

На правах рукописи

Чибашова Анжелика Владимировна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ
ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ
МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ
ЛЕЙКОЗОМ**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Самара, 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Давыдкин Игорь Леонидович

Официальные оппоненты:

Боровкова Наталья Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора Института терапии, заведующий кафедрой терапии и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Кароли Нина Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Защита диссертации состоится «__» _____ 202__ г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.05 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 202__ года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Губарева Ирина Валерьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) – клональные опухолевые заболевания кроветворной ткани, связанные с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становятся блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток [Клинические рекомендации, 2020]. Заболеваемость ОМЛ составляет в среднем 3–5 человек на 100 тыс. населения в год, однако показатель увеличивается у лиц в возрасте старше 80 лет, достигая 12-13 случаев на 100 тыс. населения. Медиана возраста этого заболевания составляет 65 лет [Клинические рекомендации, 2020]. В Российской Федерации пик диагностики ОМЛ приходится на возраст старше 75 лет, показатель заболеваемости в данной возрастной группе составляет 6,02 случаев на 100 тыс. населения [Каприн А.Д. с соавт., 2024].

С 1970-х годов одной из основных групп препаратов, применяемых для лечения острых миелоидных лейкозов, являются антрациклиновые антибиотики: даунорубицин и идарубицин [Bayles C.E. et al., 2023]. Применение даунорубицина в составе индукционной полихимиотерапии позволяет достичь полной ремиссии у 60-80% пациентов с ОМЛ [Stubbins R.J. et al., 2022]. Наиболее важным и изученным побочным эффектом применения антрациклиновых препаратов является кардиоваскулярная токсичность, частота встречаемости которой варьирует от 3% до 48% [Zamorano J.L. et al., 2016]. Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевого лечения может проявляться развитием субклинической дисфункции миокарда, симптомной КВТ, артериальной гипертензии, миокардита, нарушений ритма и проводимости, сосудистых осложнений (ТИА, ОНМК, вазоспастическая или микрососудистая стенокардия) [Lyon A.R. et al., 2022]. Наиболее частой формой симптомной антрациклин-индуцированной кардиотоксичности является рестриктивная или дилатационная кардиомиопатия, сопровождающаяся развитием застойной сердечной недостаточности, диагностируемая у 16–20% пациентов. Антрациклин-индуцированная застойная сердечная недостаточность имеет непрерывно прогрессирующее резистентное к терапии течение, при этом частота летальных исходов у пациентов достигает 79% [Aminkeng F. et al., 2016]. Таким образом, существует необходимость раннего выявления сердечно-сосудистой дисфункции, связанной с химиотерапевтическим лечением острого миелобластного лейкоза.

Как правило, в основе возникновения и прогрессирования кардиоваскулярной патологии лежит нарушение функции эндотелия [Васюк Ю.А. с соавт., 2023]. Эндотелиальная дисфункция является важным компонентом патогенетического механизма развития атеросклероза, гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа [Ших Е.В. с соавт., 2023]. Учитывая кардиотоксичное действие антрациклиновых препаратов, большое значение имеет оценка функции эндотелия у пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение [Clayton Z.S. et al., 2021].

Таким образом, выявление и внедрение в клиническую практику способов ранней диагностики кардиоваскулярной токсичности и эндотелиальной дисфункции позволит увеличить выживаемость и продолжительность жизни пациентов с острыми миелоидными лейкозами, снизить смертность от негематологических причин, что соответствует целям национального проекта «Продолжительная и активная жизнь». На сегодняшний день по данным мировой литературы (PubMed, eLIBRARY.RU, Cochrane Database of Systematic Reviews) исследований, посвященных комплексному изучению сократительной способности миокарда и функции эндотелия у больных с острыми миелоидными лейкозами в процессе химиотерапевтического лечения, нами не обнаружено.

Степень разработанности темы исследования. Увеличение выживаемости пациентов с онкогематологическими заболеваниями влечет за собой проблему заболеваемости и смертности от негематологических причин, наиболее распространенными из которых являются сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения. Учитывая доказанное кардиотоксичное действие антрациклиновых препаратов, раннее выявление кардиоваскулярной токсичности является актуальной клинической задачей.

Кардиоваскулярная токсичность является одним из наиболее изученных побочных эффектов антрациклиновых препаратов (в информационной базе PubMed имеется 8358

публикаций за период с 1971 по 2025 гг). Однако большая часть исследований посвящена анализу сердечно-сосудистых осложнений, связанных с терапией доксорубицином, используемым для лечения лимфопролиферативных заболеваний, при этом число публикаций, описывающих кардиоваскулярную токсичность препаратов, применяющихся для терапии острых миелоидных лейкозов (даунорубицин, идарубицин) значительно меньше (по данным информационной базы PubMed выявлено 203 публикаций за период с 1972 по 2025 гг).

