшний день остаются чрескожные коронарные вмешательства, антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия. Пациенты, у которых развивается ОКС одновременно с тромбоцитопенией вследствие химиотерапии, представляют особую проблему и нуждаются в многопрофильном наблюдении в каждом конкретном случае. Варианты для медикаментозных и интервенционных методов лечения ограничены, так как применение антиагрегантов и антикоагулянтов ограничено в связи с гематологической токсичностью противоопухолевых препаратов. У пациентов, которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство и впоследствии обнаружена опухоль, двойную

антиагрегантную терапию следует продолжать так долго, как возможно без увеличения риска кровотечения [5, 161].

Таким образом, КТ представляет собой важную проблему, затрагивающую многие аспекты онкологии, гематологии и кардиологии. И, несмотря на определенные достижения, на сегодняшний день остается множество нерешенных вопросов, касающихся ее диагностики, профилактики и лечения. Следует надеяться, что будущие исследования по проблеме КТ химиотерапии могут не только расширить границы толерантности организма к специальным методам лечения, но и повысить их эффективность без развития серьёзных побочных эффектов.

Итак, представленный обзор литературы дает основание полагать, что проблема повреждения сердца антрациклинами является крайне актуальной для современной медицины. На сегодняшний день описано большое количество возможных теорий патогенеза, различных способов диагностики и профилактики этой патологии. Однако широкий диапазон патологических изменений, вызываемых антрациклиновыми антибиотиками на различных уровнях структурной организации сердца, делает изучение этой проблемы весьма сложной задачей и приводит к получению исследователями неоднозначных, а зачастую и вовсе противоречивых результатов. Поэтому по-прежнему отсутствует единое представление о патогенезе КТ этих цитостатиков, что и обуславливает необходимость выполнения настоящего исследования. Так, несмотря на то, что активация ПОЛ считается одним из основных патогенетических механизмов антрациклиновых повреждений сердца, некоторые исследователи не только не отмечали интенсификации свободно-радикальных процессов, но даже регистрировали их угнетение при воздействии цитостатиков. Кроме того, отсутствие данных о закономерностях протекания свободно-радикального окисления и состояния АОС при воздействии антрациклинов в различных кумулятивных дозах, позволяет считать целесообразным исследование этих процессов у больных, получающих цитостатики. Также в литературе отсутствуют данные о

возможных различиях в патогенезе АКМП у пациентов различных возрастных групп, что и может обуславливать различную частоту её встречаемости в разных возрастных группах.

Уточнение некоторых моментов патогенеза КТ антрациклинов при различных кумулятивных дозах этих препаратов позволит выделить ранние доклинические признаки повреждений сердца, обосновать мероприятия по их предупреждению и лечению и определить основные направления дальнейших исследований проблемы.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных больных и дизайн исследования

Работа выполнена на базе Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М. ГОРЬКОГО), обследование больных проводилось в условиях Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, который является клинической базой кафедры внутренних болезней № 3 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО. Исследование было одобрено комиссией по биоэтике ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО (заключение № 36/16-1 от 19.11.2017 г.).

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

На I этапе работы было проведено ретроспективное исследование историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении онкогематологии для взрослых Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака в период с 2010 г. по 2015 г., и получавших антрациклиновые антибиотики (доксорубицин, идарубицин, даунорубицин, митоксантрон) в составе различных схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний. Для исследования была отобрана 131 история болезни пациентов от 18 до 75 лет (средний возраст $48,7 \pm 1,5$ года), среди которых 63 женщины (48,0 %) и 68 мужчин (52,0 %). В структуре отобранных больных 49 человек (37,4 %) страдали неходжкинскими лимфомами, 44 (33,6 %) – лимфогранулематозом, 24 (18,3 %) – острым миелобластным лейкозом, 12 (9,1 %) – острым лимфобластным лейкозом, 2 (1,5 %) – хроническим лимфолейкозом. Всем больным проводилось лечение по схемам полихимиотерапии, включающим в

себя антрациклиновые антибиотики, среди которых: CHOP (n=17), R-CHOP (n=29), CHOEP (n=2), R-CHOEP (n=2), BEACOPP (n=32), ABVD (n=14), «7+3» (n=23), протоколу OLL-2009 (n=12).

На первом этапе ретроспективного исследования больные были разделены на 2 группы в зависимости от возраста: 1-ю составили 77 пациентов возрастом от 18 до 44-х лет (средний возраст $25,6 \pm 3,4$ года), 2-ю – 54 человека в возрасте от 45 до 74-х лет ($56,8 \pm 4,6$ года). Существенных различий по полу, площади поверхности тела и скорости введения антрациклинов между сравниваемыми группами не было (табл. 2.1).

Таблица 2.1 - Характеристика групп пациентов, включенных в исследование ($M \pm \sigma$)

Параметр	1-я группа (n = 77)	2-я группа (n = 54)
Возраст, лет	$25,6 \pm 3,4$	$56,8 \pm 4,6$
Пол (мужской: женский)	35:42	33:21
Площадь поверхности тела, м ²	$1,78 \pm 0,11$	$1,82 \pm 0,09$
Средняя кумулятивная доза антрациклинов, мг/м ²	$495 \pm 67,9$	$438 \pm 56,7$

Примечание. М – среднее, σ – стандартное отклонение.

Далее у отобранных больных оценивалась частота встречаемости антрациклиновой КТ. Критериями развития КТ считали:

- изменения сегмента ST;
- нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала QT по данным стандартной ЭКГ и ее суточного мониторирования;
- снижение ФВЛЖ менее 50 % или более чем на 10 % от исходного значения по данным двухмерной Эхо-КТ.

На втором этапе ретроспективного исследования пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия признаков повреждения миокарда антрациклиновыми антибиотиками. Затем было изучено влияние потенциальных факторов риска, отобранных по данным обзора литературы (кумулятивная доза препарата выше 240 мг/м² в

пересчете на доксорубицин, женский пол, возрастная категория, сопутствующее применение других КТ-препаратов или медиастинальной лучевой терапии, исходная сопутствующая кардиальная патология, отсутствие медикаментозной кардиопротекции) на частоту развития антрациклиновой КТ.

В качестве II этапа нашей работы было проведено проспективное исследование с участием 183 пациентов (89 мужчин и 94 женщины), отделения онкогематологии для взрослых ИНВХ им. В.К. Гусака, которым было показано проведение курсов полихимиотерапии, включавших в себя антрациклиновые антибиотики (даунорубицин, доксорубицин, идарубицин, митоксантрон) по поводу различных онкогематологических заболеваний. Среди них 53 пациента страдало острым миелобластным лейкозом (30,0 %), 14 – острым лимфобластным лейкозом (7,7 %), 32 – лимфогранулематозом (17,5 %), 82 – неходжкинскими лимфомами (44,8 %). Условиями включения в исследование были: возраст от 18 до 74 лет, установленный диагноз онкогематологического заболевания (острый миелоидный или лимфобластный лейкоз, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы), по поводу которого планировалось проведение антрациклин-содержащих курсов химиотерапии, а также согласие на участие в исследовании. Не включали в исследование пациентов, имевших в анамнезе врожденные и приобретенные пороки сердца, стенокардию напряжения, перенесенный инфаркт миокарда, дилатационную, гипертрофическую и рестриктивную кардиомиопатию, гипертоническую болезнь, СН, эндокринную патологию, алкогольную и/или наркотическую зависимость, ВИЧ-инфекцию, а также ожидаемую продолжительность жизни менее 6 месяцев, с учетом прогноза по основному заболеванию.

По различным причинам 28 пациентов, что составило 15,3 % от общего количества, были исключены из исследования. Причины исключения представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Причины исключения пациентов из исследования

Причины исключения	Частота	
	Абс.	Р(%)
ВИЧ-инфекция	2	7,2
Смерть	5	17,8
Тиреотоксикоз	2	7,2
Гипотиреоз	2	7,2
Прогрессия основного заболевания	13	46,4
Отказ от участия в исследовании	4	14,2
Всего	28	100,0

Среди оставшихся пациентов, соответствовавших критериям включения, (155 человек) – 48 пациентов (31,0%) страдало острым миелобластным лейкозом, 14 – острым лимфобластным лейкозом (9,0%), 19 – лимфогранулематозом (12,0 %), 74 – неходжкинскими лимфомами (48,0 \%).

Далее больные были разделены на 2 группы в зависимости от возраста – 1-ю группу составили 67 пациентов в возрасте от 21 до 44-х лет, 2-ю – 88 пациентов в возрасте от 45 до 74-х лет. Распределение лиц на возрастные группы было основано на классификации возрастов, принятой Всемирной организации здравоохранения в 2000 г. [36], согласно которой люди от 18 до 44-х лет отнесены к лицам молодого возраста, от 45 до 59 и от 60 до 74 – среднего и пожилого соответственно.

Существенных различий по полу, площади поверхности тела и кумулятивной дозе антрациклинов между сравниваемыми группами не было ($p > 0,05$). Основные характеристики обследованных лиц представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Характеристика групп пациентов, включенных в исследование Ме [Q1; Q3]

Параметр	Группа 1 18-44 года (n = 67)	Группа 2 45-74 года (n = 88)	p
Возраст, лет	34,0 [26,0; 39,0]	60,5 [52,5; 67,0]	<0,0001
Мужской пол, n (%)	33 (49,2%)	50 (56,8%)	0,37
Площадь поверхности тела, м ²	1,86 [1,80; 1,96]	1,89 [1,82; 1,95]	0,61
Средняя кумулятивная доза антрациклинов, мг/м ²	409 [321,8; 477]	419 [338; 481]	0,61

Далее пациентам проводилось исследование состояния АОС и ПОЛ, определение уровней кардиальных биомаркеров (тропонин I, NT-proBNP), ВСР, а также оценивались основные структурно-функциональные параметры сердца. Все обследования выполнялись дважды – до начала антрациклин-содержащих курсов химиотерапии и после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину.

III этап нашего исследования начинался после достижения пациентами кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину. Больные каждой из групп, разделенные на предыдущем этапе в зависимости от принадлежности к возрастной категории (18-44 лет, 45-74 лет) были рандомно методом простых чисел поделены на две подгруппы – 1a и 1b, 2a и 2b. Пациентам подгруппы 1a с целью профилактики АКМП был назначен бисопролол в дозе 2,5 мг с последующим титрованием до максимально переносимой, подгруппы 2a – ЭМГПС внутрь по 250 мг три раза в сутки курсами в течение 2-х месяцев с последующим 2-х месячным перерывом; пациентам из подгрупп 1b и 2b профилактика назначена не была. Больные находились под динамическим наблюдением. Каждые 6 месяцев после окончания антрациклин-содержащей химиотерапии проводился сбор жалоб, объективный осмотр, выполнялась

трансторакальная Эхо-КГ с последующей оценкой основных структурно-функциональных параметров сердца.

2.2 Лабораторные методы исследования

Включенным в исследование пациентам исходно – до начала терапии, а затем после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубицину определяли концентрацию первичных – МДА и вторичных – ДК продуктов ПОЛ, оценивали состояние ферментативного (SOD, каталаза) и неферментативного – (GSH и TRA) звеньев АОС, оценивали лабораторные маркеры дисфункции миокарда (NT-proBNP, тропонин I).

Для количественного определения конъюгированных двойных связей (ДК) использовали их свойство поглощения монохроматического светового потока в ультрафиолетовой области спектра с распределением регистрации липидного экстракта крови в гептановой и изопропанольной фракциях. При экстракции липидов плазмы крови применялся метод Folch [119] в модификации Гаврилова В.Б. и Мишкорудной М.И. [4].

Концентрацию МДА определяли по интенсивности окраски триметилового комплекса, который образуется в кислой среде при реагировании МДА с тиобарбитуровой кислотой и имеет максимум поглощения света при 532 нм [27].

Об активности системы антиоксидантной защиты судили по значению TAS, уровню GSH, активности SOD и каталазы в сыворотке крови. Активность SOD оценивали методом, основанным на её способности тормозить аутоокисление адреналина в щелочной среде [23], каталазы – определяя скорость утилизации перекиси водорода в реакционной смеси, в которую вносили сыворотку крови, содержащую фермент. Уровень GSH определяли по изменению оптической плотности по методике G.L. Ellman [111]. Определение TAS проводили с использованием тест-системы Total antioxidant status (TAS) (Randox Laboratory Limited, Великобритания) в ммоль/л, на основании изменения окрашивания радикала катиона ABTS с

детекцией при 600 нм [146]. Исследования проводились спектрофотометрическим методом с использованием биохимического анализатора Chem Well 2910 (USA).

Концентрации тропонина I и NT-proBNP также оценивали на анализаторе Chem Well 2910 (USA) иммуноферментным методом с использованием соответствующих наборов реагентов производства Вектор-Бест (Российская Федерация).

Все вышеперечисленные исследования проводились дважды – до начала антрациклин-содержащей химиотерапии и после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксрубицину.

2.3 Инструментальные методы исследования

Стандартную ЭКГ регистрировали на аппарате «Schiller, Швейцария» в состоянии покоя в 12 отведениях со скоростью 50 мм / сек и амплитудой 10 мм / мВ.

Для исследования ВСР использовали суточное мониторирование электрокардиограммы при помощи комплекса «Кардиотехника 04» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург) согласно национальным российским рекомендациям по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [20]. Анализировалась средняя частота сердечных сокращений (ЧСС), а также временные и спектральные параметры ВСР: частота последовательных интервалов RR, разница между которыми превышала 50 мс (pNN50), стандартные отклонения среднего значения интервалов RR (SDNN) и разницы последовательных интервалов RR (r-MSSD), общая мощность спектра (TP), мощность колебаний очень низкой (VLF), низкой (LF) и высокой (HF) частот; их нормализованные характеристики (LFn, HFn) и соотношение LF/HF.

Оценку ВСР проводили два раза – до начала антрациклин-содержащей химиотерапии и после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксрубицину.

Трансторакальную Эхо-КГ проводили в В и М режимах с применением импульсного и тканевого импульсного доплера [169, 170] на аппарате «Aplio MX SSA-780 A» (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония) с помощью датчика 2,5 МГц с углом секторальной развертки 75°. Исследование выполнялось после небольшого отдыха (не менее 15-20 минут), при спокойном дыхании, в положении больного лежа на спине или на левом боку. Проводили исследования в левой парастернальной позиции по длинной и короткой осям, а также в апикальной четырех- и двухкамерной позициях. Эхокардиографические измерения выполнялись в течение трех кардиальных циклов. Для последующего анализа использовались средние значения соответствующих показателей.

Для оценки систолической функции рассчитывали ФВЛЖ путем определения его объемных характеристик биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона) в В режиме при удовлетворительной визуализации более 80 % эндокарда. В остальных случаях применяли метод «площадь-длина». Конечно-систолический (КСО) и КДО, а также соответствующие его размеры индексировали к площади поверхности тела (ППТ), рассчитанной по формуле Гехана и Джорджа. Диастолическую функцию оценивали по комплексу показателей. При исследовании трансмитрального кровотока оценивали показатели его максимальной ранней диастолической (Е), ранней систолической (А) скорости, определенные во время выполнения пробы Вальсальвы, их отношение (Е/А), также время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) и время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT). При использовании тканевой импульсной доплерографии определяли скорость движения перегородочной (Е's), латеральной (Е'l) части фиброзного кольца в раннюю диастолу, рассчитывали его среднюю скорость (Е') и отношение Е к Е' (Е/Е').

В В-режиме производили расчет объема левого предсердия, стандартизированного на площадь поверхности тела (ИОЛП), по формуле:

$$\text{ИОЛП} = (0,85 \times A1 \times A2) / (L \times \text{ППТ}) \text{ мл/м} \times \text{м, где} \quad (2.1)$$

$A1$ и $A2$ – площадь левого предсердия из апикального доступа в двухкамерной и четырехкамерной проекциях соответственно; L – длина левого предсердия.

Оценку массы миокарда ЛЖ проводили с помощью расчета отношения данного показателя к площади поверхности тела (ИММЛЖ) по формуле:

$$\text{ИММЛЖ} = \frac{0,8 \times (1,04 \times (\text{КДР} + \text{Тзс} + \text{Тмжп})^3 - \text{КДР}^3) + 0,6}{\text{ППТ}} \text{ г/м}^2, \text{ где} \quad (2.2)$$

КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ; Тзс и Тмжп – толщина задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки; 0,8 и 0,6 – поправочные коэффициенты; 1,04 – плотность миокарда.

Эхо-КГ исследование выполнялось четыре раза: до начала химиотерапии, после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубицину и затем через 6 и 12 месяцев после окончания химиотерапии.

2.4 Статистические методы исследования

Обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения MedCalc v19.3 (MedCalc Software Ltd, Бельгия) с применением стандартных методов медицинской статистики [19]. 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 распределения, а при распределении, отличном от нормального, – 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 (независимых) выборок использовался двухвыборочный t-критерий Стьюдента, связанных

выборок — 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. В случае связанных совокупностей с номинальными переменными для определения наличия связи применяли тест Мак-Немара. 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. С данной целью использовали поочередное введение переменных. При $p < 0,05$ — вводили их в анализ, при $p > 0,1$ — исключали. Все критерии, использованные в регрессионном анализе, были выбраны с учетом

имеющихся литературных данных об их ассоциации с развитием АКМП, а также, основывались на статистически достоверных результатах, полученных в нашем исследовании. По итогу проведенного анализа путем подбора было построено 76 моделей логистической регрессии и определены независимые предикторы вероятности развития АКМП.

Далее была построена модель множественной логистической регрессии с бинарным исходом, основанная на уравнении:

$$\text{Вероятность исхода} = 1/(1+e^{-z}) \quad (2.3)$$

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

$z = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3$ и т.д., где b_0 – константа модели, b_1, b_2, b_3 – коэффициенты переменных, X_1, X_2, X_3 – значения переменных.

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% CI и значение $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И НЕЗАВИСИМЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ, ПОЛУЧАВШИХ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Согласно данным литературы к основным факторам риска развития антрациклиновой КТ относят кумулятивную дозу препарата выше 550 мг/м² в пересчете на доксорубицин, женский пол, возраст старше 65 или младше 18 лет, сопутствующее применение других кардиотоксичных препаратов или медиастинальной лучевой терапии, исходное наличие кардиальной патологии (ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки, кардиомиопатии и т. д.) [13, 15, 108, 160]. Следует отметить, что вопрос о факторах риска развития КТ, в частности о кумулятивной дозе антрациклинов, при которой развиваются ее проявления, по-прежнему является спорным. Согласно результатам большинства исследований, частота возникновения КТ резко возрастает после достижения кумулятивной дозы антрациклинов, равной 550 мг/м². Однако, согласно последним рекомендациям рабочей группы по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности ESC, у пациентов, получивших суммарную дозу 240 мг/м², уже подразумевается наличие субклинических проявлений КТ, в связи с чем они относятся к группе высокого риска, должны подвергаться тщательному кардиальному мониторингу и проходить профилактическое лечение [114, 117]. Исходя из вышесказанного, выявление факторов риска, изучение патогенеза, разработка методов профилактики и ранней диагностики антрациклиновой КТ являются важнейшими научными и практическими задачами.

По результатам I этапа проведенного нами ретроспективного исследования признаки КТ были обнаружены у 22 пациентов молодого возраста (38,2 %; 95 % CI 25,6–51,6 %) и у 7 больных старшей возрастной категории (14,3 %; 95 % CI 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 исходной сопутствующей кардиоваскулярной патологии.

На II этапе исследования все больные были повторно разделены на 2 группы в зависимости от наличия либо отсутствия у них признаков КТ. Было изучено влияние потенциальных факторов риска (кумулятивная доза препарата выше 240 мг/м^2 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. Для выявления такой связи был проведен однофакторный регрессионный анализ (см. табл. 3.1).

Таблица 3.1 – Взаимосвязь кардиотоксичности с клинικο-демографическими показателями пациентов по результатам однофакторного регрессионного анализа

Фактор	OR	CI, %	p
Кумулятивная доза препарата выше 240 мг/м^2 в пересчете на доксорубицин	5,17	1,38 – 27,55	0,04
Женский пол	0,54	0,24–1,84	0,06
Возраст младше 50 лет	2,69	1,05 – 6,84	0,03
Сопутствующее применение других КТ препаратов или медиастинальной лучевой терапии	0,76	0,33–1,50	0,49
Исходное наличие сопутствующей кардиальной патологии	0,82	0,56–1,14	0,88
Отсутствие медикаментозной кардиопротекции	23,38	6,49 – 84,14	0,01

По результатам проведенного анализа оказалось, что в группе пациентов с признаками КТ значимыми факторами риск развития повреждения миокарда оказались: возраст младше 50 лет, кумулятивная доза антрациклинов более

240 мг/м² в пересчете на доксорубицин и отсутствие профилактической кардиопротективной терапии.

Для определения независимых факторов риска развития КТ был использован многофакторный регрессионный анализ (см. табл. 3.2), по результатам которого независимыми факторами риска развития повреждения миокарда стали кумулятивная доза антрациклинов более 240 мг/м² и отсутствие профилактической кардиопротективной терапии.

Таблица 3. 2 - Взаимосвязь кардиотоксичности с клинико-демографическими показателями пациентов по результатам многофакторного регрессионного анализа

Фактор	OR	CI, %	P
Кумулятивная доза препарата выше 240 мг/м ² в пересчете на доксорубицин	6,17	1,32 – 28,71	0,01
Возраст младше 50 лет	0,82	0,42–1,63	0,31
Отсутствие медикаментозной кардиопротекции	2,82	1,09 – 7,28	0,03

Таким образом, данный фрагмент исследования позволил сделать следующие выводы:

1. Более высокая частота развития КТ наблюдалась среди пациентов молодого возраста, что обусловлено значительно более редким назначением препаратов, оказывающих защитное действие на миокард.

2. Независимыми факторами риска развития повреждения миокарда являются кумулятивная доза антрациклинов более 240 мг/м² и отсутствие медикаментозной кардиопротекции.