Применение трансторакальной эхокардиографии, дополненной методикой speckle-tracking, с определением глобальной продольной деформации левого желудочка является общепризнанным стандартом диагностики кардиоваскулярной токсичности [Lyon A.R. et al., 2022]. Тем не менее, применение данного метода для диагностики сердечно-сосудистых осложнений терапии антрациклиновыми препаратами в основном изучалось у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих лечение доксорубицином. Количество исследований, описывающих нарушение систолической функции левого желудочка у пациентов с острыми миелоидными лейкозами в процессе противоопухолевой терапии даунорубицином или идарубицином, ограничено [Mornos C. et al., 2013; Militaru A. et al., 2018; Cascino G.J. et al., 2019].

Определение уровней биомаркеров функции эндотелия (эндотелина-1, асимметричного диметиларгинина) активно используется в диагностике эндотелиальной дисфункции [Medina Leyte D.J. et al., 2021]. Однако оценка уровней данных показателей и их динамики у пациентов с острыми миелоидными лейкозами, получающих химиотерапевтическое лечение антрациклиновыми препаратами, по литературным данным не проводилась.

Остаются неизученными вопросы изменения показателей микроциркуляции (параметр микроциркуляции M, коэффициент вариации кровотока, амплитуды вазомоций, результаты функциональных проб) у пациентов с острыми миелоидными лейкозами в процессе химиотерапевтического лечения. Также не проводилась оценка взаимосвязи состояния микроциркуляторного русла с показателями лабораторных методов оценки повреждения эндотелия и миокарда и параметрами сократительной способности миокарда.

Решение обозначенных вопросов актуально для прогнозирования вероятности возникновения и/или прогрессирования нарушения сократительной способности миокарда и дисфункции эндотелия у больных острым миелоидным лейкозом на основе комплексного подхода.

Работа в данном направлении вносит определенный вклад в реализацию Указа Президента №145 от 28 февраля 2024 года «Стратегия научно-технологического развития Российской Федерации» и Национального федерального проекта «Новые технологии сохранения здоровья».

Цель исследования. Оптимизация раннего выявления нарушения функции эндотелия и сократительной способности миокарда левого желудочка у больных острым миелобластным лейкозом в процессе химиотерапевтического лечения.

Задачи исследования:

1. Оценить состояние функции эндотелия у пациентов с острым миелобластным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение, на основании комплексной оценки, включающей показатели лазерной доплеровской флоуметрии и биохимические маркеры повреждения эндотелия (эндотелин-1, асимметричный диметиларгинин).

2. Охарактеризовать сократительную способность миокарда левого желудочка у больных острым миелобластным лейкозом в процессе химиотерапевтического лечения на основании показателей эхокардиографии с определением глобальной продольной деформации миокарда, а также оценить наличие повреждения миокарда с помощью определения уровня тропонина и мозгового натрийуретического пептида.

3. Изучить взаимосвязь динамических показателей микроциркуляции, определяемых методами лазерной доплеровской флоуметрии, с показателями сократительной способности миокарда левого желудочка, выявляемыми с помощью эхокардиографии с определением глобальной продольной деформации миокарда, и результатами лабораторных методов оценки функции эндотелия и миокарда.

4. Определить частоту развития различных клинических форм кардиоваскулярной токсичности.

5. Выявить наиболее значимые прогностические критерии развития кардиотоксичности у больных острым миелобластным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение.

Научная новизна

1. Впервые изучена вазорегулирующая функция эндотелия у больных острым миелобластным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение, на основании комплексной оценки с использованием лазерной доплеровской флоуметрии и биохимических маркеров повреждения эндотелия.

2. Установлена взаимосвязь функционального состояния микроциркуляторного русла, оцениваемого с помощью лазерной доплеровской флоуметрии и определения уровня маркеров эндотелиальной функции, с эхокардиографическими параметрами и кардиальными биомаркерами.

3. Впервые на основании комплексной оценки с использованием лазерной доплеровской флоуметрии, эхокардиографии с определением глобальной продольной деформации миокарда, биохимических маркеров повреждения эндотелия и сердечных биомаркеров определены наиболее значимые прогностические маркеры развития кардиоваскулярной токсичности больных острым миелобластным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение.

С использованием данных, полученных в ходе исследования, нами была разработана программа для ЭВМ «Программа оценки вероятности развития кардиоваскулярной токсичности у пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение антрациклиновыми препаратами», на основании лабораторно-инструментальных показателей (№2025685458 от 23 сентября 2025 года), «Программа оценки риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии с применением антрациклиновых препаратов у пациентов с острым миелоидным лейкозом согласно результатам инструментального обследования» (№2025685777 от 26 сентября 2025 года).