ГЛАВА 4

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Интенсивные клинико-биохимические исследования последнего десятилетия, широко отраженные в мировой литературе, позволили выявить один из компонентов патогенеза кардиотоксического действия антрациклинов – активацию процессов перекисного окисления липидов [22, 124, 145]. В последние годы активно изучаются реакции ПОЛ в контексте КТ антрациклинов. Предполагается, что продукты ПОЛ, вырабатываемые при метаболической активации этих цитостатиков, оказывают токсическое воздействие на мембранные структуры кардиомиоцитов. Дисбаланс между активными формами кислорода и активностью АОС приводит к развитию окислительного стресса [145]. Низкие уровни свободных радикалов являются необходимыми для протекания процессов нормальной сигнальной трансдукции, однако высокие их уровни сопряжены с развитием множества патологических процессов в клетках [37].

На сегодняшний день проведен ряд исследований, свидетельствующих в пользу снижения антиоксидантной защиты у лиц пожилого возраста, что ведет к повышенному накоплению продуктов ПОЛ в клетках [22]. Также достоверно доказано, что достижение кумулятивной дозы доксорубицина 550 мг/м^2 и более приводит к повышению уровня продуктов ПОЛ и, как следствие, развитию оксидативного стресса [56, 114]. И, поскольку, в литературе отсутствуют данные о закономерностях протекания свободно-радикальных процессов и состоянии АОС при воздействии различных кумулятивных доз этих цитостатиков, а также о возможных различиях в патогенезе АКМП у пациентов различных возрастных групп, проведено исследование с целью изучения состояния ПОЛ и АОС у больных различных возрастных групп, получающих антрациклиновые антибиотики.

4.1 Особенности изменения состояния ПОЛ у пациентов различных возрастных групп при воздействии антрациклинов

Исследование проводили в двух группах пациентов: в 1-ю вошли 67 больных в возрасте от 21 до 44-х лет, во 2-ю – 88 пациентов в возрасте от 45 до 74-х лет.

Исходно, между пациентами различных возрастных групп до проведения химиотерапии были выявлены статистически значимые различия в состоянии системы ПОЛ (табл. 4.1). 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). Статистически значимых различий в концентрации вторичного продукта ПОЛ – МДА между двумя группами до лечения выявлено не было ($p=0,072$).

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 (табл. 4.1).

Таблица 4.1 – Показатели перекисного окисления липидов у пациентов, получающих терапию антрациклинами Me [Q1; Q3]

Параметры		18-44 лет (n=67)	45-74 лет (n=88)	P
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	до лечения	1,27 [0,89; 1,55]	1,14 [0,75; 1,47]	0,0721
	после лечения	1,81 [1,46; 2,14] *	1,53 [1,27; 1,81] *	0,0001
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	до лечения	5,91 [5,41; 7,04]	6,58 [5,82; 7,31]	0,0299
	после лечения	7,61 [6,63; 9,32] *	8,41 [7,12; 9,52] *	0,1096

Примечание. * – $p<0,001$ в сравнении с показателем до лечения.

4.2 Особенности изменения состояния АОС у пациентов различных возрастных групп при воздействии антрациклинов

Показатели активности АОС достоверно отличались в двух группах, причем статистически значимые отличия выявлены как в ферментативном, так и в неферментативном звеньях АОС (см. табл.4.2).

Таблица 4.2 – Показатели системы антиоксидантной защиты у пациентов, получающих терапию антрациклинами Me [Q1; Q3]

Параметры		18-44 лет (n=67)	45-74 лет (n=88)	P
Активность каталазы, мккат/л	до лечения	108,89 [83,99; 125,39]	87,52 [70,18; 101,98]	0,0003
	после лечения	127,26 [111,32; 141,64] *	80,32 [61,29; 97,87]	<0,0001
Активность супероксиддисмутаза, Ед/мл	до лечения	230,67 [200,73; 255,35]	174,65 [154,75; 203,88]	0,0025
	после лечения	270,41 [233,44; 213,48]*	171,77 [148,31; 195,08]	<0,0001
Восстановленный глутатион, мкмоль/л	до лечения	1073,77 [814,87; 1278,77]	985,91 [806,47; 1173,44]	0,0015
	после лечения	1282,11 [955,97; 1608,57]*	1094,17 [865,03; 1305,13]	<0,0001

Примечание. * – $p < 0,001$ в сравнении с показателем до лечения.

Активность каталазы и SOD в группе молодых пациентов была достоверно ($p=0,003$) выше на 20,43 мкКат/л (95% CI: 12,33-28,77) и 49,5 Ед/мл (95% CI: 39,11-60,56) ($p < 0,0001$) соответственно. Уровень GSH также был исходно достоверно ($p < 0,0001$) выше на 160,1 мкмоль/л (95% CI: 671,9-1146,5) в группе молодых пациентов.

При повторном исследовании состояния АОС было выявлено повышение ($p < 0,0001$) 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 (см. табл. 4.2). 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] и 2,65 [2,22; 3,15] соответственно (рис. 4.1).

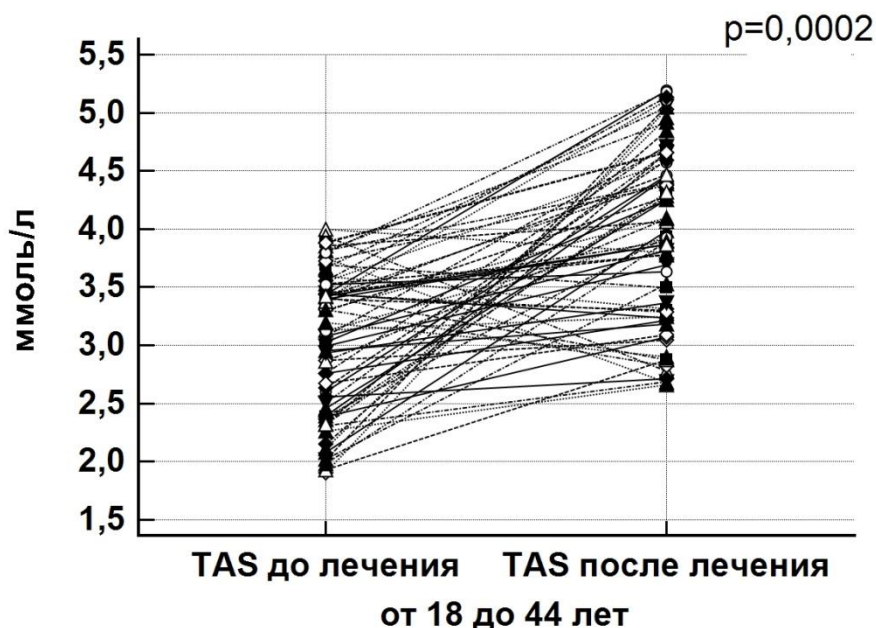


Рисунок 4.1 – Динамика показателей общей антиоксидантной активности плазмы у пациентов молодого возраста, получающих терапию антрациклинами.

Примечание. TAS – общая антиоксидантная активность плазмы.

При повторном исследовании после химиотерапии произошло статистически значимое ($p<0,0001$) повышение уровня TAS в группе молодых пациентов 3,93 [3,29; 4,59] против 3,13 [2,47; 3,51] на 0,89 ммоль/л (95% CI: 0,65-1,15) (рис. 4.2). Напротив, в группе пациентов пожилого возраста достоверных изменений уровня TAS на фоне терапии не обнаружено ($p>0,05$).

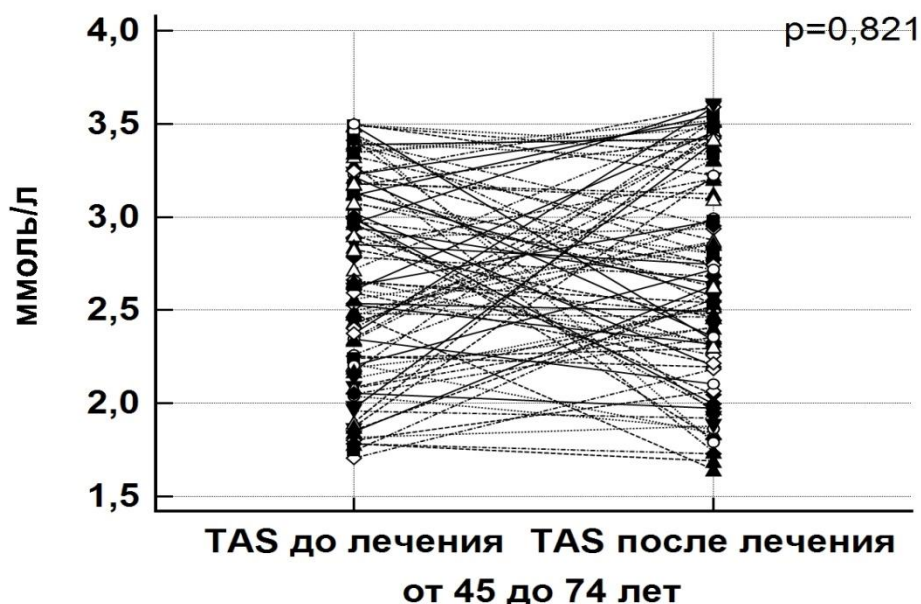


Рисунок 4.2 – Динамика показателей общей антиоксидантной активности плазмы (TAS) у пациентов пожилого возраста, получающих терапию антрациклинами.

Примечания. TAS – общая антиоксидантная активность плазмы.

Результаты выполненного нами исследования показали, что у всех пациентов под влиянием антрациклиновых антибиотиков происходит активация ПОЛ. При этом, необходимо отметить, что, 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. Полученные нами результаты подтверждаются данными проведенных ранее исследований [145, 147].

Анализ состояния АОС позволяет сделать вывод о ее выраженной активации у пациентов молодого возраста, и об истощении у пожилых лиц.

Таким образом, у пациентов молодого возраста, получивших антрациклиновые антибиотики, наряду с достоверной активацией процессов ПОЛ, отмечено увеличение концентрации антиоксидантов в крови, что может частично компенсировать поражающее действие свободных радикалов на миокард [147]. Кроме того, менее выраженная активность ПОЛ на этапе

образования первичных продуктов у этой категории больных по сравнению с показателями 2-й группы свидетельствует о сохраненной функции внутриклеточных компонентов АОС и их способности в определенной мере противодействовать высокой активизации процессов ПОЛ внутри клеток [148].

Исходя из полученных данных, можно предположить, что у пациентов пожилого возраста возникает несоответствие между резервными возможностями АОС и выраженностью ПОЛ, в результате чего АОС не в состоянии самостоятельно контролировать свободно-радикальные процессы и поддерживать их на физиологически оптимальном уровне [175].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что под влиянием антрациклинов происходит активация процессов ПОЛ. Причем у пациентов молодого возраста имеет место также повышение активности АОС, у лиц же пожилого возраста наступает истощение АОС, сопровождающееся еще большим увеличением образования свободных радикалов, в том числе и внутри клеток. Нельзя исключить, что такой характер протекания процессов ПОЛ в кардиомиоцитах при антрациклиновых повреждениях сердца может обуславливать различную тяжесть поражения клеток и степень нарушения их функций у пациентов различных возрастных категорий [49]. При этом возможно не только прямое токсическое влияние продуктов ПОЛ на сердечную мышцу, но и опосредованное – вследствие нарушения функции эндотелия сосудов, приводящее к ишемическому повреждению миокарда [147, 149]. Следовательно, активация ПОЛ является существенным компонентом патогенеза кардиотоксического действия антрациклинов.

Таким образом, данный фрагмент исследования позволил сделать следующие выводы:

1. 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.

2. У пациентов молодого возраста на фоне терапии антрациклинами происходит активация как ферментативного, так и неферментативного звеньев АОС. В группе пожилых пациентов активации АОС не происходит.

ГЛАВА 5

ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА И БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТРАЦИКЛИНЫ

5.1 Особенности вариабельности сердечного ритма у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклинами

Одним из возможных патогенетических механизмов токсического воздействия антрациклиновых антибиотиков на сердце считают дисфункцию симпатoadреналовой системы [121]. Как известно, реакция ССС и ее нейрогуморальной регуляции на внешние стрессовые воздействия в значительной степени зависят от активности симпатического и парасимпатического звеньев ВНС, а также их взаимодействия между собой [168]. В условиях, когда в исходном состоянии преобладает симпатическая активность, в ответ на внешнее воздействие наблюдается более выраженная реакция со стороны симпатoadреналовой и, как следствие, ССС [125]. Напротив, когда преобладает парасимпатическая активность, при одной и той же интенсивности воздействия сдвиги со стороны указанных систем значительно меньше выражены. Особенно отчетливо такая зависимость проявляется у людей старшего возраста [168]. Одним из наиболее точных и простых методов оценки состояния ВНС 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 также могут проявляться совершенно по-разному.

Исследование проводили в двух группах пациентов: в 1-ю вошли 67 больных в возрасте от 21 до 44-х лет, во 2-ю – 88 пациентов в возрасте от 45 до 74-х лет.

Исходно, в процессе суточного мониторирования ЭКГ у пациентов различных возрастных групп до проведения химиотерапии были выявлены статистически значимые различия между средней ЧСС и всеми показателями ВСП (табл. 5.1).

Таблица 5.1 – Показатели ЧСС и ВСП 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
HF _n , отн. ед.	26 [23; 31]	19 [14; 24] *	22 [16; 26] ^	21 [16; 27] ^λ

Примечания:

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

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 ниже, чем в группе молодых пациентов ($p < 0,0001$). Так, значение rMSSD во второй группе было достоверно ($p < 0,0001$) ниже на 15 мс (95% CI: 12-18), рNN50 – на 12,9% (95% CI: 10,9-14,7), SDNN – на 31 мс (95% CI: 23-39). Возрастные особенности спектральных показателей ВСП 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) ($p < 0,0001$), высокой частоты – на 166 мс² (95% CI: 137-197) ($p < 0,005$). Как следствие, общая мощность спектра в группе пациентов старшего возраста была также достоверно ($p < 0,0001$) ниже на 1321 мс² (95% CI: 1106-1531).

При повторном мониторинговании после проведения химиотерапии у молодых пациентов было выявлено достоверное ($p < 0,0001$) увеличение средней ЧСС на 5,3 уд./мин (95% CI: 4,3-6,2) 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 ВСП – показатель SDNN уменьшился на 42 мс (95% CI: 35-51), rMSSD – на 10 мс (95% CI: 8-12), рNN50 – на 8,8% (95% CI: 7,2-10,5). При оценке спектральных показателей, VLF достоверно ($p < 0,0001$) снизилась на 450 мс² (95% CI: 350-546), HF снизилась ($p < 0,0001$) на 81 мс² (95% CI: 69-95), TP значимо ($p = 0,0001$) снизилась на 271 мс² (95% CI: 151-400). Показатель LF, отражающий активность симпатического отдела ВНС, в группе молодых пациентов на фоне проведенной терапии достоверно ($p < 0,0001$) повысился на 76 мс² (95% CI: 49-100). При расчете нормированных единиц в группе пациентов молодого возраста, LFn достоверно ($p < 0,0001$) увеличилась на 10 отн. ед. (95% CI: 8-13), а HFn снизилась ($p < 0,0001$) на 156 отн. ед. (95% CI: 124-188) в сравнении с данными до лечения (табл. 5.1).

Соответственно в 1-й группе отмечено достоверное ($p < 0,0001$) увеличение отношения LF/HF (2,8 [2,1; 3,5] – исходно, 4,2 [3,1; 8,9] – после лечения) (рис. 5.1).

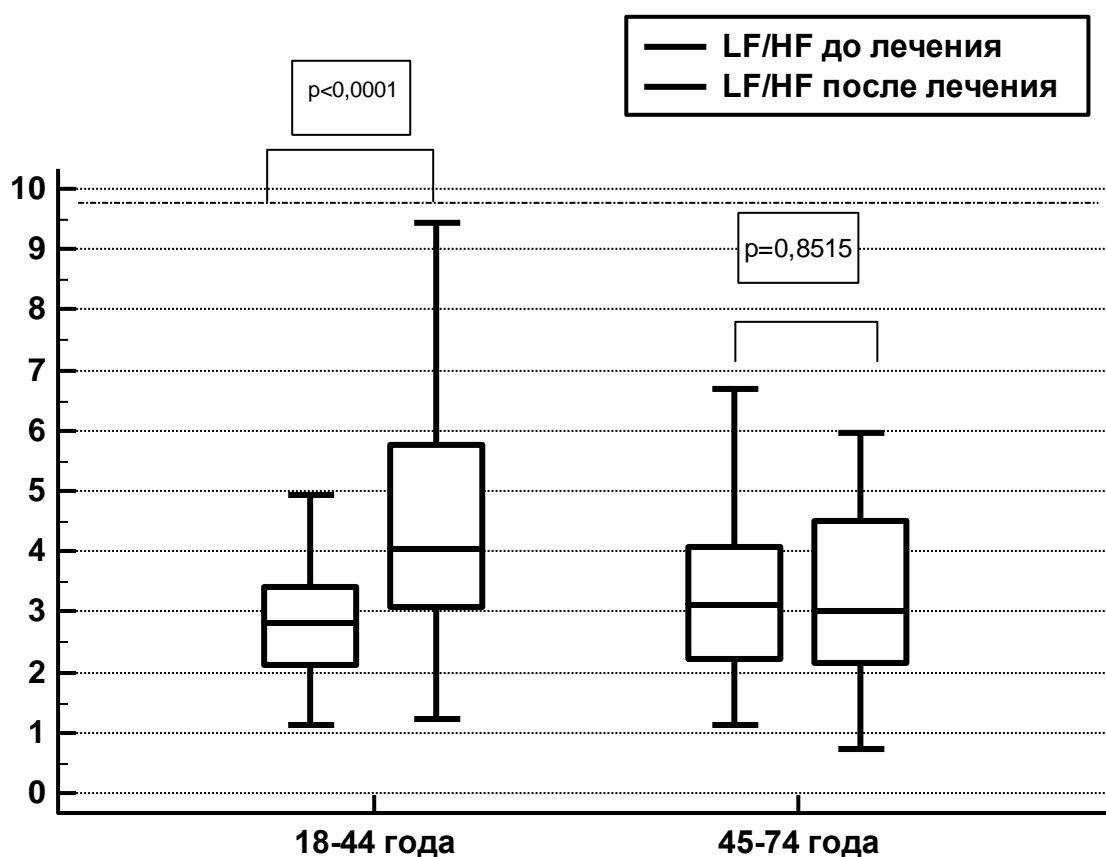


Рисунок 5.1 – Диаграмма сравнения значений LF/HF в разных возрастных группах до и после терапии антрациклинами (Me [Q1; Q3])

Во второй группе отношение LF/HF на фоне терапии достоверно не изменилось (3,5 [2,2; 5,6] против 3,4 [2,9; 3,8] исходно) ($p = 0,9$). У пациентов старшей возрастной группы в сравнении с данными исходного суточного мониторингирования 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.

5.2 Морфо-функциональные особенности сердца у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклинами

Большинство исследований, посвященных диагностике КТ антрациклиновых антибиотиков, основаны на оценке систолической функции ЛЖ, в частности, ФВЛЖ [133, 137, 142]. 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 нашего 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 КСО, КДО, КСР, КДР по данным проведенной Эхо-КГ выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 5.2). В том числе рассчитанные показатели индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и ИОЛП также были сравнимы между группами ($p > 0,05$).

Таблица 5.2 – Показатели структурных параметров сердца по данным Эхо-КГ у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклинами Me [Q1; Q3]

Параметры		18-44 лет (n=67)	45-74 лет (n=88)	P
КДО/ППТ мл/м ²	до лечения	59,71 [50,11; 67,67]	56,88 [49,44; 64,26]	0,08
	после лечения	59,07 [50,32; 67,09]	57,89 [50,46; 63,01]	0,19
КСО/ППТ, мл/м ²	до лечения	21,28 [18,51; 25,13]	20,86 [19,42; 23,08]	0,94
	после лечения	19,84 [16,81; 26,61]	20,37 [18,13; 24,88]	0,57
КДР, см	до лечения	4,78 [4,51; 4,99]	4,82 [4,62; 5,06]	0,23
	после лечения	4,74 [4,44; 5,03]	4,87 [4,49; 5,09]	0,29

Продолжение табл. 5.2

КСР, см	до лечения	3,24 [2,96; 3,62]	3,34 [3,12; 3,59]	0,51
	после лечения	3,28 [3,04; 3,63]	3,37 [3,11; 3,69]	0,24
ИММЛЖ, г/м ²	до лечения	72,98 [66,86; 83,01]	75,98 [68,74; 83,17]	0,42
	после лечения	74,88 [67,29; 81,96]	75,31 [68,86; 83,46]	0,79
ИОЛП, мл/м ²	до лечения	21,56 [17,89; 23,94]	21,89 [18,63; 25,89]	0,51
	после лечения	21,69 [17,93; 24,61]	21,86 [18,57; 26,13]	0,55
ФВЛЖ, %	до лечения	64,71 [60,45; 67,38]	62,41 [58,32; 66,18]	0,06
	после лечения	63,57 [60,41; 68,36]	62,39 [58,65; 66,89]	0,21

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 отмечено не было ($p > 0,05$) (см. табл. 5.2). Также, необходимо отметить, что, в обеих группах ни в одном из случаев не отмечалось снижение ФВЛЖ 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 доксорубицина 250 мг/м² были выявлены статистически значимые различия у пациентов разных возрастных групп ($p < 0,0001$) (см. табл. 5.3).

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) ($p < 0,0001$). Соответственно, отношения 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 ($p < 0,0001$).

Таблица 5.3 – Основные показатели диастолической функции по данным Эхо-КГ у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклинами Me [Q1; Q3]

Параметры		18-44 лет (n=67)	45-74 лет (n=88)	P
E, см/с	до лечения	91,1 [78,36; 108,11]	74,12 [62,11; 89,33]	< 0,0001
	после лечения	90,22 [77,14; 108,02]	75,12 [62,11; 88,14]	< 0,0001
A, см/с	до лечения	0,74 [0,56; 0,93]	0,75 [0,58; 1,01]	0,52
	после лечения	0,73 [0,56; 0,95]	0,78 [0,68; 0,94]	0,37
E/A, усл. ед.	до лечения	1,24 [0,99; 1,51]	0,96 [0,78; 1,19]	< 0,0001
	после лечения	1,25 [1,00; 1,56]	0,96 [0,79; 1,18]	< 0,0001
E' см/с	до лечения	15,45 [12,36; 18,55]	8,51 [6,67; 9,89]	< 0,0001
	после лечения	15,32 [12,19; 18,67]	8,56 [6,71; 9,59]	< 0,0001
E/E' усл. ед.	до лечения	5,97 [4,67; 7,57]	8,83 [6,93; 11,09]	< 0,0001
	после лечения	5,85 [4,47; 7,52]	8,93 [7,28; 11,45]	< 0,0001
IVRT, мс	до лечения	109,30 [95,89; 121,27]	102,19 [89,81; 120,81]	0,22
	после лечения	108,31 [92,98; 120,79]	107,23 [98,61; 120,89]	0,48
DT, мс	до лечения	176,78 [162,49; 192,49]	190,32 [168,93; 207,42]	0,12
	после лечения	185,33 [170,26; 199,87]	187,43 [167,03; 205,83]	0,59

По данным тканевой доплерографии пик E' в группе молодых лиц был также достоверно ($p < 0,0001$) 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 ($p < 0,0001$). Как следствие, отношение E/E' 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 ($p < 0,0001$).

В тоже время, при анализе интервальных показателей диастолической функции ЛЖ (IVRT, 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 (табл. 5.3).

5.3 Уровни NT-proBNP и тропонина I у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклинами

Кроме визуализирующих методов исследования для раннего выявления кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии возможно исследование уровня сердечных биомаркеров, которые являются высокочувствительными и широко доступными методами тестирования на предмет повреждения миокарда. Несмотря на то, что теоретически определение уровней тропонина I и NT-proBNP могут быть сопоставлены с данными визуализации сердца для раннего выявления КТ, на сегодняшний день четко не определены сроки лабораторного обследования 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 различных возрастных групп до проведения химиотерапии достоверных различий сывороточных концентраций тропонина I и NT-proBNP выявлено не было ($p>0,05$) (табл. 5.4).

При этом следует отметить, что частота встречаемости уровней тропонина I и NT-proBNP выше референтных пределов при первичном обследовании пациентов составила 32,8% (22 пациента) и 61,1% (41 пациент) случай соответственно в группе пациентов молодого возраста и 36,4% (32 пациента) и 51,3% (45 пациентов) случаев соответственно в группе пациентов

пожилого возраста. Достоверных отличий по частоте встречаемости случаев повышения тропонина I ($p=0,64$) и NT-proBNP ($p=0,21$) выше референтных пределов между сравниваемыми группами не было.

Таблица 5.4 – Уровни NT-proBNP и тропонина I у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклинами Me [Q1; Q3]

Параметры		18-44 лет (n)	45-74 лет (n)	P
Тропонин I, нг/мл	до лечения	0,19 [0,12; 0,13]	0,25 [0,11; 0,36]	0,98
	после лечения	0,36 [0,18; 0,52]*	0,33 [0,17; 0,49]*	0,39
NT-proBNP, пг/мл	до лечения	96,16 [47,91; 109,77]	90,19 [48,46; 121,46]	0,75
	после лечения	144,29 [81,83; 192,59]*	136,72 [93,02; 150,28]*	0,86

Примечание. * – $p<0,005$ в сравнении с показателем до лечения.

При повторном исследовании показателей после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину в обеих группах было выявлено достоверное ($p<0,0001$) увеличение концентраций тропонина I и NT-proBNP. В группе пациентов молодого возраста уровень тропонина I повысился ($p<0,0001$) на 0,13 нг/мл (95% CI: 0,08-0,17), NT-proBNP – на 50,38 пг/мл (95% CI: 31,06-70,08) ($p<0,0001$) (рис. 5.2, рис. 5.3).

В группе пациентов старшего возраста сывороточная концентрация тропонина I достоверно ($p=0,0045$) увеличилась на 0,07 нг/мл (95% CI: 0,02-0,12), NT-proBNP - на 52,01 пг/мл (95% CI: 36,45-67,07) ($p<0,0001$) (рис.5.4 и рис.5.5).

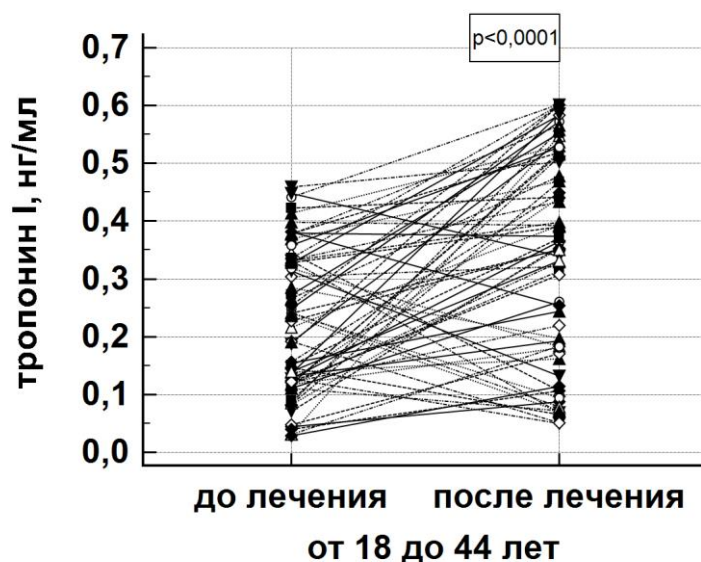


Рисунок 5.2 – Точечно-линейная диаграмма сравнения сывороточных концентраций тропонина I у пациентов молодого возраста до начала лечения и после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м².

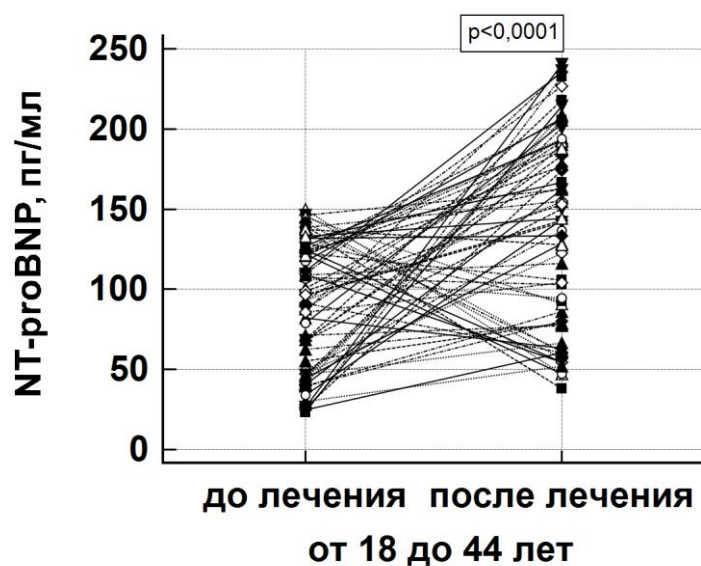


Рисунок 5.3 – Точечно-линейная диаграмма сравнения сывороточных концентраций NT-proBNP у пациентов молодого возраста до начала лечения и после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м².

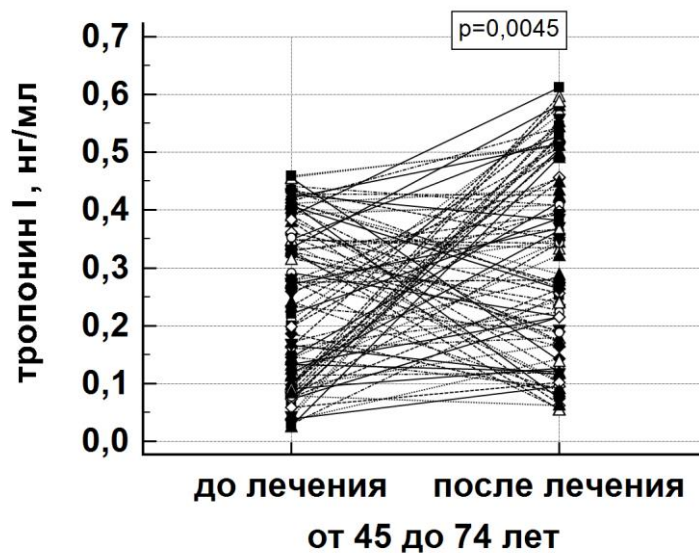


Рисунок 5.4 – Точечно-линейная диаграмма сравнения сывороточных концентраций тропонина I у пациентов пожилого возраста до начала лечения и после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м².

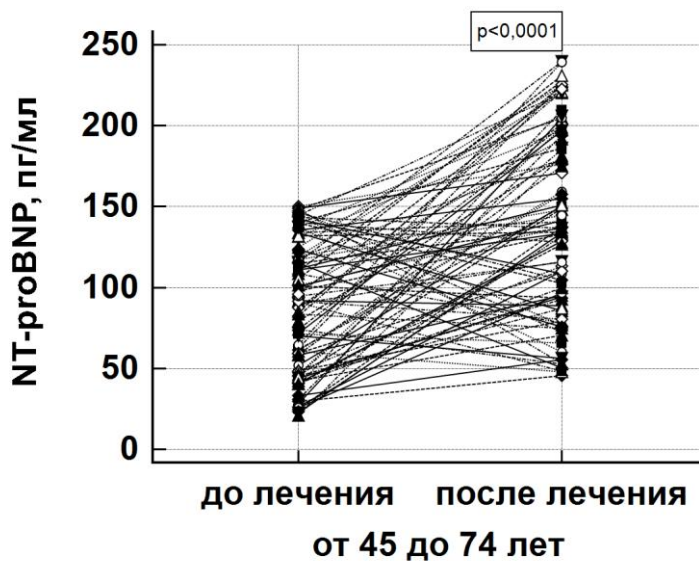


Рисунок 5.5 – Точечно-линейная диаграмма сравнения сывороточных концентраций NT-proBNP у пациентов пожилого возраста до начала лечения и после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м².

Таким образом, данный фрагмент исследования позволил сделать следующие выводы:

1. У пациентов молодого возраста антрациклиновые антибиотики вызывают снижение ВСР, активацию симпатической и угнетение парасимпатической нервной системы.
2. У пациентов пожилого возраста антрациклиновые антибиотики не оказывают влияния на ВСР.
3. За время накопления кумулятивной дозы антрациклиновых антибиотиков 250 мг/м^2 по доксорубицину в выбранной когорте пациентов статистически значимых ($p > 0,05$) изменений структурных показателей и параметров диастолической функции не выявлено.
4. В представленной когорте пациентов случаев развития острой и подострой КТ за время наблюдения выявлено не было.
5. На фоне терапии антрациклиновыми антибиотиками у пациентов обеих групп было выявлено статистически значимое ($p < 0,005$) повышение сывороточных концентраций тропонина I и NT-proBNP.

ГЛАВА 6

ОТСРОЧЕННАЯ ДИНАМИКА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТРАЦИКЛИНЫ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ОПЦИИ И ВОЗРАСТНОЙ КАТЕГОРИИ

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 состоянии ПОЛ и АОС, а также ВСП между пациентами различных возрастных групп, пациенты были рандомно, методом простых чисел поделены на две подгруппы – 1а и 1b, 2а и 2b. Пациентам подгруппы 1а с целью профилактики АКМП был назначен бисопролол в дозе 2,5 мг с последующим титрованием до максимально переносимой, подгруппы 2а – ЭМГПС внутрь по 250 мг три раза в сутки курсами в течение 2-х месяцев с последующим 2-х месячным перерывом; пациентам из подгрупп 1b и 2b профилактика назначена не была. Данные динамики показателей структурных параметров сердца и диастолической функции представлены в таблицах ниже (см. табл.6.1 и табл. 6.2).

Таблица 6.1 – Динамика показателей структурных параметров сердца по данным Эхо-КТ в зависимости от наличия или отсутствия профилактики и возрастной категории Ме [Q1; Q3]

Пара- метры	18-44 лет		45-74 лет		P
	1a группа (n=33)	1b группа (n=34)	2a группа (n=34)	2b группа (n=34)	
До лечения					
КДО/ППТ мл/м²	60,10 [49,40; 68,67]	59,56 [53,25; 65,92]	61,76 [51,73; 65,36]	57,20 [48,80; 61,61]	0,42
КСО/ППТ, мл/м²	21,72 [16,35; 27,03]	19,26 [17,17; 26,23]	20,62 [18,33; 25,26]	20,47 [17,43; 24,72]	0,95

Продолжение табл.6.1

КДР, см	4,71 [4,42; 5,06]	4,75 [4,44; 4,95]	4,82 [4,46; 5,07]	4,93 [4,52; 5,09]	0,33
КСР, см	3,15 [2,85; 3,41]	3,37 [3,14; 3,75]	3,38 [3,11; 3,64]	3,31 [3,09; 3,64]	0,15
ИММЛЖ, г/м ²	68,47 [65,73; 81,56]	73,47 [70,43; 84,11]	72,69 [72,69; 85,67]	72,75 [64,27; 79,61]	0,06
ФВЛЖ, %	64,50 [60,59; 67,38]	64,45 [59,20; 67,42]	61,71 [58,13; 66,38]	63,69 [58,83; 67,43]	0,56
После достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину					
КДО/ППТ мл/м ²	59,21 [50,11; 67,87]	61,19 [51,42; 67,90]	58,74 [52,69; 65,91]	55,44 [48,27; 62,19]	0,31
КСО/ППТ, мл/м ² до лечения	21,56 [18,46; 25,00]	21,59 [18,29; 26,23]	21,76 [18,77; 25,33]	20,12 [17,32; 25,07]	0,61
КДР, см	4,78 [4,51; 4,97]	4,70 [4,47; 4,95]	4,80 [4,49; 5,05]	4,83 [4,63; 5,12]	0,33
КСР, см	3,15 [2,84; 3,39]	3,37 [3,14; 3,75]	3,37 [3,10; 3,64]	3,31 [3,11; 3,63]	0,15
ИММЛЖ, г/м ²	71,50 [65,48; 80,42]	76,29 [69,33; 82,67]	70,14 [70,14; 84,69]	71,62 [64,61; 79,52]	0,09
ФВ ЛЖ, %	63,31 [58,12; 66,82]	65,24 [61,20; 68,62]	62,53 [60,53; 67,69]	61,97 [58,46; 66,87]	0,62
Через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину					
КДО/ППТ мл/м ²	58,09 [51,72; 68,41]	59,23 [52,64; 65,94]	60,51 [50,78; 66,11]	57,45 [49,91; 62,51]	0,72
КСО/ППТ, мл/м ² до лечения	21,28 [16,59; 27,09]	19,27 [16,73; 26,03]	21,14 [18,15; 25,42]	19,97 [17,17; 24,36]	0,91
КДР, см	4,66 [4,32; 4,92]	4,81 [4,52; 5,11]	4,76 [4,42; 5,05]	4,84 [4,58; 5,28]	0,07
КСР, см	3,25 [2,84; 3,44]	3,41 [2,56; 3,81]	3,38 [3,05; 3,96]	3,31 [3,11; 3,63]	0,09
ИММЛЖ, г/м ²	71,28 [64,81; 81,89]	76,65 [67,38; 81,44]	75,14 [71,06; 82,11]	74,85 [67,53; 78,52]	0,14
ФВ ЛЖ, %	62,56 [59,01; 68,81]	64,29 [60,62; 68,70]	64,12 [59,45; 65,92]	62,56 [58,72; 67,87]	0,84

Через 12 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину					
КДО/ППТ мл/м ²	57,21 [51,34; 68,01]	58,16 [51,91; 64,00]	59,43 [49,78; 65,75]	57,35 [50,01; 63,10]	0,86
КСО/ППТ, мл/м ²	21,27 [16,81; 26,94]	19,77 [16,99; 25,89]	21,36 [18,13; 25,02]	17,04 [17,03; 24,67]	0,87
КДР, см	4,48 [4,08; 4,89]	4,81 [4,36; 5,21]	4,82 [4,40; 5,27]	4,45 [4,39; 5,15]	0,17
КСР, см	3,13 [2,51; 3,58]	3,31 [3,08; 3,69]	3,42 [2,93; 3,89]	3,23 [2,97; 3,61]	0,13
ИММЛЖ, г/м ²	71,24 [63,02; 82,01]	75,56 [68,31; 80,48]	74,48 [70,45; 81,79]	73,29 [66,56; 72,98]	0,09
ФВ ЛЖ, %	60,71 [58,20; 66,28]	63,53 [57,74; 69,64]	63,94 [58,04; 65,99]	62,86 [58,68; 62,86]	0,96

Примечания:

1. # – $p < 0,001$ в сравнении с показателем, полученным до лечения;
2. * – $p < 0,01$ в сравнении с показателем, полученным после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину;
3. Δ – $p < 0,005$ в сравнении с показателем, полученным через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину.

Анализ полученных данных показал, что значимых различий ($p > 0,05$) в структурных параметрах сердца, таких как КСО, КДО, КСР, КДР, по данным Эхо-КГ как исходно – до проведения химиотерапии, так и в момент накопления дозы 250 мг/м² по доксорубину и через 6/12 месяцев после окончания терапии антрациклинами в подгруппах не было (см. табл. 6.1). Межгрупповых отличий ни на одном из этапов обследования по данным теста Краскела-Уоллиса также выявлено не было ($p > 0,05$). Рассчитанный показатель ИММЛЖ между подгруппами и в динамике также не отличался ($p > 0,05$).

Показатель ФВЛЖ в динамике за 12 месяцев наблюдения после окончания терапии антрациклинами также достоверно не отличался ни между сравниваемыми подгруппами, ни в динамике ($p > 0,05$). Также, необходимо

отметить, что, в обеих группах не было зафиксировано ни одного случая снижения ФВЛЖ более чем на 10% от исходного значения, либо ниже показателя 50%.

При анализе рассчитанного показателя ИОЛП в динамике в подгруппах 1а, 2а и 2b статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$) (рис. 6.1, 6.3, 6.4).

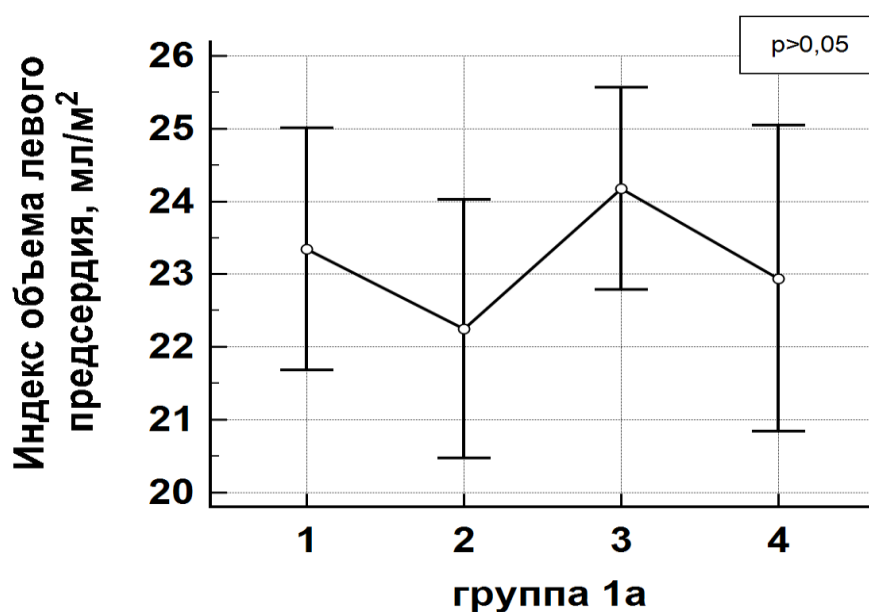


Рисунок 6.1 – Диаграмма сравнения ИОЛП в динамике у молодых пациентов, получающих бисопролол Me [Q1; Q3]

Примечания: 1 – показатель до лечения; 2 – показатель после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину; 3 – показатель через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину; 4 – показатель через 12 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину.

В подгруппе же 1b было выявлено достоверное увеличение показателя ИОЛП через 6 месяцев после окончания лечения на 4,41 мл/м² (95% CI: 1,34-6,71; $p<0,0005$) – 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 (рис. 6.2).

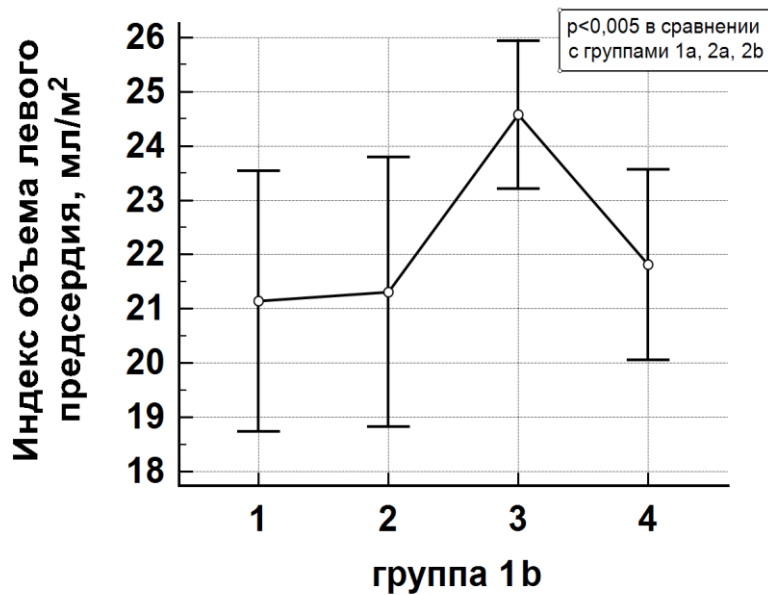


Рисунок 6.2 – Диаграмма сравнения ИОЛП в динамике у молодых пациентов, не получающих профилактическую терапию Ме [Q1; Q3]

Примечания: 1 – показатель до лечения; 2 – показатель после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубицину; 3 – показатель через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубицину; 4 – показатель через 12 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубицину.

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.