Теоретическая и практическая значимость. На основании комплексной оценки параметров лазерной доплеровской флоуметрии, эхокардиографии с определением глобальной продольной деформации миокарда, биохимических маркеров повреждения эндотелия и сердечных биомаркеров выявлены наиболее значимые прогностические критерии развития кардиоваскулярной токсичности у пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение антрациклиновыми препаратами. Выявление предикторов сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевого лечения позволит снизить смертность от негематологических причин у онкогематологических больных с целью реализации Национального федерального проекта «Новые технологии сохранения здоровья».

Методология и методы диссертационного исследования.

Методология диссертационного исследования основана на поиске, изучении, анализе и обобщении данных, представленных в литературных источниках, касающихся пациентов с острыми миелоидными лейкозами; сердечно-сосудистых осложнений химиотерапевтического лечения с применением антрациклиновых препаратов; способов диагностики кардиоваскулярной токсичности, методов исследования функции эндотелия и состояния микроциркуляторного русла; оценки степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами исследования был разработан план этапов диссертационной работы; определены объекты исследования и комплекс современных лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования. В основе методологии проведенного диссертационного исследования лежат принципы научно-обоснованной медицинской практики [Котельников Г.П., 2015].

Для достижения поставленной в работе цели было обследовано 110 пациентов с установленным диагнозом острый миелоидный лейкоз, которым проведено 2 курса индукционной полихимиотерапии и 2 курса консолидирующей полихимиотерапии. Больные были распределены на следующие группы: исследуемая, n=28 (у которых

выявлена субклиническая кардиоваскулярная токсичность на основании относительного снижения глобальной продольной деформации левого желудочка более чем на 15%) и группа сравнения, n=82 (без выявленного снижения глобальной продольной деформации левого желудочка более чем на 15%).

Намечено 3 контрольные точки для верификации кардиоваскулярных осложнений: визит 1 – до начала терапии, визит 2 – после 2 курсов индукционной полихимиотерапии, визит 3 – после следующих 2 курсов консолидирующей полихимиотерапии.

По окончании химиотерапевтического лечения был проведен анализ лабораторных и инструментальных показателей функции миокарда и эндотелия в исследуемых группах. Выявлены наиболее статистически значимые предикторы сердечно-сосудистых осложнений, возникающих в процессе химиотерапевтического лечения пациентов с острыми миелоидными лейкозами.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих терапию антрациклиновыми препаратами, наблюдается нарушение функции эндотелия, выявляемое на основании снижения показателей микроциркуляции и увеличения уровней маркеров повреждения эндотелия.

2. В процессе противоопухолевого лечения антрациклиновыми препаратами у пациентов с острым миелоидным лейкозом регистрируется систолическая и диастолическая дисфункция миокарда, структурные изменения, проявляющиеся в увеличении размеров и объемов камер сердца, а также повреждение миокарда на основании увеличения уровней кардиальных биомаркеров.

3. Показатели функционального состояния эндотелия (параметры микроциркуляции, уровень биомаркеров) коррелируют с эхокардиографическими параметрами и уровнем сердечных биомаркеров у больных острым миелоидным лейкозом с кардиоваскулярными осложнениями химиотерапевтического лечения антрациклиновыми препаратами.

4. Наиболее значимыми прогностическими критериями развития кардиоваскулярной токсичности у пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих противоопухолевую терапию антрациклиновыми препаратами, являются изменение относительной продольной деформации миокарда, индекса объема левого предсердия, уровня Т-тропонина после проведения 2 курсов консолидирующей полихимиотерапии.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных в ходе диссертационного исследования результатов подтверждена репрезентативностью выборки обследованных пациентов, корректным дизайном исследования, применением современных высокоинформативных методов обследования пациентов и статического анализа данных. Диссертационная работа прошла экспертизу корректности статистической обработки и доказательности результатов медицинских методов диагностики в Научно-образовательном центре доказательной медицины и биостатистики ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что материалы диссертации достоверны и получены лично автором. Текст диссертационной работы подготовлен и оформлен аспирантом лично.

Апробация результатов исследования. Материалы диссертации представлены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения» (Самара, 2022, 2023, 2024), 13-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». Опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 научные статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях перечня ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций и 1 статья в журнале, входящем в международную базу цитирования Scopus. Зарегистрировано 2 программы для ЭВМ, получено свидетельство о регистрации базы данных. Межкафедральная апробация работы состоялась 24.06.2025 (протокол № 6) на объединенном заседании сотрудников кафедры факультетской терапии, кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, кафедры внутренних болезней и кафедры пропедевтической терапии с

курсом кардиологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, коллективов отделений гематологии и химиотерапии №1, №2 ФГБОУ ВО Клиники СамГМУ.