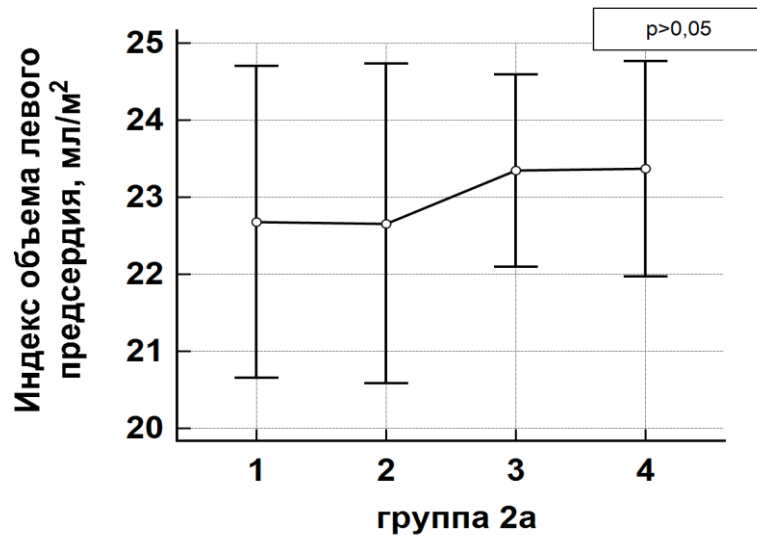


Рисунок 6.3 – Диаграмма сравнения ИОЛП в динамике у пациентов пожилого возраста, не получающих профилактическую терапию Ме [Q1; Q3]

Примечания: 1 – показатель до лечения; 2 – показатель после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину; 3 – показатель через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину; 4 – показатель через 12 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину.

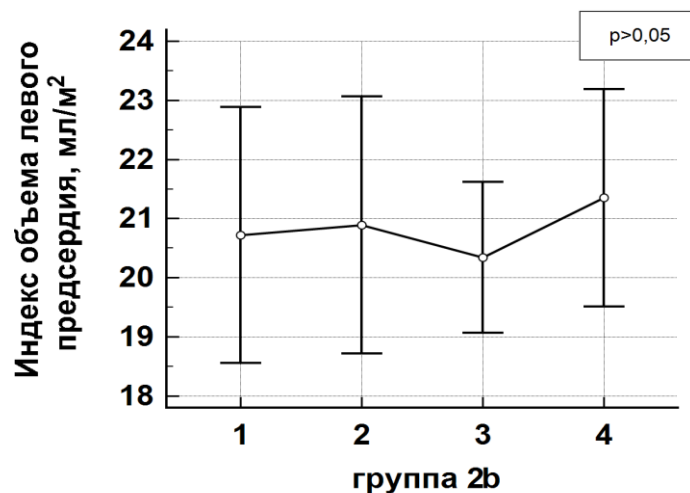


Рисунок 6.4 – Диаграмма сравнения индекса объема левого предсердия в динамике у пациентов пожилого возраста, получающих ЭМГПС Ме [Q1; Q3]

Примечания: 1 – показатель до лечения; 2 – показатель после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину; 3 – показатель через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину; 4 – показатель через 12 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину.

При анализе показателей, оцениваемых посредством импульсно-волновой доплерографии, были выявлены статистически значимые различия у пациентов разных подгрупп ($p < 0,0001$) (Табл. 6.2).

Таблица 6.2 – Динамика показателей диастолической функции по данным Эхо-КГ в зависимости от терапевтической опции и возрастной категории Me [Q1; Q3]

Параметры	18-44 лет (n=67)		45-74 лет (n=68)		Р
	1а группа (n=33)	1b группа (n=34)	2а группа (n=34)	2b группа (n=34)	
До лечения					
Е, см/с	95,77 [82,82; 132,71]	112,42 [91,54; 152,84]	90,32 [76,52; 98,11]	89,32 [74,11; 99,33]	λ
А, см/с	0,81 [0,61; 0,93]	0,69 [0,51; 0,95]	0,69 [0,57; 0,94]	0,82 [0,64; 1,01]	0,31
Е/А, усл. ед.	1,43 [1,06; 1,68]	1,26 [1,06; 1,53]	1,01 [0,83; 1,23]	1,00 [0,95; 1,27]	†
Е' см/с	13,91 [11,91; 18,46] ^	14,63 [12,81; 18,20] ^	8,87 [7,09; 9,92] ^	8,47 [6,30; 9,35] ^	†
IVRT, мс	112,6 [99,67; 120,61]	104,43 [88,81; 116,26]	101,84 [90,93; 124,27]	106,94 [91,18; 119,01]	0,36
DT, мс	169,88 [162,49; 192,49]	190,45 [168,93; 200,32]	183,78 [159,49; 194,09]	189,32 [168,93; 201,45]	0,06
После достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину					
Е, см/с	92,2 [79,06; 106,11]	90,13 [79,11; 105,33]	76,99 [64,36; 98,58]0	80,12 [69,14; 91,74]	†
А, см/с	0,82 [0,58; 0,96]	0,52 [0,58; 0,89]	0,71 [0,59; 1,01]	0,83 [0,62; 1,02]	0,36
Е/А, усл. ед.	1,13 [0,96; 1,57]	1,32 [1,02; 1,55]	0,97 [0,79; 1,26]	0,97 [0,68; 1,22]	†
Е' см/с	13,51 [11,92; 18,19] ^	15,93 [12,71; 16,42] ^	8,72 [7,42; 9,62] ^	8,35 [6,45; 8,36] ^	λ
IVRT, мс	103,62 [89,37; 115,27]	110,81 [99,81; 122,95]	104,31 [97,78; 117,12]	106,64 [96,87; 123,81]	0,22

Продолжение табл.6.2

DT, мс	180,1 [169,75; 194,89]	186,77 [171,78; 202,68]	189,91 [167,49; 207,45]	183,78 [162,75; 203,38]	0,56
Через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину					
E, см/с	91,75 [78,81; 106,92]	94,13 [81,80; 108,33]	78,12 [69,34; 82,70]	79,26 [65,42; 91,76]	†
A, см/с	0,84 [0,59; 0,97]	0,69 [0,54; 0,97]	0,76 [0,64; 0,99]	0,81 [0,61; 1,09]	0,51
E/A, усл. ед.	1,11 [0,78; 1,15]	1,32 [1,08; 1,52]	0,89 [0,74; 1,12]	0,92 [0,68; 1,23]	†
E' см/с	11,76 [9,67; 13,57] ^{#*Δ}	10,65 [8,91; 12,09] ^{#*Δ}	6,92 [4,51; 8,71] ^{#*Δ}	6,45 [5,23; 8,45] ^{#*Δ}	λ
IVRT, мс	102,19 [92,02; 119,51]	110,81 [102,69; 127,64]	102,12 [95,47; 109,42]	105,45 [89,77; 126,03]	0,08
DT, мс	185,81 [165,16; 205,49]	200,71 [175,10; 208,42]	193,43 [167,23; 193,42]	187,39 [160,77; 215,41]	0,56
Через 12 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину					
E, см/с	92,12 [77,86; 106,57]	93,42 [79,25; 104,43]	67,12 [61,36; 91,11]	78,10 [62,96; 89,98]	λ
A, см/с	0,83 [0,59; 0,97]	0,69 [0,52; 0,95]	0,71 [0,54; 0,99]	0,78 [0,64; 1,05]	0,51
E/A, усл. ед.	1,12 [0,92; 1,53]	1,28 [1,06; 1,51]	0,98 [0,78; 1,23]	1,02 [0,67; 1,23]	λ
E' см/с	14,82 [12,54; 16,07] [^]	14,12 [12,16; 18,24] [^]	8,78 [7,72; 9,96] [^]	8,34 [7,04; 9,48] [^]	†
IVRT, мс	104,94 [91,06; 119,27]	106,19 [93,19; 109,98]	103,85 [94,71; 119,29]	104,19 [92,78; 125,51]	0,67
DT, мс	183,71 [166,64; 203,12]	184,66 [170,51; 210,36]	183,06 [161,71; 207,25]	183,32 [163,47; 206,64]	0,67

Примечания:

1. # – $p < 0,001$ в сравнении с показателем, полученным до лечения;
2. * – $p < 0,0001$ в сравнении с показателем, полученным после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину;

Продолжение к примечанию табл.6.2

3. Δ – $p < 0,005$ в сравнении с показателем, полученным через 12 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м^2 по доксорубицину;
4. \wedge – $p < 0,001$ в сравнении с показателем, полученным через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м^2 по доксорубицину;
5. \dagger – 1a, 1b – 2a, 2b $< 0,0001$;
6. λ – 1a, 1b – 2a, 2b $< 0,005$.

В частности, в подгруппах 1a и 1b как исходно, до лечения, так и в динамике сохранялись достоверно ($p > 0,0001$) более высокие значения пика E в сравнении с подгруппами 2a и 2b. Соответственно, отношение E/A 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 A как между подгруппами, так и в динамике выявлено не было ($p > 0,05$).

По данным тканевой доплерографии в значении показателя пика E' были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$). В частности, как исходно, до лечения, так и при повторном исследовании после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м^2 по доксорубицину в подгруппах 1a и 1b показатель был достоверно выше, чем в подгруппах 2a и 2b ($p < 0,001$), при этом в динамике по подгруппам между двумя исследованиями статистически значимых отличий не выявлено ($p > 0,05$).

При дальнейшем анализе показателя E' в динамике, было установлено, что при оценке через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м^2 по доксорубицину, произошло статистически значимое ($p < 0,001$) его снижение во всех подгруппах, при этом в подгруппе 1a он уменьшился ($p < 0,0001$) на $2,58 \text{ см/с}$ (95% CI: 1,12-4,39), в подгруппе 1b – на $4,88 \text{ см/с}$ (95% CI: 3,99-5,95) ($p < 0,0001$), 2a – на $1,57 \text{ см/с}$ (95% CI: 0,21-2,65) ($p < 0,0001$), 2b – на $1,41 \text{ см/с}$ (95% CI: 0,44-2,35) ($p < 0,0001$). Необходимо отметить, что величина снижения пика 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 пика E' через 12 месяцев после окончания химиотерапевтического воздействия было установлено, что во всех подгруппах показатель достоверно ($p < 0,001$) повысился и составил 14,82 [12,54; 16,07], 14,12 [12,16; 18,24], 8,78 [7,72; 9,96] и 8,34 [7,04; 9,48] соответственно. При этом между показателем E' , оцененным до лечения, после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину 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 различия между показателями пика E' , полученными через 12 месяцев после окончания терапии, исходно, и, сразу после достижения кумулятивной дозы ($p < 0,005$). 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, однако при этом не достиг уровня, полученного при исследовании сразу после окончания терапии антрациклинами – показатель пика E' в подгруппе 1b через 12 месяцев после прекращения лечения был на 0,68 см/с (95% CI: 0,13-0,81) ниже ($p < 0,0067$), чем показатель, полученный сразу после достижения кумулятивной дозы, и на 0,37 см/с (95% CI: 0,046-0,68) ниже ($p < 0,029$), чем исходный показатель до начала терапии.

Как следствие, отношение E/E' как до лечения, так и при повторном исследовании после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину было значимо ($p < 0,001$) ниже в подгруппах 1a и 1b в сравнении с подгруппами 2a и 2b и составил 5,82 [4,56; 7,03] и 5,83 [4,49; 7,03] против 8,47 [6,53; 9,82] 8,64 [7,55; 10,99] исходно и 6,00 [4,88; 8,23] и 5,99 [4,73; 7,09] против 8,68 [6,69; 9,97] и 9,42 [7,66; 11,09] при измерении после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину (рис. 6.5, 6.6, 6.7, 6.8).

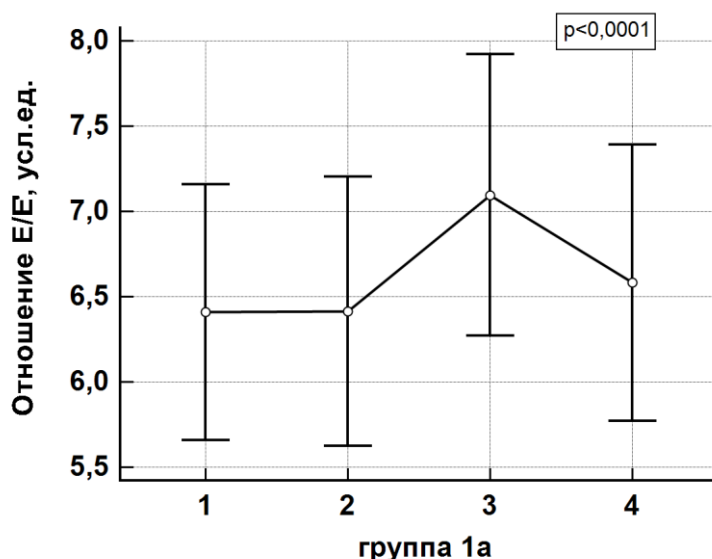


Рисунок 6.5 – Диаграмма сравнения отношения E/E' в динамике у молодых пациентов, получающих бисопролол Me [Q1; Q3]

Примечания: 1 – показатель до лечения; 2 – показатель после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину; 3 – показатель через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину; 4 – показатель через 12 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину.

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 в подгруппе 1а он увеличился ($p < 0,0021$) на 0,58 усл. ед. (95% CI: 0,21-1,05), в подгруппе 1b - на 5,01 усл. ед. (95% CI: 3,91-7,13) ($p < 0,0001$), 2а – на 3,02 см/с (95% CI: 0,94-5,71) ($p < 0,0038$), 2b - на 2,02 см/с (95% CI: 0,65-4,7) ($p < 0,0069$). При этом величина повышения отношения E/E' в подгруппе 1в, по данным статистического анализа, проведенного при помощи критерия Краскелла-Уоллиса, была достоверно ($p < 0,0001$) выше, чем в остальных трех подгруппах.

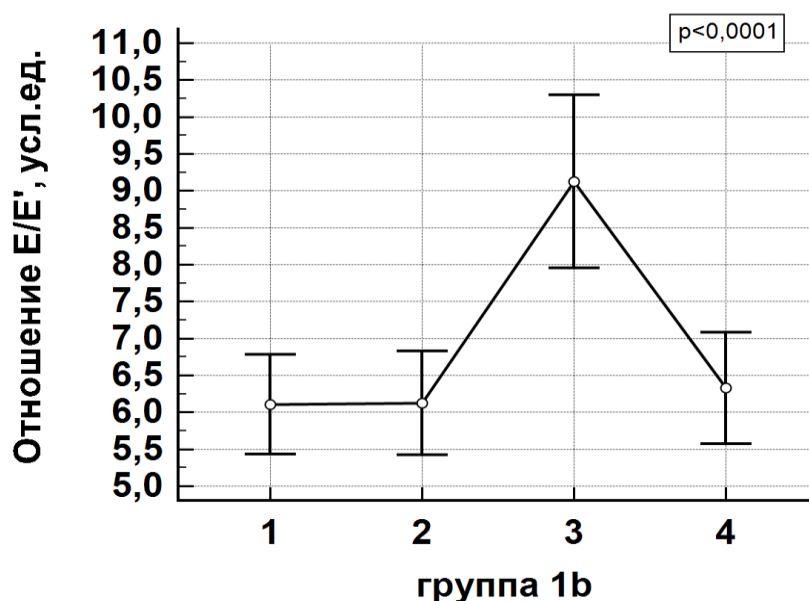


Рисунок 6.6 – Диаграмма сравнения отношения E/E' в динамике у молодых пациентов, не получающих профилактику Me [Q1; Q3]

Примечания: 1 – показатель до лечения; 2 – показатель после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину; 3 – показатель через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину; 4 – показатель через 12 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину.

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 и составил 5,94 [4,83; 8,53], 6,48 [5,09; 8,49], 7,93 [6,52; 10,44] и 9,14 [7,26; 11,89] в подгруппах 1a, 1b, 2a и 2b соответственно. При этом между показателем отношения E/E', оцененным до лечения, после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину и через 12 месяцев после окончания терапии антрациклинами в подгруппах 1a, 2a и 2b достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

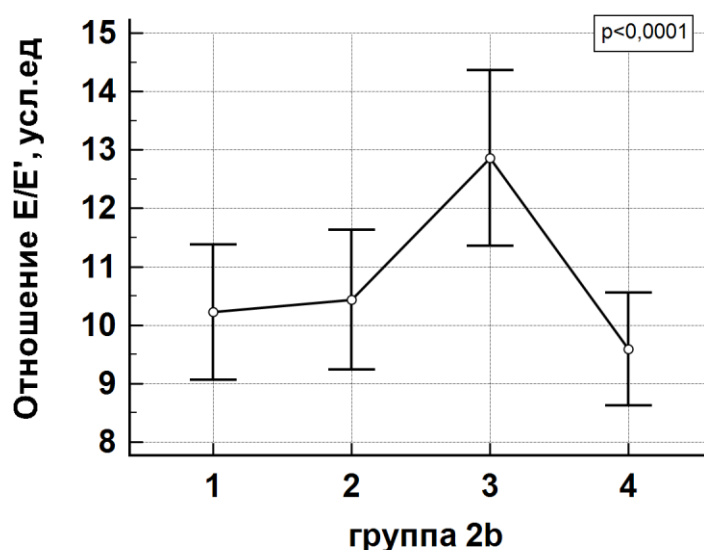


Рисунок 6.7 – Диаграмма сравнения отношения E/E' в динамике у пациентов пожилого возраста, не получающих профилактику Me [Q1; Q3]

Примечания: 1 – показатель до лечения; 2 – показатель после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину; 3 – показатель через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину; 4 – показатель через 12 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину.

В подгруппе же 1b были выявлены статистически значимые различия между показателями, полученными через 12 месяцев после окончания терапии, исходно, и, сразу после достижения кумулятивной дозы ($p < 0,005$). Оказалось, что отношения 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 – показатель отношения E/E' в подгруппе 1b через 12 месяцев после прекращения лечения был на 0,31 усл. ед. (95% CI: 0,11-0,54) выше ($p = 0,0053$), чем показатель, полученный сразу после достижения кумулятивной дозы, и на 0,33 усл. ед. (95% CI: 0,08-0,67) выше ($p = 0,011$), чем исходный показатель до начала терапии.

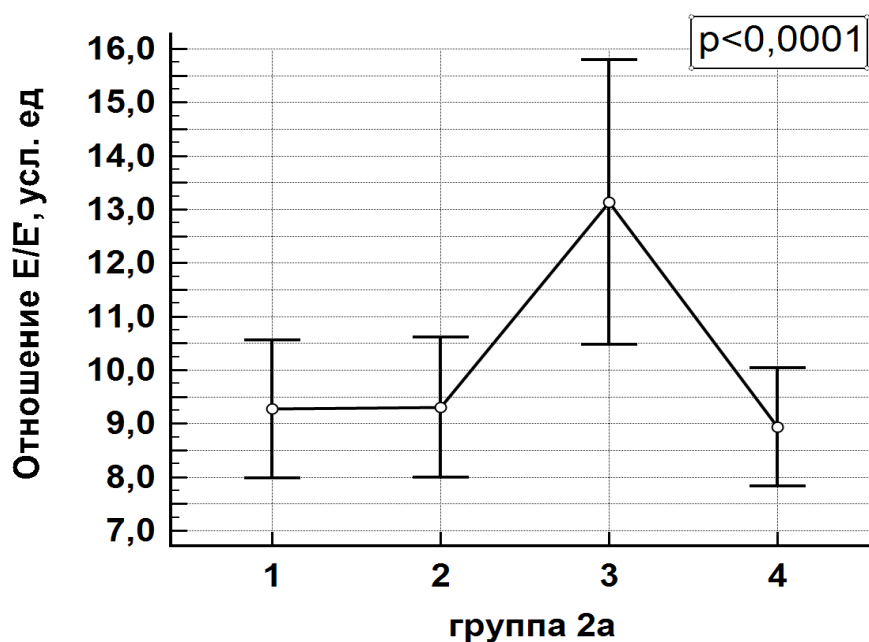


Рисунок 6.8 – Диаграмма сравнения отношения E/E' в динамике у пациентов пожилого возраста, получающих ЭМГПС Me [Q1; Q3]

Примечания: 1 – показатель до лечения; 2 – показатель после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину; 3 – показатель через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину; 4 – показатель через 12 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину.

При анализе интервальных показателей диастолической функции ЛЖ (IVRT, DT) в динамике до лечения, после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину и через 6 и 12 месяцев после окончания лечения не было выявлено значимых различий ($p > 0,05$). Межгрупповых отличий ни на одном из этапов обследования по данным теста Краскела-Уоллиса также выявлено не было ($p > 0,05$).

Таким образом,

1. Показатель ФВЛЖ за 12 месяцев наблюдения после окончания терапии антрациклинами достоверно не отличался ни между сравниваемыми подгруппами, ни в динамике ($p > 0,05$).

2. Ни в одной из подгрупп не было зафиксировано ни одного случая снижения ФВЛЖ более чем на 10% от исходного значения, либо ниже показателя 50% за данное время наблюдения.
3. При анализе показателя ИОЛП в динамике в подгруппах пациентов молодого и пожилого возраста, получающих профилактическую терапию, а также у пациентов пожилого возраста, не получающих профилактику, статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). В подгруппе же молодых лиц, не получавших профилактику, было выявлено достоверное увеличение показателя ИОЛП через 6 месяцев после окончания лечения ($p < 0,0005$). 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 не выявлено.
4. При анализе показателей, оцениваемых посредством импульсно-волновой доплерографии, были выявлены статистически значимые различия у пациентов разных подгрупп ($p < 0,0001$). В частности, в подгруппах молодых пациентов, вне зависимости от наличия или отсутствия профилактики, как до лечения, так и в динамике, сохранялись достоверно ($p < 0,0001$) более высокие значения пика E в сравнении с подгруппами пожилых лиц. Соответственно, отношение E/A в динамике также было достоверно ($p < 0,005$) выше в подгруппах 1a и 1b в сравнении с подгруппами 2a и 2b.
5. По данным тканевой доплерографии в значении показателя пика E' также были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$). В частности, в подгруппах молодых пациентов, вне зависимости от наличия или отсутствия профилактики, как до лечения, так и в динамике сохранялись достоверно более высокие его значения, чем в подгруппах пациентов пожилого возраста ($p < 0,001$), при этом в динамике по подгруппам статистически значимых отличий показателя не выявлено.

($p > 0,05$). Также было установлено, что при оценке через 6 месяцев после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м^2 по доксорубину, произошло статистически значимое ($p < 0,001$) снижение его значения во всех подгруппах ($p < 0,0001$). При этом, величина снижения пика E' в подгруппе молодых пациентов, не получавших профилактическую терапию, была достоверно ($p < 0,0001$) выше, чем в остальных 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, однако в подгруппе молодых пациентов, не принимавших профилактику – не достиг уровня, полученного при исследовании сразу после окончания терапии ($p < 0,005$).

6. Соответственно отношение E/E' также при оценке через 6 месяцев значимо ($p < 0,0001$) повысилось во всех подгруппах, при этом величина его повышения в подгруппе пациентов молодого возраста, не получающих профилактику, была достоверно ($p < 0,0001$) выше, чем в остальных трех подгруппах. При повторной оценке отношения E/E' через 12 месяцев после окончания химиотерапии показатель значимо ($p < 0,005$) снизился, однако при этом в подгруппе молодых больных без профилактики, в отличие от пациентов других подгрупп, не достиг уровня, полученного при исследовании сразу после окончания терапии антрациклинами ($p < 0,005$).

ГЛАВА 7

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ОПЦИИ НА ЛЕТАЛЬНОСТЬ И/ЛИ РАЗВИТИЕ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПО ДАННЫМ 5-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

По данным проведенного нами 5-летнего наблюдения из 155 пациентов 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 больных, с диагностированной АКМП – 12 пациентов группы молодого возраста, что составило 17,9 % от всех молодых лиц, 6 – группы пожилого возраста, что составило 6,8 % от всех обследованных больных пожилого возраста. Среди молодых пациентов, с диагностированной АКМП в течение времени нашего наблюдения от различных причин умерло 9 человек (75,0 %), среди пожилых – 5 (83,3%).

Частота различных причин летальных исходов среди пациентов, получающих антрациклины, в зависимости от возраста и способа профилактики по данным 5-летнего наблюдения представлена в таблице 7.1.

Таблица 7.1 – Частота различных причин летальных исходов среди пациентов, получающих антрациклины, в зависимости от возраста и способа профилактики (по данным 5-летнего наблюдения)

Причины летального исхода	18-44 лет		45-74 лет		Р
	1а группа (n=33)	1б группа (n=34)	2а группа (n=44)	2б группа (n=44)	
АКМП, n (%)	2 (2,99)	6 (8,96)	2 (2,28)	2 (2,28)	0,11
Прогрессия основного заболевания, n (%)	3 (4,48)	1 (1,49)	3 (3,41)	2 (2,28)	0,71
Сепсис, n (%)	5 (7,46)	4 (5,97)	1 (1,14)	2 (2,28)	0,12

Продолжение табл.7.1

Острые сердечно-сосудистые события, n (%) *	-	1 (1,49)	3 (3,41)	2 (2,28)	0,47
Геморрагические осложнения, n (%)	1 (1,49)	1 (1,49)	-	1 (1,14)	0,73

Примечание. * Острые сердечно-сосудистые события – инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии.

Межгрупповых различий по причинам летальных исходов выявлено не было ($p > 0,05$).

Проведен анализ частоты достижения комбинированной точки, которая представляла собой развитие у пациента АКМП и/или летального исхода (рис.7.1). 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.

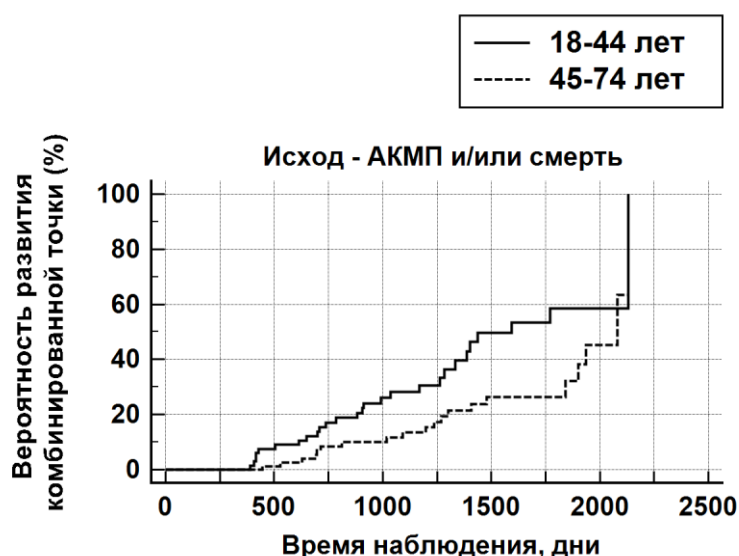


Рисунок 7.1 – Вероятность развития комбинированной точки у пациентов, получающих антрациклины в зависимости от возрастной категории.

При этом вероятность наступления летального исхода среди пациентов разного возраста не отличалась (HR 0,57, 95% CI 0,31-1,05; $p=0,065$) (рис. 7.2).

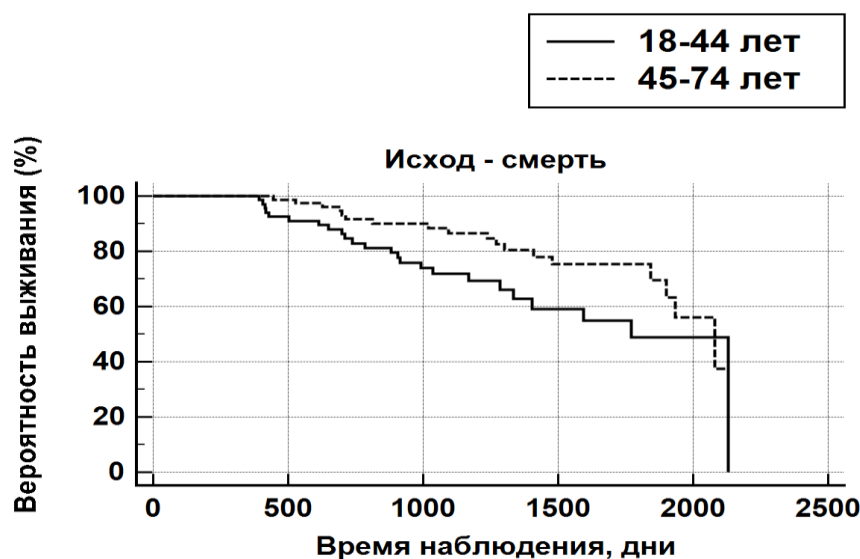


Рисунок 7.2 – Вероятность выживания пациентов, получающих антрациклины в зависимости от возрастной категории.

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 (рис. 7.3).

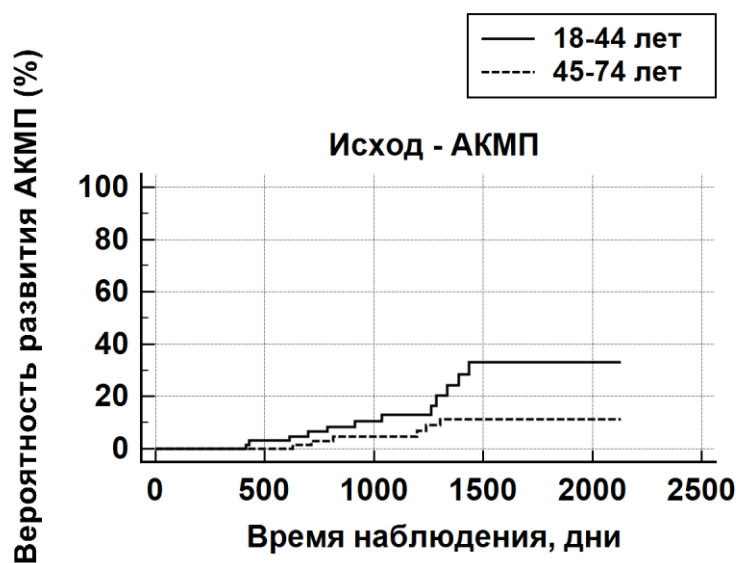


Рисунок 7.3 – Вероятность развития АКМП у пациентов, получающих антрациклины в зависимости от возрастной категории.

В дальнейшем мы провели анализ влияния назначения профилактики на исходы в зависимости от возрастной категории. Оказалось, что назначение бисопролола пациентам молодого возраста не оказало влияния на развитие исхода комбинированная точка (HR 0,49 95% CI 0,23-1,05, $p = 0,078$) (рис. 7.4).

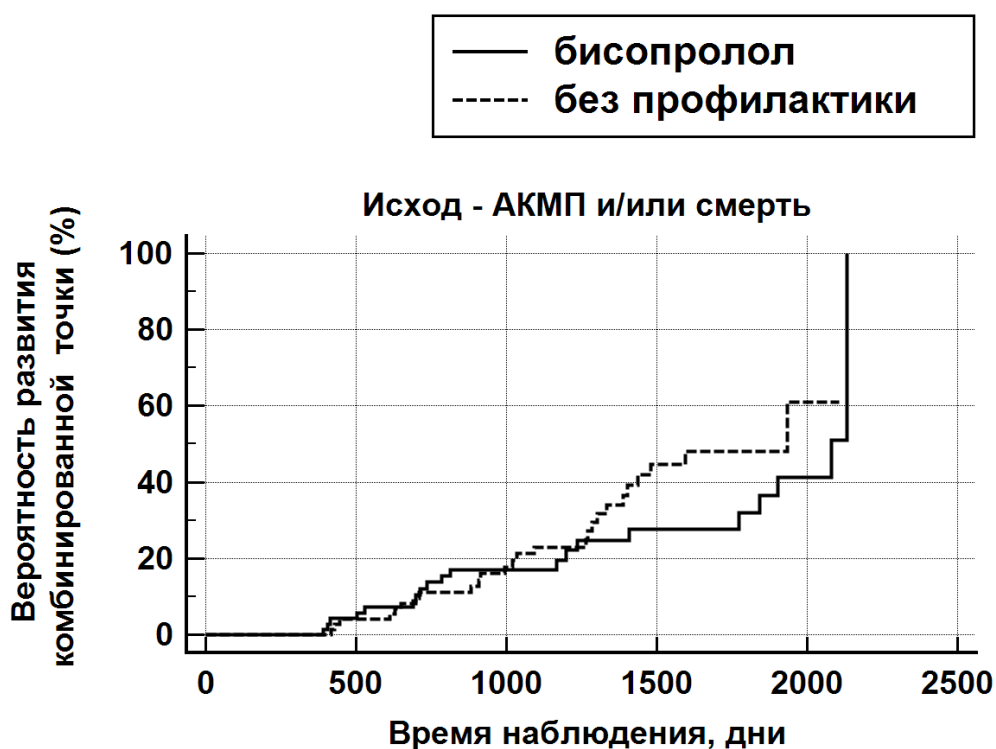


Рисунок 7.4 – Вероятность развития комбинированной точки у пациентов молодого возраста, получающих антрациклины, в зависимости от наличия или отсутствия профилактики.

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, $p = 0,19$) (рис. 7.5).

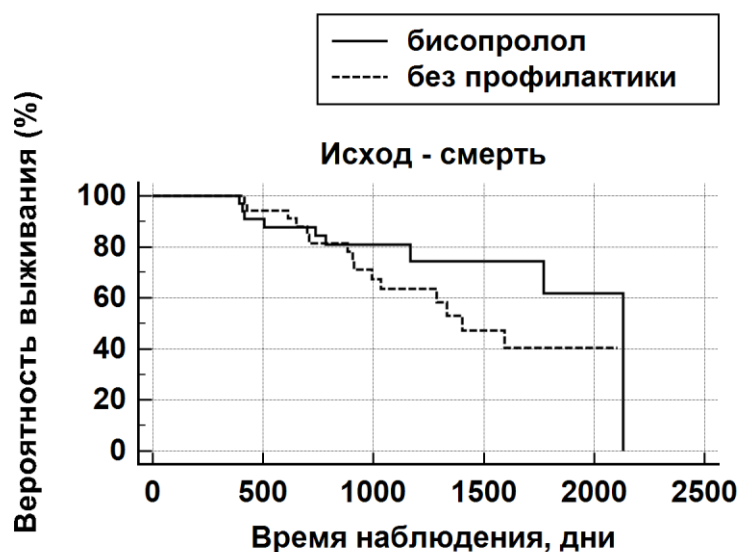


Рисунок 7.5 – Вероятность выживания у пациентов молодого возраста, получающих антрациклины, в зависимости от наличия или отсутствия профилактики

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 (рис. 7.6).

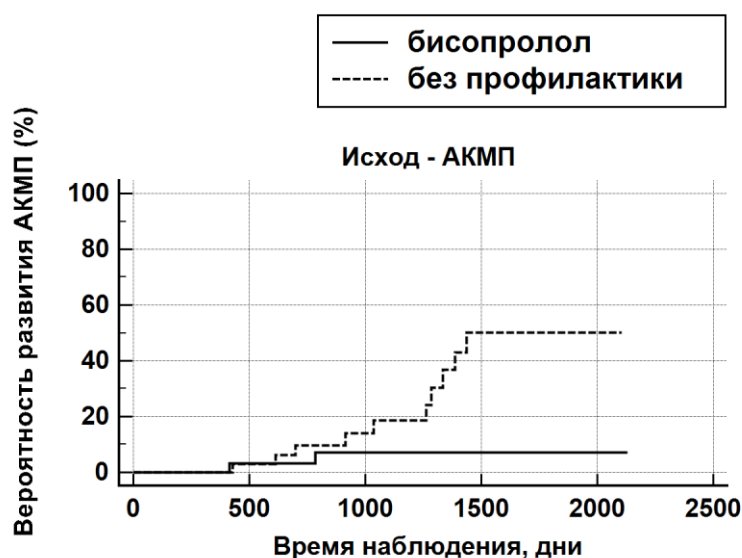


Рисунок 7.6 – Вероятность развития АКМП у пациентов молодого возраста, получающих антрациклины, в зависимости от наличия или отсутствия профилактики.

Наличие или отсутствие профилактики не повлияло на частоту развития комбинированной точки у пожилых пациентов (HR 1,19 95% CI 0,46-3,07, $p = 0,71$) (рис. 7.7).

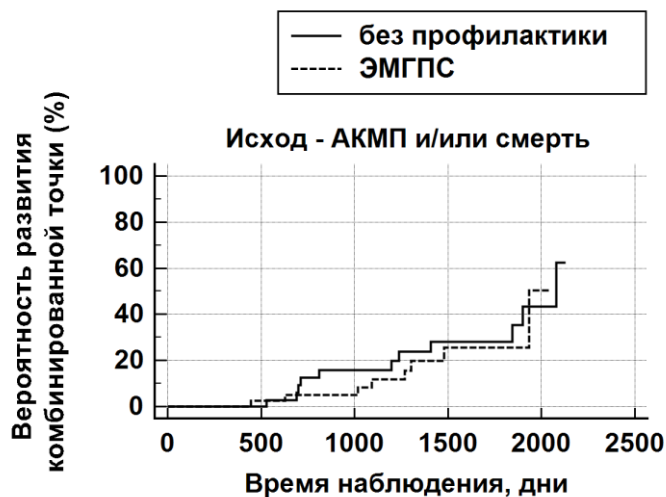


Рисунок 7.7 – Вероятность развития комбинированной точки у пациентов пожилого возраста, получающих антрациклины, в зависимости от наличия или отсутствия профилактики

Анализ летальности также продемонстрировал отсутствие влияния профилактической опции на ее частоту у пожилых больных (HR 1,06 95% CI 0,41-2,81, $p = 0,91$) (рис. 7.8).

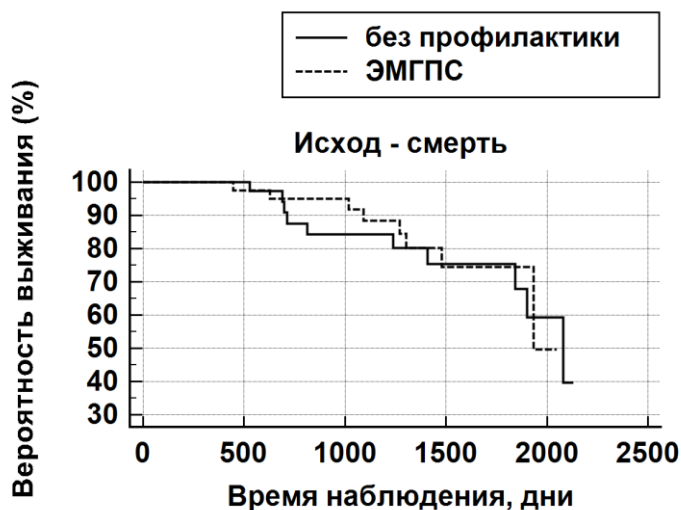


Рисунок 7.8 – Вероятность выживания пациентов пожилого возраста, получающих антрациклины, в зависимости от наличия или отсутствия профилактики

Также, в группе пожилых больных назначение ЭГМПС в качестве профилактической опции не оказало влияния на частоту развития КТ антрациклинов (HR 2,26 95% CI 0,45-11,20, $p = 0,32$) (рис. 7.9).

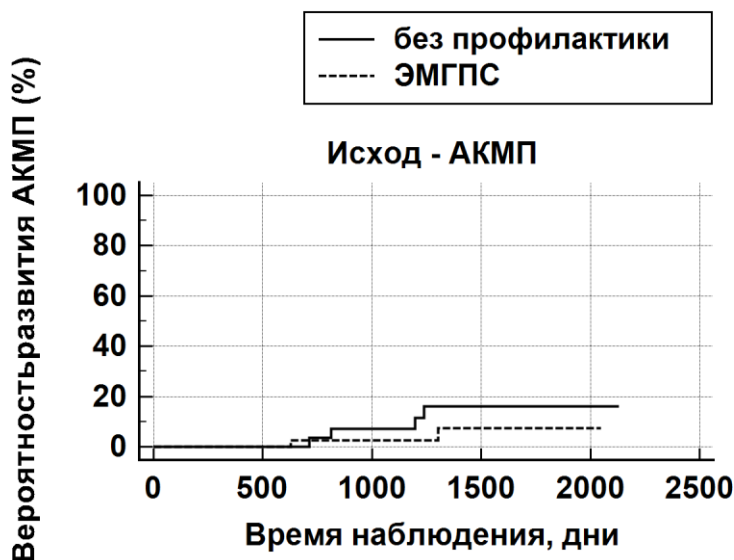


Рисунок 7.9 – Вероятность развития АКМП у пациентов пожилого возраста, получающих антрациклины, в зависимости от наличия или отсутствия профилактики

С целью выявления пациентов 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, 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

Е/Е' до / после лечения или через 6/12 месяцев после введения последней дозы антрациклинов.

В результате проведенного анализа путем подбора было построено 76 моделей. Итог проведенного нами множественного логистического регрессионного анализа представлен в таблице 7.2.

Таблица 7.2 – Результаты логистической регрессии для оценки вероятности развития АКМП

Переменная	Коэф- фициент	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.

Таким образом, проведенный анализ показал, что 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 показателя до начала химиотерапии и после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину. 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

$$\text{logit}(p)=0,34887 \times A - 0,021578 \times B - 2,1623 \times C - 6,85891, \quad (7.1)$$

где A – индекс объема левого предсердия (мл/м²); B – Δ NT-proBNP, пг/мл; C – возраст от 18 до 44-х лет (C=1 если возраст пациента 18-44, C=0 если возраст 45-74).

Анализ регрессионной модели, проведенный при интерпретации ROC-кривой (рис. 7.10), также показал ее хорошее качество (AUC=0,895; 95% CI: 0,805 – 0,953; $p<0,001$).

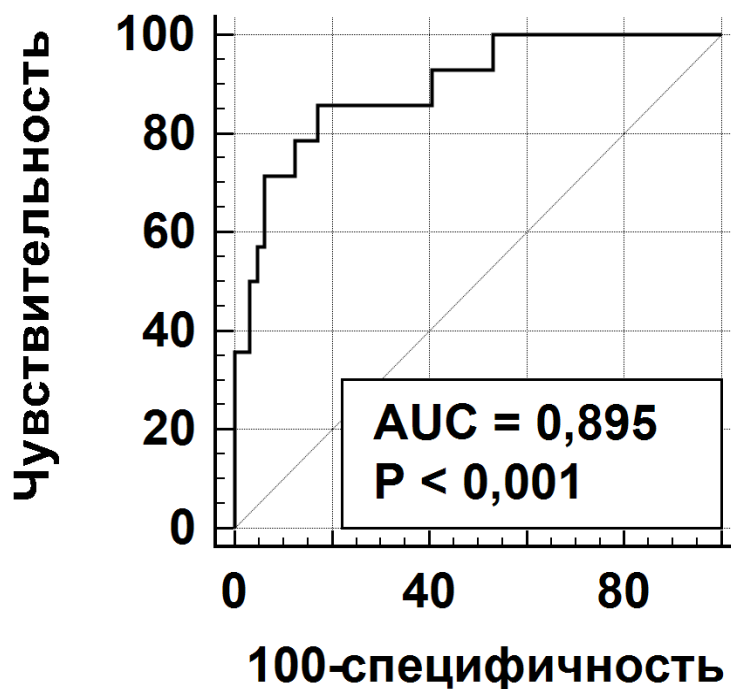


Рисунок 7.10 – ROC-кривая оценки качества модели логистической регрессии

Таким образом,

1. между группами пациентов различного возраста, как получающими, так и не получающими профилактику, статистически значимых различий по причинам летальных исходов выявлено не было ($p>0,05$).