Внедрение результатов исследования. Данные, полученные с помощью диссертационного исследования используются в учебной работе кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора. Личное участие автора заключалось в разработке дизайна, организации и проведении научного исследования, отборе пациентов для включения в исследование и распределении их на группы; проведении лабораторных и инструментальных исследований; статистической обработке и интерпретации результатов. Автором осуществлялась подготовка и публикация статей; представление диссертационной работы к защите; внедрение полученных результатов в учебную работу кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Печатные научные рукописи по теме исследования опубликованы в соавторстве с долей личного участия диссертанта 90% в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и входящих в международную базу цитирования Scopus.

Соответствие заявленной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Работа выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Тема работы является фрагментом межкафедральной комплексной темы: «Оптимизация диагностики, профилактики и лечения заболеваний системы крови и внутренних органов на основе комплексного системного подхода» (номер государственной регистрации ААААА17-117062110023-2 от 21.06.2017)

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа включает в себя введение, четыре главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты диссертационного исследования, обсуждение результатов), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список используемой литературы. Диссертация изложена на 193 страницах машинописного текста, содержит 208 литературных источников, в том числе 32 отечественных и 176 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 12 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа представляет собой наблюдательное проспективное регистровое одноцентровое исследование. Практическая часть диссертации выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ. Всеми пациентами было подписано информированное письменное добровольное согласие на участие. Длительность наблюдения составила 167,0 (104,5;189,5) дней. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии включения: пациенты с впервые выявленным подтвержденным диагнозом «острый миелоидный лейкоз», которым планировалось проведение антрациклин-содержащих схем полихимиотерапии; возраст от 18 до 65 лет; функциональный статус по шкале ECOG 0-2 балла; фракция выброса ЛЖ по данным эхокардиографии более 50% до начала полихимиотерапии; наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Первичная конечная точка – относительное снижение глобальной продольной деформации левого желудочка более 15% на протяжении 200 дней наблюдения. Намечены контрольные точки: визит 1 (V1) – до начала химиотерапевтического лечения; визит 2 (V2) – после 2 курсов индукционной полихимиотерапии; визит 3 (V3) – после 2 курсов консолидирующей полихимиотерапии.

На третьем визите пациенты были ретроспективно разделены на две группы – исследуемую (группа А) и группу сравнения (группа В). Группу А составили пациенты, у которых по данным трансторакальной эхокардиографии с применением методики Speckle-tracking на втором или третьем визите было выявлено снижение показателя глобальной продольной деформации левого желудочка более чем на 15% по сравнению с первым визитом, что является критерием диагностики субклинической кардиоваскулярной