2. Частота достижения комбинированной точки (развитие АКМП и/или смерть) у пациентов пожилого возраста на 48 % ниже (HR=0,52 (95% CI 0,29-0,93; p=0,026)), чем у молодых лиц.
3. Возрастная категория на вероятность наступления летального исхода значимого влияния не оказывала (HR 0,57, 95% CI 0,31-1,05; p=0,065).
4. 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 лиц пожилого возраста.
5. Наличие или отсутствие профилактики не оказывало влияния на вероятность летального исхода ни у молодых (HR 0,58 95% CI 0,26-1,29, p = 0,19), ни у пожилых (OR 1,06 95% CI 0,41-2,81, p = 0,91) пациентов.
6. 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, принимающих ЭМГПС.
7. Независимыми предикторами развития АКМП, по данным множественного регрессионного логистического анализа явились молодой возраст, высокие значения показателя ИОЛП через 6 месяцев после окончания терапии антрациклинами. В тоже время, уменьшение вероятности развития АКМП наблюдалось 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 доксорубицину.
7. На основании выявленных независимых предикторов построена модель логистической регрессии, позволяющая выявлять пациентов группы высокого риска развития АКМП с уровнем специфичности 82,7% и чувствительности – 85,7%.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность выбранной нами темы обусловлена высокой частотой развития антрациклиновых повреждений сердца, при отсутствии разработанных эффективных способов ее профилактики и лечения. КТ представляет собой сложный и непрерывный процесс, начинающийся с повреждения клеток миокарда и сопровождающийся прогрессирующим снижением ФВЛЖ и развитием СН. Согласно данным литературы к основным факторам риска развития антрациклиновой КТ относят кумулятивную дозу препарата выше 550 мг/м^2 в пересчете на доксорубицин, женский пол, возраст старше 65 и младше 18 лет, сопутствующее применение других кардиотоксичных препаратов или медиастинальной лучевой терапии, исходное наличие кардиальной патологии (ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки, кардиомиопатии и т. д.) [32, 51, 54, 76]. Следует отметить, что вопрос о факторах риска развития КТ, в частности о кумулятивной дозе антрациклинов, при которой развиваются ее проявления, по-прежнему является спорным. Согласно результатам большинства исследований, частота возникновения КТ резко возрастает после достижения кумулятивной дозы антрациклинов, равной 550 мг/м^2 . Однако, согласно последним рекомендациям рабочей группы по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности Европейского Общества Кардиологов (ESC), у пациентов, получивших суммарную дозу 240 мг/м^2 , уже подразумевается наличие субклинических проявлений КТ, в связи с чем они относятся к группе высокого риска, должны подвергаться тщательному кардиальному мониторингу и проходить профилактическое лечение [114].

Традиционно считается, что в группе высокого риска антрациклиновой КТ находятся дети и больные пожилого возраста [53, 60, 162]. Так, крупное исследование с участием 32 тысяч больных выявило развитие сердечно-сосудистых осложнений у 8,1 % пациентов, прошедших лечение

антрациклиновыми антибиотиками по поводу различных онкологических заболеваний в детском возрасте [126]. Также считается, что пожилые лица, получавшие противоопухолевую терапию с включением антрациклиновых антибиотиков, являются 2-й подгруппой, которую наиболее часто поражает КТ из-за большой распространенности классических сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний, что подразумевает под собой более высокую восприимчивость данной когорты людей к развитию побочных эффектов химиотерапии [128, 140].

Однако в проведенном нами ретроспективном исследовании были получены противоположные результаты. Так, достоверно более высокая частота развития КТ была выявлена в группе пациентов молодого возраста. Мы считаем, что данный факт обусловлен значительно более редким назначением молодым пациентам препаратов, обладающих свойствами кардиопротекции, по причине меньшей распространенности исходной кардиоваскулярной патологии.

При изучении влияния потенциальных факторов риска развития КТ установлено, что независимыми факторами риска развития повреждения сердца у наших пациентов стали кумулятивная доза антрациклиновых антибиотиков более 240 мг/м^2 и отсутствие медикаментозной кардиопротекции.

Согласно последним рекомендациям рабочей группы по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности ESC от 2016 г. [114] для профилактики развития КТ рекомендуется назначение кардиопротективной терапии при достижении кумулятивной дозы антрациклинов 240 мг/м^2 , так как при последующем увеличении дозы вероятность повреждения сердца значительно повышается. При этом к методам возможной профилактики относят применение таких препаратов, как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторы, метаболические и антиоксидантные средства [114]. Однако четких

рекомендаций по выбору того или иного способа профилактического воздействия нет [114].

Несомненно, выбор времени и метода защиты ССС у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики, зависит от множества факторов. В случае, если исходный риск развития КТ высок по причине уже имеющихся ССЗ или неконтролируемых факторов риска, а также когда кумулятивная доза антрациклинов составила 240 мг/м^2 и более, необходима жесткая коррекция факторов риска и профилактическое назначение кардиопротективных препаратов. Вопрос профилактики антрациклиновой КТ требует дальнейшего глубокого изучения, так как, как уже сказано выше, на сегодняшний день доказательная база для назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II или β -адреноблокаторов у пациентов с исходным низким риском КТ, получающих терапию антрациклинами, является недостаточной, а проведенное нами ретроспективное исследование свидетельствует о том, что назначение кардиопротективной терапии способствует достоверному снижению уровня развития антрациклиновой КТ у пациентов старшей возрастной категории.

Множественные, проведенные во всем мире исследования последних двух десятилетий, отраженные в литературе, позволили выявить один из компонентов патогенеза кардиотоксического действия антрациклинов – активацию процессов ПОЛ и развитие оксидативного стресса [65, 70, 159].

По данным анализа литературы, проведен ряд исследований, свидетельствующих в пользу снижения антиоксидантной защиты у лиц пожилого возраста, что ведет к повышенному накоплению продуктов ПОЛ в клетках, и, вероятнее всего, обусловлена естественными биологическими механизмами старения [47]. Также достоверно доказано, что терапия антрациклинами в кумулятивной дозе по доксорубину 550 мг/м^2 и более приводит к повышению уровня продуктов ПОЛ и, как следствие, развитию оксидативного стресса [70]. И, поскольку, в литературе отсутствуют данные о закономерностях протекания свободно-радикальных процессов и состоянии

АОС при воздействии малых и средних кумулятивных доз этих цитостатиков, а также о возможных различиях в механизмах развития окислительного стресса в разных возрастных группах, проведено исследование с целью изучения состояния ПОЛ и АОС у больных различных возрастных групп, получающих антрациклиновые антибиотики в средних кумулятивных дозах.

Результаты выполненного нами исследования показали, что у всех пациентов под влиянием лечения антрациклиновыми антибиотиками происходит активация ПОЛ. Но, при этом, по данным первичного обследования до начала терапии у пациентов разных возрастных групп выявлены достоверные ($p < 0,005$) различия. Так, до начала терапии, в группе пожилых пациентов уровень первичных продуктов ПОЛ был достоверно ($p < 0,005$) выше, что указывает на имеющуюся исходно интенсификацию окислительных процессов у пожилых людей как на внутри-, так и на внеклеточном уровнях. Полученные нами результаты подтверждаются данными проведенных ранее исследований [70, 159].

Проведенный анализ состояния АОС позволяет сделать вывод о ее выраженной активации у пациентов молодого возраста, причем за счет как ферментативного, так и неферментативного его звеньев, и об истощении у пожилых лиц.

Таким образом, у пациентов молодого возраста, получивших антрациклиновые антибиотики в средних кумулятивных дозах, наряду с достоверной активацией процессов ПОЛ, отмечено увеличение концентрации антиоксидантов в сыворотке крови, что может частично компенсировать поражающее действие свободных радикалов на миокард. Помимо этого, менее выраженная активность ПОЛ на этапе образования первичных продуктов у этой категории больных по сравнению с показателями пожилых лиц свидетельствует о сохраненной функции внутриклеточных компонентов АОС и их способности в определенной мере противодействовать высокой активизации процессов ПОЛ внутри клеток [47, 165].

Исходя из полученных данных о состоянии АОС у пациентов пожилого возраста можно предположить, что у данной группы больных возникает несоответствие между резервными возможностями АОС и выраженностью ПОЛ, в результате чего АОС не в состоянии самостоятельно контролировать свободно-радикальные процессы и поддерживать их на физиологически оптимальном уровне.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что под влиянием антрациклинов происходит активация процессов ПОЛ. Причем у пациентов молодого возраста имеет место также повышение активности антиокислительных систем, у лиц же пожилого возраста наступает истощение АОС, сопровождающееся еще большим увеличением образования свободных радикалов, в том числе и внутри клеток. При этом можно предположить, что такой характер протекания процессов ПОЛ в кардиомиоцитах при антрациклиновых повреждениях сердца может обуславливать различную тяжесть поражения клеток и степень нарушения их функций у пациентов различных возрастных категорий. При этом нельзя исключить, что токсические продукты, выделяющиеся при активации процессов ПОЛ могут воздействовать на миокард не только прямо, но и опосредованно – к примеру, нарушая функцию эндотелия сосудов, и, таким образом, приводя к ишемическому повреждению сердечной мышцы. Из всего вышесказанного следует, что активация ПОЛ, и, как следствие, развитие окислительного стресса, является существенным компонентом патогенеза кардиотоксического действия антрациклинов, который у молодых и пожилых пациентов реализуется по-разному.

Еще одним из возможных патогенетических механизмов токсического действия антрациклинов на сердце считают дисфункцию симпатoadреналовой системы [31]. Как известно, реакция ССС и ее нейрогуморальной регуляции на внешние стрессовые воздействия в значительной степени зависят от активности симпатического и парасимпатического звеньев ВНС, а также их взаимодействия между собой [168]. В условиях, когда в исходном состоянии

преобладает симпатическая активность, в ответ на внешнее воздействие наблюдается более выраженная реакция со стороны симпатoadреналовой и, как следствие, ССС [31]. Напротив, когда преобладает парасимпатическая активность, при одной и той же интенсивности воздействия сдвиги со стороны указанных систем выражены значительно меньше. Особенно отчетливо такая зависимость проявляется у людей старшего возраста [31]. Учитывая имеющиеся в литературе данные о существенном отличии показателей ВСР в разных возрастных группах, было предположено, что и кардиотоксические эффекты антрациклинов, опосредованные вегетативной дисфункцией, у них также могут проявляться совершенно по-разному.

Результаты выполненного нами исследования показали, что под влиянием антрациклиновых антибиотиков у пациентов молодого возраста происходит снижение ВСР и нарушение вегетативного баланса в пользу симпатического отдела нервной системы. Полученные нами данные согласовываются с результатами проведенных ранее исследований [144, 198], где также показано снижение параметров ВСР на фоне терапии антрациклинами. Однако стоит отметить, что в описанных ранее работах, динамика ВСР оценивалась в общей когорте пациентов, в то время как в нашем исследовании учитывалась возрастная структура пациентов, что может иметь патогенетическое и клиническое значение, учитывая известные различия в референтных пределах параметров ВСР для лиц разного возраста.

Развитие дисбаланса в сторону симпатической нервной системы, который был выявлен в группе молодых больных, по данным литературы является прогностически неблагоприятным, поскольку ассоциирован с высоким риском тяжелых кардиальных осложнений и внезапной сердечной смерти [46]. У пациентов же старшей возрастной группы назначение антрациклинов не оказывает влияния на ВСР, что, вероятнее всего, обусловлено исходно имеющимся снижением ВСР у пожилых людей, которое может являться следствием уменьшения влияний со стороны ВНС на

синусовый узел, либо снижением чувствительности синусового узла к воздействию ВНС [168].

Нарушения ВСР под влиянием антрациклиновых антибиотиков у молодых пациентов могут быть обусловлены состоянием рецепторов в миокарде, а также изменением выработки медиаторов нервными окончаниями [168]. Так, согласно данным проведенных исследований, установлено, что в крови животных с СН, развившейся на фоне введения антрациклинов, повышен уровень адреналина, а в миокарде значительно снижена плотность адренергических рецепторов. Также было отмечено, что под влиянием этих цитостатиков может развиваться и другой процесс – снижение адренергической чувствительности миокарда (десенситизация адренорецепторов) [168]. Вероятно, что результатом этого является снижение ВСР и изменение вегетативного баланса у молодых пациентов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что дисфункция симпатoadреналовой системы является одним из звеньев многофакторного патогенеза антрациклиновой КТ у молодых лиц. Нельзя исключить, что у лиц пожилого возраста антрациклин-индуцированные механизмы поражения миокарда реализуются за счет других патогенетических механизмов.

Альтернативным подходом к диагностике ранней КТ является определение концентрации кардиальных биомаркеров, таких, как тропонины и натрийуретические пептиды [155, 172]. Однако на сегодняшний день не существует стандартизированной схемы оценки КТ с использованием определения их уровней, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований, которые смогли бы позволить сформулировать четкие рекомендации по использованию кардиальных биомаркеров с целью оценки КТ при проведении ХТ [114]. Несмотря на то, что теоретически, определение уровней тропонина I и NT-proBNP могут быть сопоставлены с данными визуализации сердца с целью раннего выявления КТ, до сих пор четко не определены сроки лабораторного обследования во время и после

химиотерапии; верхняя граница нормы для конкретного лабораторного теста у данной категории больных, а также не разработана дальнейшая тактика при выявлении аномальных результатов. В связи с этим, целью одного из этапов нашего исследования явилась оценка динамики изменений уровня тропонина I и NT-proBNP у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклинами.

Исходно между пациентами различных возрастных групп до проведения химиотерапии достоверных различий сывороточных концентраций тропонина I и NT-proBNP выявлено не было ($p>0,05$). При этом в представленной когорте имелись случаи повышения уровня кардиальных биомаркеров выше референтных интервалов, при отсутствии клинических и инструментальных проявлений кардиальной дисфункции. Достоверных отличий по частоте встречаемости случаев повышения тропонина I и NT-proBNP выше референтных пределов между сравниваемыми группами не было ($p>0,05$).

По данным анализа литературы, повышение кардиальных биомаркеров не всегда ассоциировано с наличием у пациента повреждения миокарда. Так, к настоящему моменту, достоверно известно, что сердечные тропонины при использовании ультрачувствительных анализов определяются в крови всех здоровых людей и могут считаться продуктами нормального метаболизма миокарда [195]. При этом механизмы высвобождения тропонинов в кровоток из миокарда здоровых людей пока достоверно неизвестны. Можно предположить, что высвобождение происходит при процессах регенерации кардиомиоцитов, повышения проницаемости клеточных мембран, незначительных некротических и апоптотических процессах при субклиническом течении воспалительных и ишемических заболеваний, а также при избыточных физических нагрузках и стрессах. Также следует учитывать, что концентрация сердечных тропонинов может быть обусловлена не только процессами их высвобождения из кардиомиоцитов, но и механизмами их элиминации из кровяного русла [172].

В частности, по данным исследования CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort), которое включало в себя 2464 пациента с хронической почечной недостаточностью, но без явных признаков ССЗ, более низкая скорость клубочковой фильтрации ассоциировалась с более высокими концентрациями тропонина I: у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин уровни тропонина I были в три раза выше, чем у пациентов со скоростью 60 мл/мин. Связь между более низкими значениями скорости клубочковой фильтрации и более высокими уровнями тропонина I частично объясняется уменьшением почечного клиренса тропонина I [82, 137].

Также установлено, что уровень кардиоспецифических тропонинов повышается при системном воспалении, при этом механизмы их повышения многообразны. Одним из них считается ишемия миокарда, которая возникает вследствие нарушения баланса между потребностью клеток миокарда в кислороде и его доставкой при интактных венечных артериях. Такой дисбаланс обусловлен рядом патофизиологических механизмов, наиболее значимыми из которых являются лихорадка, гипотония, дыхательная недостаточность (респираторная гипоксия), нарушения кислотно-основного, водно-электролитного балансов, а также нарушения микроциркуляции, что ведет к снижению гемоперфузии всех органов, в том числе и сердца [137]. Дополнительными механизмами повышения сердечных тропонинов у пациентов с сепсисом могут быть микротромбозы сосудов миокарда и усиление процессов апоптоза кардиомиоцитов. Кроме того, следует учитывать, что тяжелый сепсис и септический шок зачастую сопровождаются полиорганными нарушениями, в том числе почечной недостаточностью, при которой, как было сказано выше, элиминация тропонинов из крови снижается [12, 26].

Во многих работах также сообщается о повышении уровня сердечных тропонинов при инсультах и субарахноидальных кровоизлияниях. Согласно крупному систематическому обзору, включившему 15 исследований (2901 пациент с инсультом), 18,1% участников имели повышенный уровень

тропонина [82, 137]. Механизмы повышения кардиальных тропонинов при инсультах и субарахноидальных кровоизлияниях до конца не установлены.

В ряде случаев повышенные концентрации тропонинов не могут быть объяснены, несмотря даже на тщательное клиническое обследование. Такие случаи называются ложноположительными и чаще всего связаны со следующими причинами: гетерофильными антителами, ревматоидным фактором, щелочной фосфатазой, перекрестными реакциями с тропонинами скелетных мышц и др. [82].

На уровень натрийуретических пептидов значимое влияние могут оказывать гендерные и возрастные факторы, наличие коморбидной патологии, к примеру, ожирения, почечной недостаточности, а также физические нагрузки, прием ряда препаратов и ложноположительные факторы интерференции [155, 163].

BNP и NT-proBNP являются низкомолекулярными пептидами и, следовательно, могут проходить через гломерулярный фильтр в мочу. Было установлено, что нарушение гломерулярной фильтрации, характерное для хронической почечной недостаточности, сопровождается ростом сывороточного уровня натрийуретических пептидов [155]. Прогрессирование почечной недостаточности приводит к значительному увеличению их концентрации в сыворотке крови [163]. Ложноположительное повышение может быть обусловлено появлением гетерофильных антител. Механизм интерференции связан с влиянием гетерофильных антител на иммунологическую реакцию между диагностическим антителом, направленным против натрийуретических пептидов, и искомым антигеном [163].

Учитывая вышесказанное, выявленное нами исходное, до начала антрациклин-содержащей химиотерапии, повышение уровня сердечных биомаркеров выше референтных интервалов у части пациентов может быть объяснено наличием некоронарогенных причин, которые в нашем исследовании не были учтены.

Согласно ряду проведенных исследований, критической для выявления КТ считается кумулятивная доза доксорубицина 250 мг/м^2 [114], в связи с чем повторное определение уровня сердечных биомаркеров проводилось после достижения вышеуказанной кумулятивной дозы.

При данных дозах доксорубицина в обеих группах было выявлено достоверное ($p < 0,005$) увеличение концентраций тропонина I и NT-proBNP. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы. Так, в исследовании Lu et al. у 149 женщин, страдающих раком молочной железы было выявлено повышение уровня BNP после доксорубицин-содержащих курсов полихимиотерапии по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$) [17]. В исследовании A. Zidan et al. повышение уровня NT-proBNP выявлено у 24 из 80 пациентов, получающих терапию доксорубицином по поводу лимфомы Ходжкина, неходжкинских лимфом и ряда солидных опухолей [178]. По данным мета-анализа 61 исследования, включившего в себя 5691 пациентов, получающих терапию цитостатиками, обладающих кардиотоксичными побочными эффектами, было продемонстрировано повышение уровней BNP/NT-proBNP у 14,3% пациентов [178].

При анализе морфо-функциональных параметров сердца в динамике наблюдения от исходных значений до начала терапии антрациклинами и после окончания при накоплении кумулятивной дозы 250 мг/м^2 по доксорубицину между группами пациентов разного возраста были выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) в показателях, оцениваемых посредством импульсно-волновой и тканевой доплерографии. В частности, в группе пациентов молодого возраста показатели E, E' и отношение E/A были достоверно ($p < 0,05$) выше, соответственно, отношение E/E' было значимо ниже у молодых больных ($p < 0,001$). Данные различия обусловлены естественными физиологическими процессами старения, и проявляются нарушением диастолической податливости стенок ЛЖ вследствие возрастных изменений состава и структуры соединительнотканного матрикса.

Также, при выполнении Эхо-КГ в динамике через 6 и 12 месяцев после окончания антрациклин-содержащей химиотерапии, у пациентов, были выявлены статистически значимые различия. В частности, во всех группах через 6 месяцев после окончания лечения было выявлено изменение диастолической функции ЛЖ, которое проявлялось значимым ($p < 0,0001$) снижением пика E' и повышением соотношения E/E' . Такая динамика может свидетельствовать о нарушении диастолической релаксации стенок ЛЖ [174].

Известно, что, как сокращение, так и расслабление миокарда ЛЖ ассоциировано с параметрами кальциевого транзientа и связыванием ионов Ca^{2+} с тропонином С, что приводит к сокращению кардиомиоцита во время систолы. Известно, что ионы Ca^{2+} играют основную роль в регулировании сопряжения возбуждения-сокращения и в модуляции систолической и диастолической функции сердца. Количество ионов Ca^{2+} , доставляемых в цитоплазму, и скорость их элиминации из цитоплазмы представляют собой два основных фактора, определяющих скорость, интенсивность и продолжительность сокращения кардиомиоцитов [182]. Ca^{2+} -зависимая передача сигнала в процессе возбуждения-сокращения состоит из четырех этапов. Во-первых, ток Ca^{2+} генерируется Ca^{2+} -каналами L-типа, экспрессируемыми в Т-трубочках, и инициируется деполяризацией мембраны. Во-вторых, ионы Ca^{2+} диффундируют через узкую соединительную зону, активируя рианодиновые рецепторы и генерируя импульсы тока Ca^{2+} , что значительно усиливает исходный триггерный сигнал Ca^{2+} . Этот процесс известен как Ca^{2+} -индуцированное высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. В-третьих, Ca^{2+} , высвобождаясь из саркоплазматического ретикулума, затем диффундирует в цитоплазму для активирования сокращения кардиомиоцита путем связывания Ca^{2+} с тропонином С. Наконец, Ca^{2+} транспортируется обратно в саркоплазматический ретикулум с помощью каналов Са-АТФазы саркоплазматического ретикулума 2 (SERCA) и из клетки через Na/Ca

обменник. Дефицит Са и сбой на уровне хотя бы одного из вышеперечисленных этапов может вызвать дисфункцию миокарда [183, 189].

Внутриклеточный гомеостаз Ca^{2+} в кардиомиоцитах регулируется процессами фосфорилирования и дефосфорилирования нескольких ключевых Ca^{2+} -связанных протеинов, которые опосредованно контролируются состоянием общего гомеостаза Са [182].

Таким образом, регуляция внутренней концентрации ионов Са, позволяющая быстро достигать высоких его концентраций внутри клетки и затем элиминировать его, характеризуется работой рианодиновых рецепторов и каналов Са-АТФазы саркоплазматического ретикулума II [189]. Установлено, что антрациклиновые антибиотики способны приводить к нарушению работы рианодиновых рецепторов путем оксигенации SH-групп, что приводит к нарушению механизма Са-зависимого высвобождения ионов Са и может сопровождаться пролонгацией высвобождения Ca^{2+} в диастолу препятствуя расслаблению кардиомиоцита. Также установлено, что антрациклины способны приводить к изменению обратного тока кальция в саркоплазматическом ретикулуме путем снижения количества рецепторов каналов Са-АТФазы саркоплазматического ретикулума II, что обусловлено нарушением антрациклин-зависимой редукции мРНК этих каналов [182, 183].