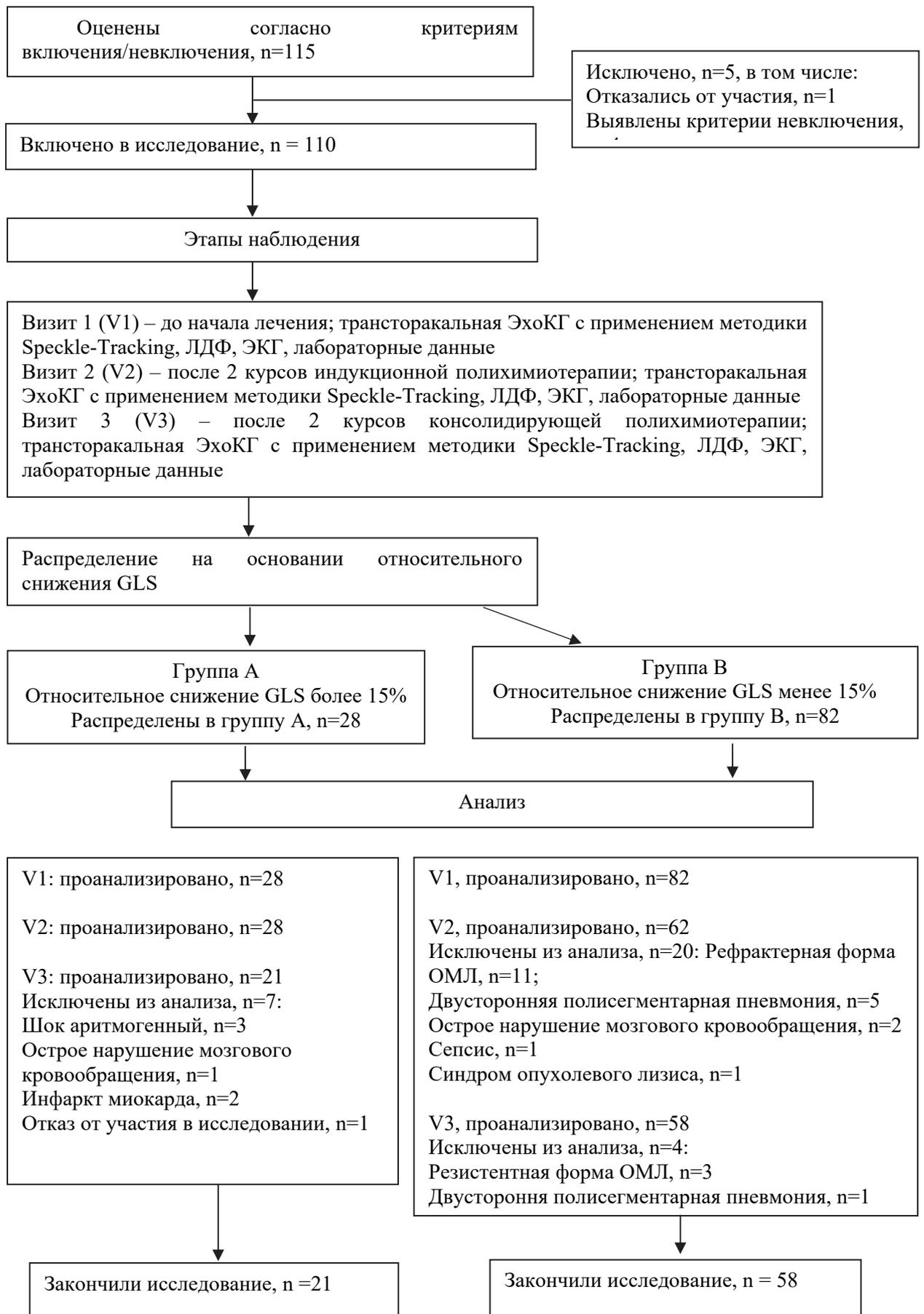


Рисунок 1. Дизайн исследования

токсичности. Статистический анализ проведен в соответствии с распределением пациентов на третьем визите. В анализ были включены все пациенты, начавшие химиотерапевтическое лечение и прошедшие первичный визит, вне зависимости от длительности последующего наблюдения.

В группу А на 1 первом визите вошли 28 пациентов, средний возраст 60 (51; 64,5) лет, из них мужчин – 21 (75%). Группу В составили 82 пациента, уровень снижения GLS у которых составил менее 15% по сравнению с визитом 1. Средний возраст больных 59,5 (39; 65) лет, из них мужчин – 39 (47,6%). Из группы В после первого визита было исключено 20 пациентов в связи с диагностированием у них состояний, относящихся к критериям исключения. В исследуемую группу на втором визите вошли 28 пациентов с диагнозом ОМЛ, получивших 2 курса индукционной полихимиотерапии по схеме «7+3» с даунорубицином, которым показано проведение дальнейшего консолидирующего противоопухолевого лечения по схеме «7+3» с идарубицином. Средний возраст 60 (51; 64,5) лет, из них мужчин – 21 (75%). В группу сравнения было включено – 62 пациента с аналогичной нозологической формой заболевания, со средним возрастом 58 (35; 65) лет, из них мужчин – 30 (48,4%). После 2 курсов индукционной терапии из исследуемой группы выбыло 7 пациентов, из группы сравнения было исключено 4 пациента в связи с развитием у них состояний, относящихся к критериям исключения. На 3 визите в группе А наблюдался 21 пациент, средний возраст – 59 (46; 64), из них мужчин – 16 (72,7%). Группу сравнения составили 58 пациентов, средний возраст – 56 (34; 63) лет, из них мужчины – 30 (50,8%) человек.

Анализ и статистическая обработка данных проводились на основании результатов, полученных при обследовании пациентов на трех визитах с целью выявления наиболее значимых прогностических критериев развития кардиоваскулярной и эндотелиальной токсичности. Также на визитах 2 и 3 была изучена взаимосвязь показателей микроциркуляции, определяемых с помощью лазерной доплеровской флоуметрии, с показателями сократительной способности миокарда левого желудочка, полученными с применением ЭхоКГ с определением глобальной продольной деформации миокарда, и результатами лабораторных методов оценки функции эндотелия и миокарда. С помощью методов математического анализа и моделирования были определены наиболее значимые прогностические маркеры развития и/или прогрессирования кардиальной и эндотелиальной токсичности.

Исходные характеристики групп А и В указаны в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика включенных пациентов по группам (группы А и В)

Показатель	Исследуемая группа (группа А), n=28	Группа сравнения (группа В), n=82	p-значение
Возраст, полных лет	60,0 (51,0; 64,5)*	59,5 (39; 65)*	0,658
Рост, м	1,78 (1,71; 1,83)	1,71 (1,64; 1,80)	0,014
Вес, кг	75,3 (13,6)	74,7 (14,9)	0,836
ИМТ, кг/м ²	24,2 (4,0)	25,2 (4,0)	0,220
Пол, м/ж	21 (75%) / 8 (25%)	39 (47,6%) / 43 (52,4%)	0,022
Курение	3 (10,7%)	5 (6,1%)	0,330
Уровень САД, мм.рт.ст.	135 (115; 150)	130 (120; 140)	0,347
Уровень ДАД, мм.рт.ст.	80 (80; 90)	80 (70; 90)	0,287

Продолжение таблицы 1

Гипертоническая болезнь I стадии, 1 степени, низкого риска	14 (50%)	35 (42,7%)	0,651
Риск по шкале SCORE			
Низкий риск	1 (3,57%)	4 (4,88%)	0,661
Умеренный риск	12 (42,86%)	36 (43,9%)	
Высокий риск	11 (39,29%)	18 (21,95%)	
Очень высокий риск	1 (3,57%)	3 (3,66%)	
Риск по шкале SCORE2			
Низкий риск	1 (3,57%)	2 (2,44%)	0,179
Средний риск	6 (21,43%)	6 (7,32%)	
Высокий риск	18 (64,29%)	53 (64,63%)	
Шкала относительного риска			
Умеренный риск	3 (10,71%)	21 (25,61%)	-
Риск КВТ, шкала HFA-ICOS			
Низкий	22 (78,57%)	61 (74,39%)	0,850
Умеренный	6 (21,43%)	21 (25,61%)	
Риск КВТ, шкала 2021			
Промежуточный	11 (39,29%)	24 (29,27%)	0,455
Высокий	17 (60,71%)	58 (70,73%)	

Примечание. *Me (Q1; Q3); p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах. *Сокращения:* ИМТ – индекс массы тела; САД - систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; КВТ – сердечно-сосудистая токсичность.

Клиническое обследование пациентов включало в себя: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, физикальный осмотр, лабораторное и инструментальное обследования. Нами были проведены следующие лабораторные исследования: клинический анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови, включающий в себя показатели: общий белок, общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа), глюкоза, общий холестерин, креатинин, мочевины, мочевая кислота, С-реактивный белок, Т-тропонин. Биохимический анализ крови выполнялся на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics, Швейцария). Количественный уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида определяли методом ИФА с помощью набора «NTproBNP-ИФА-БЕСТ», АО «Вектор-Бест» (Россия). Количественный анализ уровня эндотелина-1 проводился методом ИФА с использованием набора «SEA482Hu, Cloud-CloneCorp.» (КНР). Также проведено исследование концентрации асимметричного диметиларгинина с помощью иммуноферментного анализа при использовании набора «CEB301Ge, Cloud-CloneCorp.» (КНР). Инструментальное обследование пациентов включало в себя:

регистрацию ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях на аппарате CardiovitAT 2 «Schiller» (Швейцария, 2001), эхокардиографическое исследование, дополненное определением глобальной продольной деформации ЛЖ с помощью методики «speckle tracking» на ультразвуковом аппарате Philips EPIQ CVx (Германия), стресс-эхокардиографию на ультразвуковом аппарате Philips EPIQ CVx (Германия), ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате Accuvix A30 (MedisonCo., Корея). Исследование микроциркуляции проводилось методом лазерной доплеровской флуометрии (аппарат ЛАКК-ОП, ООО «Научно-производственное предприятие «Лазма» г. Москва, 2011 г.) в состоянии покоя и в процессе проведения дыхательной и окклюзионной проб.