Резюмируя это, полученные нами данные о нарушении в обследуемой когорте пациентов диастолической функции на фоне терапии антрациклинами, могут быть обусловлены повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} во время диастолы, которая препятствует нормальной релаксации кардиомиоцитов.

Вызывает особый интерес тот факт, что в подгруппе молодых пациентов, не принимающих профилактическую терапию, было отмечено значимое ($p < 0,005$) увеличение ИОЛП, что свидетельствует о более высоком, в сравнении с другими группами давлении наполнения ЛЖ.

На данный момент имеются сведения о влиянии на внутримиеокардиальный обмена Ca^{2+} селективных блокаторов β_1 -

адреноренорецепторов [182, 201]. Данная группа препаратов оказывает влияние на интрамиокардиальный обмен Ca^{2+} путём блокады таргетных рецепторов, приводя к протеинкиназа С и/или кальций-кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (СаМКII)-зависимому снижению фосфорилирования рианодиновых рецепторов, что может улучшать сократительную способность кардиомиоцитов [183, 189]. Изменение экспрессии СаМКII, кроме влияния на рианодиновые рецепторы, коррелирует и с другими дисгомеостатическими интрамиокардиальными процессами, в том числе обеспечивая влияние на экспрессию генов, выраженность воспаления и активность фибробластов [189, 201]. Подобный эффект данных препаратов способен улучшать диастолическую функцию миокарда.

Также возможно влияние на систему Т-трубочек кардиомиоцитов путем снижения механического напряжения и, соответственно, активности стресс-или деформация-зависимого сигналинга, который приводит к их разрушению. Возможными способами коррекции этого механизма является снижение пост- и преднагрузки на камеры сердца медикаментозными методами, что является доказанным для β_1 -адренореноблокаторов [182].

По данным построения кривых выживаемости Каплана-Мейера было выявлено, что 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, принимающих ЭМГПС.

Таким образом, учитывая влияние антрациклинов на тонкие внутриклеточные механизмы регуляции Ca^{2+} , можно предположить, что нарушение этих механизмов, в конце концов приводит к избыточному внутриклеточному накоплению ионов Ca^{2+} и является триггером апоптоза. С другой стороны, нарушение компенсации обмена Ca^{2+} с последующим истощением Na/Ca обменника, приводит к нарушению сократительной способности кардиомиоцита и развитию систолической дисфункции.

β -адреноблокаторы, как известно, оказывают влияние на многие этапы внутриклеточного обмена Ca^{2+} , в частности на Т-трубочки и рианодиновые

рецепторы. При этом можно предположить, что эффективность бисопролола в качестве средства профилактики АКМП только у молодых пациентов обусловлена большей активацией β -адренергических рецепторов на фоне имеющейся у них увеличенной активности симпатической нервной системы.

Также необходимо отметить, что, несмотря на то, что развитие окислительного стресса на сегодняшний день считается одним из ключевых механизмов патогенеза АКМП, а также, несмотря на выявленные нами достоверные изменения в активности АОС у пациентов разных возрастных групп, назначение ЭМГПС в качестве метода профилактики антрациклиновой КТ не оказало эффекта на частоту развития АКМП ни у молодых, ни у пожилых лиц, что может быть обусловлено интервальным применением препарата, либо фактом того, что, учитывая многофакторную природу механизма антрациклиновой КТ, необходимо влияние на несколько путей патогенеза с целью повышения эффективности профилактического воздействия.

Также на основании выявленных независимых предикторов построена модель логистической регрессии, позволяющая выявлять пациентов группы высокого риска развития АКМП. Несмотря на это существуют ограничения исследования ввиду небольшого объема выборки, в связи с чем, для уточнения специфичности и чувствительности данной модели, необходимо тестирование на более обширной выборке.

Таким образом, предложенный способ профилактики АКМП в виде назначения бисопролола в дозе 2,5 мг с последующим титрованием дозы до максимально переносимой, позволил снизить частоту развития АКМП на 71 % в подгруппе лиц молодого возраста. Также, предполагается, что разработанная нами прогностическая модель оценки риска развития АКМП в зависимости от возрастной категории, позволит выявлять пациентов группы высокого риска с целью тщательного мониторинга сердечной функции и своевременного назначения кардиопротективной терапии. В целом, выполнение диссертационной работы позволило достичь поставленной цели –

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

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/м^2 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/м^2 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/м^2 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/м^2 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/м^2 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/м^2 .

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/м^2 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКМП	—	антрациклиновая кардиомиопатия
АОС	—	антиоксидантная система
ВНС	—	вегетативная нервная система
ВСР	—	вариабельность сердечного ритма
ДК	—	диеновые конъюгаты
ИММЛЖ	—	индекс массы миокарда левого желудочка
ИОЛП	—	индекс объема левого предсердия
КДО	—	конечный диастолический объем
КДР	—	конечный диастолический размер
КСО	—	конечный систолический объем
КСР	—	конечный систолический размер
КТ	—	кардиотоксичность
ЛЖ	—	левый желудочек
МДА	—	малоновый диальдегид
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
ППТ	—	площадь поверхности тела
СН	—	сердечная недостаточность
ССЗ	—	сердечно-сосудистые заболевания
ССС	—	сердечно-сосудистая система
ФВЛЖ	—	фракция выброса левого желудочка
ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ЭКГ	—	электрокардиография
ЭМГПС	—	этилметилгидроксипиридина сукцинат
Эхо-КГ	—	эхокардиография
А	—	ранняя систолическая скорость трансмитрального кровотока
AUC	—	площадь под кривой

BNP	—	натрийуретический пептид В-типа
CaMKII	—	кальций-кальмодулин-зависимая протеинкиназа II
CI	—	доверительный интервал
DT	—	время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ
E	—	максимальная ранняя диастолическая скорость трансмитрального кровотока
E'	—	средняя скорость стенок в области фиброзного кольца
GSH	—	восстановленный глутатион
HF	—	мощность колебаний высокой частоты
HR	—	вероятность исхода
IVRT	—	время изоволюмического наполнения ЛЖ
LF	—	мощность колебаний низкой частоты
Me	—	медиана
NT-proBNP	—	N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида
OR	—	оценка шансов
pNN50	—	частота последовательных интервалов RR, разница между которыми превышает 50 мс
r-MSSD	—	разница последовательных интервалов RR
SD	—	стандартное отклонение
SDNN	—	стандартные отклонения среднего значения интервалов RR
SOD	—	супероксиддисмутаза
TAS	—	общая антиоксидантная активность
TP	—	общая мощность спектра
VLF	—	мощность колебаний очень низкой частоты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антрациклиновая кардиотоксичность: перспективы использования ивабрадина / Ю. А. Васюк, Е. Л. Школьник, В. В. Несветов [и др.] // *Cardiosоматика*. – 2012. – №4. – С. 65–69.
2. Валвере, В.Ю. Сравнительная оценка кардиотоксического действия противоопухолевых антибиотиков адриамицина и фарморубицина / В. Ю. Валвере, Л. В. Шхвацабая, Г. Б. Нью-Тян-де // *Кардиология*. – 1989. – № 9. – С. 64-66.
3. Возможности медикаментозной профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности / В. И. Чернов, Т. Л. Кравчук, Р. В. Зельчан [и др.] // *Сибирский онкологический журнал*. – 2015. – Т.1, №1. – С. 19-25.
4. Гаврилов, В.Б. Способ определения содержания гидроперекисей в плазме крови / В.Б. Гаврилов, Мишкорудная М.И А.с. 1018014 СССР.
5. Гендлин, Г.Е., Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики / Е. И. Емелина, И. Г. Никитин // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – №3. – С. 143-154.
6. Гершанович, М.Л. Кардиотоксичность противоопухолевых антрациклиновых антибиотиков и возможности ее предупреждения кардиоксаном (дексразоксаном) в онкологической практике / М. Л. Гершанович // *Вопросы онкологии*. – 2001. – Т. 47, №1. – С. 23–29.
7. Емелина, Е. И. Проблемы кардиологии в онкологической практике / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин // *Журнал Онкогематология*. – 2012. – №2. – С. 18-23.
8. Изменение функции левого желудочка сердца больных с лимфомами на фоне введения антрациклиновых антибиотиков / К. В. Шуйкова, Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2016. – Т.129, №1. – С. 41-46.

9. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления / М. Г. Матяш, Т. Л. Кравчук, В. В. Высоцкая [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – Т.30, №6. – С. 66-75.
10. Калинкина, Н. В. Повреждение сердца антрациклинами : монография / Н. В. Калинкина. – Донецк : Каштан, 2008. – 382 с.
11. Калюта, Т.Ю. Кардиотоксичность лекарственных препаратов: возможности профилактики и коррекции (обзор) / Т. Ю. Калюта, А. Р. Киселев, А. Х. Базарбаева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т.16, №3. – С.736–743.
12. Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевого лечения у детей / С. А. Кулева, Т.Ю. Семиглаова, Д. А. Звягинцева [и др.] // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 130-141.
13. Кардиоонкология, часть 2. Методы диагностики в кардиоонкологии / Е. В. Плохова, А. В. Сорокин, А. В. Стаферов [и др.] // Клиническая практика. –2018. – Т.9, №1. – С. 50–62
14. Кардиоонкология: влияние химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии на сердечно-сосудистую систему / Д. П. Дундуа, А. В. Стаферов, А. В. Сорокин [и др.] // Клиническая практика. – 2016. – №4. С. 41-48.
15. Кардиоонкология: современные аспекты диагностики сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии / Ю. А. Васюк, Е. Л. Школьник, В. В. Несветов [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2016. –Т.17, №6. – С. 383–387.
16. Кардиоонкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности / Ю. А. Васюк, Е. Л. Школьник, В. В. Несветов [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т.56, №12. – С. 72–79.
17. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией рака молочной железы: факторы риска, патогенез / Н. Б. Конончук, Н. П. Митьковская,

- Е. С. Абрамова [и др.] // Медицинский журнал (Минск). – 2013. – Т.45, №3. – С. 4-7.
18. Кротова, Ю. Н. Роль апоптоза в патологии миокарда / Ю. Н. Кротова, В. Н. Каркищенко, Д. П. Хлопонин // Биомедицина. – 2005. – Т.1, № 1. – С. 17-24.
19. Лэнг, Т. А. Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Лэнг, Мишель Сесик; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – Москва: Практическая медицина, 2011. – 477 с.
20. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / Л. М. Макаров, В. Н. Комолятова, О. О. Куприянова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т.106, №2. – С. 6-71.
21. Овчинников, А. Г. Роль кардиолога в ведении больных, получающих антрациклины. Раннее выявление и профилактика антрациклиновой кардиомиопатии / А. Г. Овчинников, М. В. Виценя, Ф. Т. Агеев // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2015. –Т.16, №6. С. 396–404.
22. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [и др.] // М.: Слово. - 2006. - 556 с.
23. Патент № 2144674 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/52, G01N 33/68. Способ определения антиоксидантной активности супероксиддисмутазы и химических соединений: № 99103192/14 : заявл. 24.02.1999 : опубл. 20.01.2000 / Т. В. Сирота.
24. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии / М. В. Виценя, Ф. Т. Агеев, М. Ю. Гиляров [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10, №3. – С. 66-87.

25. Селиверстова, Д.В. Кардиотоксичность химиотерапии / Д. В. Селиверстова, О. В. Евсина // Seliverstova D. V., Evsina O. V. // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2016. – Т.15, №1. – С.50-57.
26. Сердечные тропонины в выявлении кардиотоксичности у пациентов, подвергающихся химиотерапии / О. В. Крикунова, Ю. А. Васюк, Р. В. Висков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №12. – С. 119-125.
27. Стальская И.Д. Метод определения диеновых конъюгатов ненасыщенных жирных кислот / Современные методы в биохимии // Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина 1977. – С. 63-64.
28. Тарасевич, Р. А. Проблема антрациклиновой кардиотоксичности противоопухолевой терапии в детском возрасте / Р. А. Тарасевич, И. В. Бегун // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2005. – Т. 4. №1. – С. 58–64.
29. Эндотелиальная дисфункция как патогенетический фактор повреждения внутренних органов при полихимиотерапии рака молочной железы / И. М. Радюкова, Г. И. Нечаева, О. Ю. Кореннова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 27, № 1. – С. 85-89.
30. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // J Card Fail. – 2017. – Vol. 23, №8. – P. 628-651.
31. A clinicopathological analysis of adriamycin cardiotoxicity / E. A. Lefrac, J. Pithe, S. Rosenheim [et al.] // Cancer (Philad.). – 1973. – Vol. 32. – P. 302-314.
32. Adams, M.J. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention / M. J. Adams, S.E. Lipshultz // Pediatr. Blood Cancer. – 2005. – Vol. 44, №7. – P. 600-606.

33. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention / P. K. Singal, N. Iliskovic, T. Li [et al.] // FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. – 1997. – Vol.12, №11. – P. 931–936.
34. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients / C. Praga, G. Beretta, P. L. Vigo [et al.] / Cancer Treat. Rep. – 1979. – Vol. 63. – P. 827-834.
35. Advanced Heart Failure Therapies for Patients With Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy / G. H. Oliveria, M. Quattan, S. Al-Kindi [et al.] // Circ Heart Fail. – 2014. – №7. – P. 1050-1058.
36. Age standardization of rates: a new WHO standard / O.B. Ahmad, C. Boschi-Pinto, A. D. Lopez [et al.] // GPE Discussion Paper Series. – 2005. – №31. – P.1-14.
37. Angsutararux, P. Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Overview of the Roles of Oxidative Stress / P. Angsutararux, S. Luanpitpong, S. Issaragrisil // Oxid Med Cell Longev. – 2015. – Vol. 2015. – P.1-13.
38. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside / L. Gianni, E H. Herman, S. E. Liphultz [et al.] // NIH Public Access. – 2008. – Vol. 26, №22. – P.3777–3784.
39. Anthracycline cardiotoxicity: new actors on the stage / D. Cappetta, K. Urbanek, F. Rossi [et al.] // Transl Cancer Res. – 2018. – Vol.7, №5. – P. 580–583.
40. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity / J. V. McGowan // Cardiovasc Drugs Ther. – 2017. – Vol. 31, №1. – P. 63-75.
41. Anthracycline therapy is associated with cardiomyocyte atrophy and preclinical manifestations of heart disease / T. Ferreira de Souza, A. C. Silva, O. Costa [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2018. – Vol. 11. – P. 1045–1055.
42. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Lamantia [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55, №3. – P. 213-220.

43. Anthracycline-induced cardiotoxicity / R. Hrdina, V. Gersl, I. Klimtova [et al.] // *Acta Medica (Hradec Kralove)*. – 2000. – Vol. 43, №3. – P. 75-82.
44. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment / F. Cai, M. Falar Luis, X. Lin [et al.] // *Molecular and clinical oncology*. – 2019. – Vol.11, №1. – P.342-352.
45. Anthracycline-induced suppression of GATA-4 transcription factor: implication in the regulation of cardiac myocyte apoptosis / Y. Kim, A. G. Ma, K. Kitta [et al.] // *Mol Pharmacol*. –2003. – Vol. 63, №2. – P. 368-377.
46. Anthracycline-mediated cardiomyopathy: basic molecular knowledge for the cardiologist / J. Salazar-Mendiguchia, J. Gonzales-Costello, J. Roca [et al.] // *Arch Cardiol Mex*. – 2014. – Vol. 84. – P. 218-223.
47. Anthracycline-related cardiotoxicity in older patients with acute myeloid leukemia: a Young SIOG review paper / N. Neuendorff, K. P. Loh, A. S. Mims [et al.] // *Blood Adv*. – 2020. – Vol.25, №4. – P. 762-775.
48. Anthracyclines induced calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes / C. C. Lim, C. Zuppinger, X. Guo [et al.] // *J Biol Chem*. – 2004. – Vol. 279. – P. 8290-8299.
49. Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms / L. Rochette, C. Guenancia, A. Gudjoncik [et al.] // *Trends Pharmacol Sci*. – 2015. – Vol. 36. – P. 326-348.
50. Antineoplastic Drug-Induced Cardiotoxicity: A Redox Perspective / G. Varricchi, P. Ameri, C. Cadeddu [et al.] // *Front Physiol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 167–173.
51. Armenian, S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity / S. Armenian, S. Bhatia // *Amer. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*. – 2018. – №38. – P.3-12.
52. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and

- trastuzumab / H. Sawaya, I. A. Sebag, J. C. Plana [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2012. – №5. – P. 596-603.
53. Barbar, T. Cardiomyopathy Prevention in Cancer Patients / T. Barbar, S. S. Mahmood, J. E. Liu // *Cardiol. Clin.* – 2019. – Vol. 37, №4. – P.441-447.
 54. Bernstein, D. Anthracycline Cardiotoxicity: Worrisome Enough to Have You Quaking? / D. Bernstein // *Circ. Res.* – 2018. – Vol. 122, №2. – P.188-190.
 55. Beta-blockade intolerance in anthracycline-induced cardiomyopathy / J. Y. Tabet, P. Meurin, A. Ben Driss [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2006. – Vol.106. – P.132–134.
 56. Bhagat, A. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention / A. Bhagat, E. S. Kleinerman // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2020. – № 1257. – P.181-192.
 57. Biasillo, G. Cardio-oncology: gaps in knowledge, goals, advances, and educational efforts / G. Biasillo, C. M. Cipolla, D. Cardinale // *Oncol. Rep.* – 2017. – №19 – P. 55
 58. Bird, B. R. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems / B. R. Bird, S. M. Swain // *Clin. Cancer. Res.* – 2008. – Vol. 14, № 1. – P.14-24.
 59. Brana, I. Cardiotoxicity / I. Brana, J. Tabernero // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol.21, №7. – P.173-179.
 60. Breast Cancer and Heart Failure / Z. Almuwaqqat, J. L. Meisel, A. Barac [et al.] // *Heart Fail. Clin.* – 2019. – Vol.15, № 1. – P.65-75.
 61. Bristow, M. R. Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity / M. R. Bristow, M. E. Billingham, J. M. Mason [et al.] // *Cancer Treat. Rep.* – 1978. – № 62. – P.873-879.
 62. Cardiac Complications of Cancer Therapy: Pathophysiology, Identification, Prevention, Treatment, and Future Directions / Jain D., R. R. Russell, R. G. Schwartz [et al.] // *Curr Cardiol Rep.* – 2017. – Vol. 19, № 5. – P. 36 - 48.
 63. Cardiac dysfunction after cancer treatment / M. S. Ewer, S.M. Swain, D. Cardinale // *Tex. Heart Inst. J.* – 2011. – Vol. 38, № 3. – P. 248-252.

64. Cardiac function in Wilms' tumor survivors / K. Sorensen, G. Levitt, D. Sebagmontefiore [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol.13. – P. 1546-1556.
65. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy / J. J. Monsuez, J. C. Charniot, N. Vignat [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2010. – Vol.144. – P. 3–15.
66. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy / P. Morandi, P. A. Ruffini, G. M. Benvenuto [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2005. – Vol.35. – P. 323-334.
67. Cardiac troponin I in patients with hematologic malignancies / E. Missov, C. Calzolari, J. M. Davy [et al.] // *Cardiac Coron Artery Dis.* – 1997. – Vol. 8. – P. 537–541.
68. Cardinale, D. Cardiotoxicity of Anthracyclines / D. Cardinale, F. Iacopo, C.M. Cipolla // *Frontiers in cardiovascular medicine.* – 2020. – Vol.26, №7. – P.1-14.
69. Cardiomyocyte death in doxorubicin-induced cardiotoxicity / Y. W. Zhang, T. Bawa-Khalfe, L. S. Lu [et al.] // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* – 2009. – Vol. 57. – P. 435–45.
70. Cardio-oncology: A Focus on Cardiotoxicity / A. Koutsoukis, A. Ntalianis, E. Repasos [et al.] // *Eur Cardiol.* – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. 64-69.
71. Cardio-Oncology: Progress in Diagnosis and Treatment of Cardiac Dysfunction / J. Tromp, L. C. Steggink, D. J. Van Veldhuisen [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2017. – Vol. 101, № 4. – P. 481-490
72. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines / E. C. Van Dalen, H. N. Caron, H. O. Dickinson [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – №6. – P. 23-35.
73. Cardiotoxicity and oncological treatments / A. Schlitt, K. Jordan, D. Vordermark [et al.] // *Dtsch Arztebl Int.* – 2014. – Vol.111, №10. – P. 161-168.
74. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / L. A. Smith, V. Cornelius, C. Plummer [et al.] // *BMC Cancer.* – 2010. – Vol.10. – 337-342.

75. Cardiotoxicity of anthracycline therapy: current perspectives / M. Valcovici, F. Andrica, C. Serban [et al.] // Arch Med Sci – 2016. – №12 – P. 428–435
76. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention / A. Albini, G. Pennesi, F. A. Donatelli [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2010. – №102. – P.14–25.
77. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management / G. Urigliano, D. Cardinale, S. Dent [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2016. – Vol. 66, №4. – P.309–325.
78. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children / V. C. Simbre, S. A. Duffy, G. H. Dadlani [et al.] // Paediatr. Drugs. 2005. – Vol. 7, №3. – P. 187–202.
79. Cardiotoxicity of Cancer Therapy / J. D. Floyd, D. T. Nguyen, R. L. Lobins [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – Vol. 30, №23. – P. 7685–7696.
80. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines / D. Bovelli, G. Plataniotis, F. Roila [et al.] // Ann Oncol. – 2010. – №21. – P.277-282.
81. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs / K.G. Schimmel, D. J. Richel, R. B. van den Brink [et al.] // Cancer Treat. Rev. – 2004. – Vol. 30, №2. – P.181–191.
82. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality / N. Pavo, M. Raderer, M. Hülsmann [et al.] // Heart. – 2015. – Vol. 101. – P. 1874–1880.
83. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1 / H. M. Chang, R. Moudgil, T. Scarabelli [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2017. – Vol. 70, № 20. – P. 2536-2551.
84. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management / E. T. Yeh, A. T. Tong, D. J. Lenihan [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109, №25. – P. 3122-3131.