Методы статистического анализа. Статистический анализ полученных данных выполнялся с применением статистического пакета SPSS Statistics 26.0. Оценка результатов проводилась с помощью методов параметрической статистики при нормальном распределении признака и методов непараметрической статистики при распределении отличным от нормального. Исследование соответствия вида распределения признака закону нормального распределения с помощью определения критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса при объеме выборки более 50 пациентов и критерия Шапиро-Уилка при объеме менее 50 пациентов. Ввиду отсутствия нормального распределения количественных показателей результаты описывались с помощью медианы (Me), 25-го и 75-го перцентиля (Q1; Q3). Качественные показатели были представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и процентных долей (%). Для сравнения двух несвязанных групп по количественному признаку использовали критерий U Манна – Уитни для признаков с распределением отличным от нормального. Для анализа достоверности различий групп по качественному признаку применялись таблицы сопряженности, при количестве наблюдений в любой из ячеек данной таблицы более 10 использовался хи-квадрат, если количество наблюдений было от 5 до 9 применялась поправка Йейтса, при количестве наблюдений менее в любой из ячеек данной таблицы использовался точечный тест Фишера. Для оценки направления и тесноты корреляционной связи между двумя количественными показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена при распределении показателей отличным от нормального. Характеристика тесноты корреляционной связи приведена в соответствии со шкалой Чеддока. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки влияния клинико-лабораторных показателей на риск развития кардиотоксичности была построена многовариантная модель пропорциональных рисков Кокса. Временной переменной служила длительность от первого визита до даты развития события или до последнего наблюдения (в случае цензурированных данных). Наличие события определялось по наступлению кардиоваскулярной токсичности. На первом этапе был проведен однофакторный анализ (univariate Cox-regression) для каждого из признаков, отражающих относительное изменение показателей между визитами. Для дальнейшего включения в модель отбирались только признаки с уровнем значимости $p < 0,05$. На втором этапе построена многовариантная модель. Коэффициенты модели оценивались методом максимального правдоподобия. Для интерпретации рассчитывались значения отношения рисков (Hazard Ratio, HR), 95% доверительные интервалы и p-значения по критерию Вальда. Прогностическая способность модели была подтверждена индексом согласованности (C-index) и значениями информационного критерия Акаике (AIC). Для оценки адекватности модели дополнительно был проведен логарифмический тест правдоподобия, подтвердивший статистическую значимость включения выбранных предикторов по сравнению с нулевой моделью (без переменных). Также построены кривые выживаемости Kaplan–Meier с разделением на группы по медиане индивидуального прогностического индекса, что продемонстрировало достоверное различие в риске развития события между группами. Дополнительно была рассчитана базовая функция выживания (baseline survival function), отражающая вероятность отсутствия события (кардиотоксичности) во времени при среднем уровне всех предикторов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик пациентов исследуемой группы и группы сравнения не выявил статистически значимых различий по возрасту, ИМТ, приверженности к табакокурению, средним уровням систолического и диастолического артериального давления, наличию сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия), риску развития кардиоваскулярной токсичности и сердечно-сосудистому риску по шкалам SCORE и SCORE2. Однако отмечалось статистически значимое различие в половом составе пациентов – в группе с кардиоваскулярной токсичностью наблюдалось больше мужчин ($p=0,022$).

Химиотерапевтическое лечение пациентов проводилось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями 2020 года. Статистически значимых отличий в дозировке препаратов для проведения индукционной и консолидирующей полихимиотерапии выявлено не было. Редукция дозы у пациентов группы с кардиоваскулярной токсичностью не проводилась в связи с риском рецидивирования основного заболевания.

За время наблюдения из исследования выбыло 30 пациентов, из них 20 пациентов было исключено после 1 визита вследствие возникновения жизнеугрожающих состояний в процессе проведения индукционной терапии. В исследуемой группе наиболее частыми осложнениями являлись именно патологии сердечно-сосудистой системы – инфаркт миокарда (7,14%) и фибрилляция предсердий (10,71%). Среди пациентов группы сравнения самыми диагностируемыми осложнениями были рефрактерная форма острого миелоидного лейкоза (17,07%) и инфекционные заболевания (пневмония) (9,76%).

На протяжении исследования кардиоваскулярные осложнения химиотерапевтического лечения были зафиксированы у 28 пациентов (25%). Нарушением ритма, диагностируемым у пациентов, являлась фибрилляция предсердий. Сосудистая токсичность у пациентов была верифицирована на основании выявления инфаркта миокарда 2 типа ($n=2$), острого нарушения мозгового кровообращения (ишемический инсульт) ($n=1$), венозного тромбоза ($n=2$). Смешанный фенотип сочетал в себе симптомную сердечную дисфункцию, связанную с противоопухолевым лечением, и другие клинические формы кардиоваскулярной токсичности. Самой частой клинической формой кардиоваскулярной токсичности в исследуемой группе пациентов после 2 курсов индукционного лечения была субклиническая сердечная дисфункция, связанная с противоопухолевой терапией, (39,3%) и смешанный фенотип (39,3%). Наиболее выявляемыми клиническими формами кардиоваскулярной токсичности после 2 курсов консолидирующего лечения также были субклиническая сердечная дисфункция (47,6%) и смешанный фенотип (33,3%).

До начала химиотерапевтического лечения лабораторные показатели в обеих группах статистически значимо не отличались. Уровень Т-тропонина в исследуемой группе был статистически значимо выше на втором ($p<0,001$) и третьем визитах ($p<0,001$) относительно группы сравнения на 93,5% и 194,2% соответственно (рис. 2). При сравнении внутри группы по визитам рост концентрации данного биомаркера после химиотерапевтического лечения отмечался в обеих группах: в группе А к третьему визиту на 235,8% ($p <0,001$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}=0,006$) в группе В на втором визите на 2,2%, на третьем визите на 6,1% ($p=0,002$, $p_{v1-v2}=0,004$, $p_{v1-v3}=0,01$). Однако уровень Т-тропонина в группе сравнения оставался в пределах нормальных значений, увеличение же его концентрации в исследуемой группе выше 99-перцентиля верхнего порога референсного значения подтверждает развитие сердечно-сосудистой токсичности химиотерапевтического лечения у данной когорты пациентов.