85. Cardiovascular disease in adult survivors of childhood cancer / S. E. Lipshultz, V.I. Franco, T. L. Miller [et al.] // *Annu Rev Med.* – 2015. – Vol. 66. – P. 161-76.
86. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines / G. Curigliano, D. Cardinale, T. Suter // *Ann Oncol.* – 2012. – №23. – P.155-66.
87. Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab / J. Drimal, J. Zurova-Nedelceva, V. Knezl [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2006. – Vol. 27. – P. 176–179.
88. Cause of death in cancer patients / N. G. Zaorsky, T. M. Churilla, B. L. Egleston [et al.] // *Ann Oncol.* – 2017. – Vol. 28, №2. – P. 400-407.
89. Chaladze, T. Early cardiotoxicity induced by treatment of hematologic malignancies and the risk-factors of its manifestation / T. Chaladze, I. Megreladze, M. Zodelava // *Georgian Med News.* – 2005. № 129. – P.117-119
90. Chemotherapeutic Drugs and Mitochondrial Dysfunction: Focus on Doxorubicin, Trastuzumab, and Sunitinib / S. Gorini, A. De Angelis, L. Berrino [et al.] // *S Oxid Med Cell Longev.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-15.
91. Chronic cardiotoxicity of anticancer anthracyclines in the rat: role of secondary metabolites and reduced toxicity by a novel anthracycline with impaired metabolite formation and reactivity / G. Sacco, R. Giampietro, E. Salvatorelli [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 139, № 3. – P. 641–651.
92. Clinical correlation between brain natriuretic peptide and anthracycline-induced cardiac toxicity / H.S. Lee, C. B. Son, S. H. Shin [et al.] // *Cancer Res Treat.* – 2008. –Vol. 40. – P. 121-126.
93. Clinical development of targeted and immune based anti-cancer therapies / N. A. Seebacher, A. E. Stacy, G. M. Porter [et al.] // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2019. – Vol. 156, №38. – P. 1-12.

94. Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy / J. Liu, J. Banchs, N. Mousavi N [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2018. – Vol. 11, №8. – P.1122-1131.
95. Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin / S. Zhou, A. Starkov, M. K. Froberg [et al.] // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61. – P. 771–777.
96. DeSantis, C. E. Cancer treatment and survivorship statistics / C.E. DeSantis, C. C. Lin, A. B. Mariotto // CA Cancer J Clin. – 2014. – Vol. 64, № 4. – P. 252-71.
97. Detection and monitoring of cardiotoxicity-what does modern cardiology offer? / R. Jurcut, H. Wildiers, J. Ganame [et al.] // R Support Care Cancer. – 2008. – Vol. 16, №5. – P. 437–445.
98. Dexrazoxane for cardioprotection in older adults with acute myeloid leukemia / P. Vachhani, S. Shin, J. Baron [et al.] // Leuk Res Rep. – 2017. №7. – P. 36-39
99. Diagnostic strategies for early recognition of cancer therapeutics–related cardiac dysfunction / C. R. Manrique, M. Park, N. Tiwari [et al.] // Clin Med Insights Cardiol. – 2017. – Vol.11, P.1–12.
100. Douraid, K.S. Chemotherapy Induced Cardiomyopathy: Pathogenesis, Monitoring and Management / K. S. Douraid, I. R. Kakil // J. Clin. Med Res. – 2009. Vol. 1, №1. – P. 8-12.
101. Doxorubicin cardiotoxicity. Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals / M. A. Friedman, M. J. Bozdech, M. E. Billingham [et al.] // JAMA. – 1978. – Vol. 240, №15. – P. 1603–1606.
102. Doxorubicin metabolism and toxicity in human myocardium: role of cytoplasmic deglycosidation and carbonyl reduction / S. Licata, A. Saponiero, A. Mordente [et al.] // Chem. Res. Toxicol. – 2000. – Vol. 13, № 5. – P. 414–420.
103. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma / D. L. Hershman, R. B

- McBride, A. Eisenberger [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26. – P. 3159-3165.
104. Doxorubicin-Dependent Reduction of Ferrylmyoglobin and Inhibition of Lipid Peroxidation: Implications for Cardiotoxicity of Anticancer Anthracyclines / P. Menna, E. Salvatorelli, R. Giampietro [et al.] // *Chemical Research in Toxicology*. – 2002. – № 15 – P. 1179-1189.
 105. Doxorubicin-induced cardiomyopathy associated with inhibition of autophagic degradation process and defects in mitochondrial respiration / C.S. Abdullah, S. Alam, R. Aishwarya [et al.] // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 1 – 20.
 106. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies / Y. Ocnavia, C. G. Tochetti, K. L. Gabrielson [et al.] // *J Mol Cell Cardiol*. – 2012. – Vol. 52. – P. 1213-1225.
 107. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure / R. L. Page, C. L. O'Bryant, D. Cheng [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, №6. – P. 32-69.
 108. Early Breast Cancer Therapy and Cardiovascular Injury / L. W. Jones, M. J. Haykowsky, J. J. Swartz [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 50, №15. – P. 1435–1441.
 109. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Bacchiani [et al.] // *Circulation*. – Vol.131. P. 1981-1988.
 110. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab / B. Ky, M. Putt, H. Sawaya [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Vol. 63. – P. 809–816.
 111. Ellman, G.L. Tissue sulfhydryl groups / G.L. Ellman // *Arch. Biochem. Biophys*. – 1959. – №82 – P. 70-77.
 112. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies.

- The OVERCOME Trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies) / X. Bosch, M. Rovira, M. Sitges [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 63, №1. – P. 2355-2362.
113. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer / Ryberg M., D. Nielsen, G. Cortese [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol.16. – P.3502-3508.
 114. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines / Z. L. Zamorano, P. Lancellotti, D. R. Munoz [et al.] // European Heart Journal. 2016. – Vol. 37, №36. – P. 2768-2801.
 115. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology / J. Herrmann, A. Lerman, N. P. Sandhu [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2014. – № 89. P.1287–1306.
 116. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / J. C. Plana, M. Galderisi, A. Barac [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2014. – Vol. 15. – P. 1063–1093.
 117. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer / S. E. Lipshultz, S. R. Lipsitz, S. M. Mone [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol.332. – P.738-743.
 118. Florescu, M. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity / M. Florescu, M. Cinteza, D. Vinereanu // Maedica (Buchar). – 2013. – Vol. 8. – P. 59–67.
 119. Folch, I. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues / I. Folch, M. Lees, G.H. Sloane-Stenley // J.Biol. Chem. – 1957. – №226. – P.497-509.

120. Free radical-dependent DNA lesions are involved in the delayed cardiotoxicity induced by adriamycin in the rat / E. Monti, E. Prosperi, R. Supino [et al.] // *Anticancer Res.* – 1995. – Vol.15. – P. 193-197.
121. Gewirtz, D. A. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin / D. A. Gewirtz // *Biochem Pharmacol.* – 1999. – Vol. 57, №7. – P. 727-741.
122. Ghigo, A. New signal transduction paradigms in anthracycline-induced cardiotoxicity / A. Chigo, M. Li, E. Hirsch // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research.* – 2016. – Vol. 1863, №7. – P.1916-1925.
123. Hahn, V. S. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies / V. S. Hahn, D. J. Lenihan, B. Ky // *J Am Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 3, № 2. – P. 1-14.
124. Hantson, P. Mechanisms of toxic cardiomyopathy / P. Hantson // *Clin Toxicol (Phila).* – 2019. – Vol.57, № 1. – P. 1-9.
125. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with hematologic malignancies subjected to high-dose chemotherapy in the course of hematopoietic stem cell transplantation / M. Poreba, R. Poreba, P. Gac [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2014. – Vol. 19, №2. – P. 157-165.
126. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender / K. Jensen-Urstad, N. Storck, F. Bouvier [et al.] // *Acta Physiol. Scand.* – 1997. – Vol. 160. – P. 235-241.
127. Henriksen, P. A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention / P. A. Henriksen // *Heart.* – 2018. – Vol. 104. P.971–977.
128. Higgins, A. Y Chemotherapy-induced cardiomyopathy / A. Y. Higgins, T. D. O'Halloran, J. D. Chang // *Heart Failure Reviews.* – 2015. – Vol.20. №6. – P.721–730.

129. ICOS-ONE Study Investigators. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial / D. Cardinale, F. Ciceri, R. Latini [et al] // *Eur J Cancer*. – 2018. – Vol. 94. P.126-137.
130. Idarubicin cardiotoxicity: A retrospective study in acute myeloid leukemia and myelodysplasia / P. Anderlini, R. S. Benjamin, F. C. Wong [et al] // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol.13, №11. – P.2827-2834.
131. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity / S. Zhang, X. Liu, T. Bawa-Khalfe [et al.] // *Nat Med*. – 2012. – Vol.18. – P. 1639–1642.
132. Impairment of diastolic function during short-term anthracycline chemotherapy / Cottin Y., C. Touzery, B. Coudert [et al.] // *Br. Heart J.* – 1995. – Vol.73, № 1. – P.61-64.
133. Incidence and risk factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive nonHodgkin's lymphoma / S. Limat, E. Daguindau, J. Cahn [et al.] // *J Clin Pharm Ther.* – 2014. – Vol. 39, № 2. – P. 168-74.
134. Induction of antioxidants by adriamycin in mouse heart / X. Yin, H. Wu, Y. Chen [et al.] // *Biochem Pharmacol.* – 1998. – Vol.56, №1. – P. 87-93.
135. Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy / J. W. Mason, M. R. Bristow, M. E. Billingham [et al.] // *Cancer Treat Rep.* – 1978. – Vol.62. – P.857-864.
136. Jensen, B. V. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients / B. V. Jensen, T. Skovsgaard, S. L. Nielsen // *Ann Oncol.* – 2002. – Vol.13, №5. – P. 699–709.
137. Jiji, R.S. Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs / R. S. Jiji, C. M. Kramer, M. Salerno // *J Nucl Cardiol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 377–388.

138. Kalam, K. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis / K. Kalam, T. H. Marwick // *Eur J Cancer*. – 2013. – Vol. 49. – P. 2900-2909.
139. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study / M. C. Mertens, Y. Yasui, J. P. Neglia [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2001. – Vol. 19, № 13. – P. 3163-3172.
140. Le Saux, O. Toxicity of cancer therapies in older patients / O. Le Saux, C. Falandry // *Curr Oncol Rep*. – 2018. – Vol. 20, №8. – P. 64-69.
141. Left ventricular diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood. Relation with systolic function, symptoms, and pathophysiology / F. A. Bullock, M. G. Mott, A. Oakhill [et al.] // *Br. Heart J*. – 1995. – Vol.73, № 4. – P.340-350.
142. Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines / T. G. Neilan, O. R. Coelho-Filho, D. Pena-Herrera [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2012. – Vol.110. – P. 1679-1686.
143. Leong, S. L. Candidate Gene Association Studies of Anthracycline-induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis / S. L. Leong, N. Chaiyakunapruk, S. W. Lee // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7, №1. – P. 39-48.
144. Levis, B. E. Cardiotoxic effects of anthracycline-based therapy: what is the evidence and what are the potential harms? / B. E. Levis, P. F. Binkley, C. L. Shapiro // *Lancet Oncol*. – 2017. – Vol. 18, № 8. – P. 445-456.
145. Marcillat, O. Oxidative and non-oxidative mechanisms in the inactivation of cardiac mitochondrial electron transport chain components by doxorubicin / O. Marcillat, Y. Zhang, K. J. Davies // *Biochem J*. – 1989. – Vol. 259, № 1. – P. 181-189.
146. Maternal plasma total antioxidant status in preterm labor / A. Cinkaya, H. L. Keskin, U. Buyukkagnici [et al.] // *Obstet Gynaecol Res*. – 2010. - №36. – P.1185-1188
147. Mechanisms and management of doxorubicin cardiotoxicity / Y. Shi, M. Moon, S. Dawood [et al.] // *Herz*. – 2011. – Vol.36. – P. 296–305.

148. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? / D. B. Sawyer, X. Peng, B. Chen [et al.] // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2012. – Vol. 53. – P. 105-113.
149. Michel, L. Cardio-oncology: need for novel structures / L. Michel, T. Rassaf // *Eur J Med Res*. – 2019. Vol.24, №1. – P. 1-4.
150. MicroRNAs in the diagnosis and prevention of druginduced cardiotoxicity / M. Skala, B. Hanouskova, L. Skalova [et al] // *Arch Toxicol*. – 2019. – Vol. 93, № 1. – P. 1-9.
151. Mughal, W. Striking a balance: autophagy, apoptosis, and necrosis in a normal and failing heart / W. Mughal, R. Dhingra, L. A. Kirshenbaum // *Curr Hypertens Rep*. – 2012. – Vol. 14, № 6. – P. 540-547.
152. Murabito, A. Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Is Mitochondrial Dysfunction the Answer? / A. Murabito, E. Hirsch, A. Ghigo / *Front Cardiovasc Med*. – 2020. – Vol. 7. – P. 35-42.
153. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy / D. Cardinale, M. T. Sandri, A. Martinoni [et al.] // *Ann Oncol*. – 2002. – Vol. 13. – P.710–715.
154. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients / M. Ryberg, D. Nielsen, G. Cortese [et al.] // *J Natl Cancer Inst*. – 2008. – Vol. 100, № 15. – P. 1058-1067.
155. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? / M. T. Sandre, M. Salvatici, D. Cardinale [et al.] // *Clin Chem*. – 2005. – Vol. 51. – P. 1405–1410.
156. O'Shaughnessy, J. Treatment for anthracyclinepretreated metastatic breast cancer / J. O'Shaughnessy, C. Twelves, M. Aapro // *Oncologist*. – 2002. – Vol. 7. – P. 4-12.
157. P53 inhibition exacerbates late-stage anthracycline cardiotoxicity / W. Zhu, W. Zhang, W. Shou [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2014. – Vol. 103, № 1. – P. 81-89.

158. Pai, V. B. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention / V. B. Pai, M. C. Nahata // *Drug Saf.* – 2000. – Vol.22, №4. – P. 263-302.
159. Paradoxical inhibition of cardiac lipid peroxidation in cancer patients treated with doxorubicin / G. Minotti, C. Mancuso, A. Frustaci [et al.] // *Pharmacologic and molecular reappraisal of anthracycline cardiotoxicity J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98. – P. 650-661.
160. Pathophysiology of anthracycline cardiotoxicity / D. Mele, C. Tocchetti, P. Pagliaro [et al.] // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2016. – Vol. 17. – P. 3-11.
161. Pharmacology at work for cardio-oncology: ranolazine to treat early cardiotoxicity induced by antitumor drugs / G. Minotti // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2013. – Vol. 346, №3. – P. 343–349.
162. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity / M. S. Avila, S. R. Siqueira, S. M. Ferreira [et al] // *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* – 2019. – Vol. 15, №4. – P. 267-273.
163. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy / D. Cardinale, M. T. Sandri, A. Colombo [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 2749-2754.
164. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy / N. Kalay, E. Basar, I. Ozdogru [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 48, №11. – P. 2258–2262.
165. Rahman, A. Anthracycline-induced cardiotoxicity and the cardiacsparing effect of liposomal formulation / A. Rahman, S. Wamique Yusuf, M. S. Ewer // *Int. J. Nanomedicine.* – 2007. – Vol. 2. – P. 567–583.
166. Raj, S. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment / S. Raj, V. I. Franco, S. E. Lipshultz // *Curr Treat Options Cardio Med.* – 2014. – Vol. 16. – 315 – 317.
167. Rationale and Design of the Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes: The SUCCOUR Trial / T. Negishi, P.

- Thavendiranathan, K. Negishi [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2018. – Vol. 11, №8. – P. 1098-1105.
168. Reardon, M. Changes in heart rate variability with age / M. Reardon, M. Malik // PACE. – 1996, Vol. 19. – P.1863-1866.
 169. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2015. – Vol.28, N1. – P.1-39
 170. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2016. – Vol.29, N4. – P.277-314.
 171. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity / M. Lotrionte, G. Biondi-Zoccai, A. Abbate [et al.] // Am J Cardiol. –2013. –Vol.112. – P.1980-1984.
 172. Riddell, E. The role of cardiac biomarkers in cardio-oncology / E. Riddell, D. Lenihan // Curr Probl Cancer. – 2018. – Vol. 42, № 4. – P. 375-385.
 173. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure / D. D. Von Hoff, M. W. Layard, P. Basa P [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 1979. Vol.91, №5. – P.710–717.
 174. Sala, V. New avenues in cardio-oncology / V. Sala, M. Li A. Ghigo // Aging (Albany NY). – 2019. – Vol. 11, № 4. – P. 1075-1076.
 175. Santos, D. S. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: from mechanisms to development of efficient therapy (Chapter 1) / D.S. Santos, R. C. S. Goldenberg // Cardiotoxicity: Intech Open. – 2018. – P. 3–24.
 176. Schwartz, R. G. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively / R. G. Schwartz, D. Jain, E. Strozynsky // J Nucl Cardiol. – 2013. – Vol. 20, №3. – P. 443-464.

177. Senkus, E. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment / E.Senkus, J. Jassem // *Cancer Treat Rev.* – 2011. №37 – P. 300-311
178. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients / S. Romano, S. Fratini, E. Ricevuto [et al.] // *Br J Cancer.* – 2011. Vol. 105. – P.1663–1668.
179. Serum biomarkers evaluation to predict chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients / F. De Iuliis, G. Salerno, L. Taglieri [et al.] // *Tumour Biol.* – 2016. – Vol. 37. – P. 3379–3387.
180. Shaikh, A. Y. Chemotherapy-induced cardiotoxicity / A. Y. Shaikh, J. A. Shih // *Curr Heart Fail.* – 2012. – Vol.9, №2. – P. 117–127.
181. Siegel, R. L. Cancer statistics / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* – 2016. – Vol. 66, № 1. – P. 7-30.
182. Singh, R.M. Protein kinase C and cardiac dysfunction: a review / R.M. Singh, E. Cummings, C. Pantos // *Heart Fail Rev.* – 2017. – Vol.22, №6. – P.843-859.
183. Sossalla, S. Inhibition of elevated Ca²⁺/ calmodulin-dependent protein kinase II improves contractility in human failing myocardium / S. Sossalla, N. Fluschnik // *CircRes.* – 2010. – Vol.107, №9. – P.1150–1161.
184. Structural dimorphism in the mitochondrial targeting sequence in the human manganese superoxide dismutase gene / S. Shimoda-Matsubayoshi, H. Matsumine, T. Kobayashi [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1996. – Vol. 226. – P. 561-565.
185. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging-a pilot study / R. Wassmuth, S. Lentzsch, U. Erdbruegger [et al.] // *Am Heart J.* – 2001. – Vol. 141, №6. – P.1007–1113.
186. Suter, T.M. Cancer drugs and the heart: importance and management / T.M. Suter, M.S. Ewer // *Eur Heart J.* – 2013. – №34 – P. 1102–11.
187. Suzuki, Y. Cardiovascular complications in oncology patients / Suzuki, Y., Tokuda Y. // *Nippon Rinsho.* – 2003. – Vol. 61, №6. – P. 984–989.

188. Swain, S. M. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials / S. M. Swain, F. S. Whaley, M. S. Ewer // *Cancer*. – 2003. – Vol. 97, №11. – P. 869-2879.
189. The cardiac ryanodine receptor, but not sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase, is a major determinant of Ca(2+) alternans in intact mouse hearts / B. Sun, J. Wei, X. Zhong [et al.] // *J Biol Chem*. – 2018. – Vol. 293, № 35. – P. 13650-13661.
190. The cardiotoxicity of chemotherapy: New prospects for an old problem / G. M. Miolo, N. La Mura, P. Nigri [et al.] // *Radiol Oncol*. 2006. – Vol. 40, №3. – P. 149-161.
191. The molecular pharmacology of doxorubicin in vivo / J. Cummings // *Eur J Cancer*. – 1991. – Vol. 27, №5. – P.532–535.
192. Topoisomerases and Anthracyclines: Recent Advances and Perspectives in Anticancer Therapy and Prevention of Cardiotoxicity / A. Mordente, E. Meucci, G. E. Martorana [et al.] // *Curr Med Chem*. – 2017. – Vol. 24, №15. – P. 1607-1626.
193. Treatment-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Review of the Interest of Practicing a Physical Activity / A. Ginzac, J. Passildas, T. Gadea [et al.] // *Oncology*. – 2019. – Vol. 96, № 5. – P. 223-234.
194. Troponins and Natriuretic Peptides in Cardio-Oncology Patients-Data From the ECoR Registry / L. Hinrichs, S. M. Mrotzek, R. I. Mincu [et al.] // *Front Pharmacol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 740-750.
195. Use of biomarkers for the assessment of chemotherapy-induced cardiac toxicity / E. S. Christenson, T. James, V. Agrawal [et al.] // *Clin Biochem*. – 2015. – Vol. 48. – P. 223–235.
196. Use of echocardiography to evaluate the cardiac effects of therapies used in cancer treatment: what do we know? / L. Oreto, M. C. Todaro, M. M. Umland [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2012. – Vol. 25. – P. 1141–1152.
197. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a

- systematic review / P. Thavendiranathan, F. Poulin, K D. Lim [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2014. Vol. 63, №1. – P. 2751-2768.
198. Vasu, S. Understanding cardiovascular injury after treatment for cancer: an overview of current uses and future directions of cardiovascular magnetic resonance / S. Vasu, W. G. Hundley // J Cardiovasc Magn Reson. – 2013. – Vol. 31, №15. – P.66-73.
 199. Vejpongsa, P. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities / P. Vejpongsa, E.T.H. Yeh // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64/ – P. 938–945.
 200. Volkova, M. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment / M. Volkova, R. Russell // Curr. Cardiol. Rev. – 2011. – №7. – C. 214–220.
 201. Wallace, K. B. Adriamycin-induced interference with cardiac mitochondrial calcium homeostasis / K. B. Wallace // Cardiovasc Toxicol. – 2007. – Vol. 7. – P. 101–107.
 202. Yeh, E.T. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management / E. T. Yeh, C. L. Bickford // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 53, №24. – P. 2231-2247.
 203. Yeh, E.T. Oncocardiology-past, present, and future: a review / E. T. Yeh, H. M. Chang // JAMA Cardiol. – 2016. – №1. – P. 1066-1072.