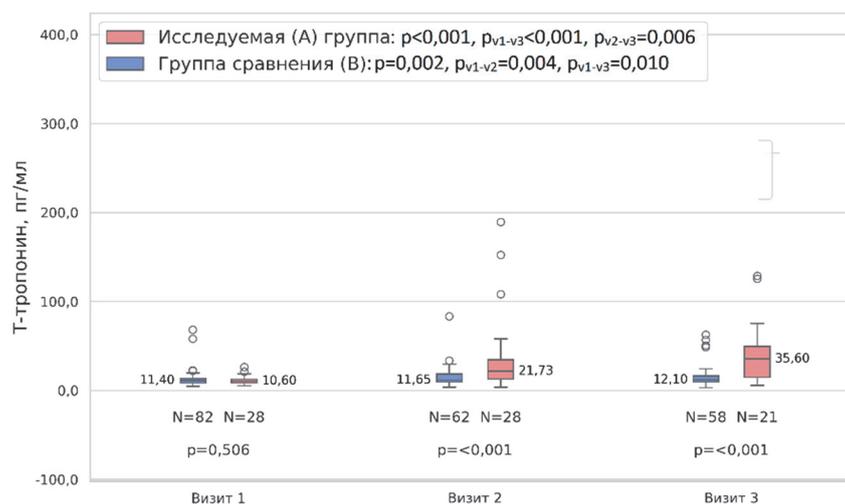


Рисунок 2. Значения Т-тропонина в исследуемой группе и группе сравнения.

Концентрация NT-проBNP статистически значимо была выше в исследуемой группе после 2 курсов индукционной химиотерапии на 160,1% ($p < 0,001$) и 2 курсов консолидирующей химиотерапии на 300,5% ($p < 0,001$) относительно группы сравнения (рис. 3). В группе В при повизитном анализе отмечалось увеличение уровня показателя к третьему визиту на 14,2% ($p = 0,029$, $p_{v1-v3} = 0,029$), но его концентрация находилась в пределах референсных значений. В исследуемой же группе наблюдалось статистически значимое повышение уровня NT-проBNP, выходящего за пределы нормальных значений, на втором и третьем визитах на 150% и 310,2% соответственно ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} < 0,001$, $p_{v1-v3} = 0,006$, $p_{v2-v3} = 0,026$). Данное изменение также подтверждает возможность использования биомаркера для выявления кардиоваскулярной токсичности терапии антрациклиновыми препаратами.

Показатели систолической функции левого желудочка изменялись в процессе наблюдения в группе пациентов с диагностированной кардиоваскулярной токсичностью. Фракция выброса ЛЖ была статистически значимо ниже в исследуемой группе как на втором ($p < 0,001$), так и на третьем визитах ($p < 0,001$) на 5,1% и 11,9% соответственно (рис. 4). Сравнение внутри группы показало статистически значимое снижение показателя после 2 курсов консолидирующей химиотерапии на 14,1% ($p_{v1-v3} < 0,001$, $p_{v2-v3} = 0,004$).

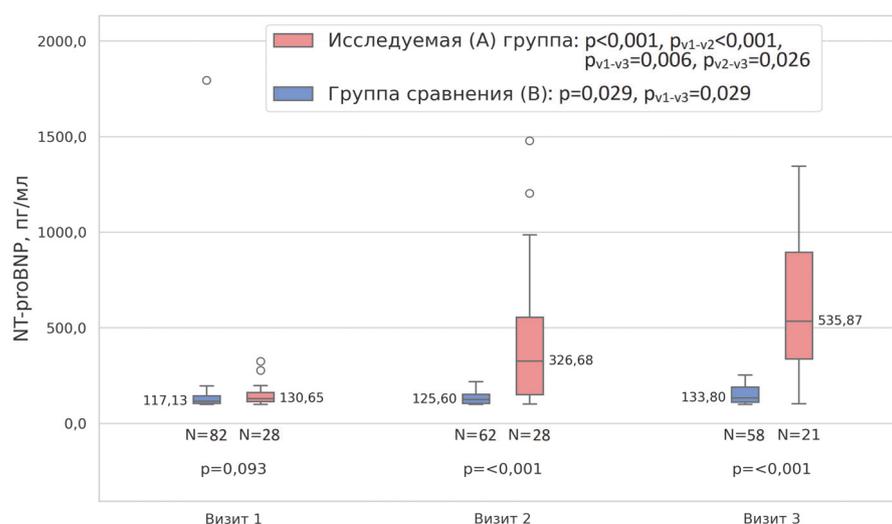


Рисунок 3. Значения NT-проBNP у пациентов исследуемой группы и группы сравнения.

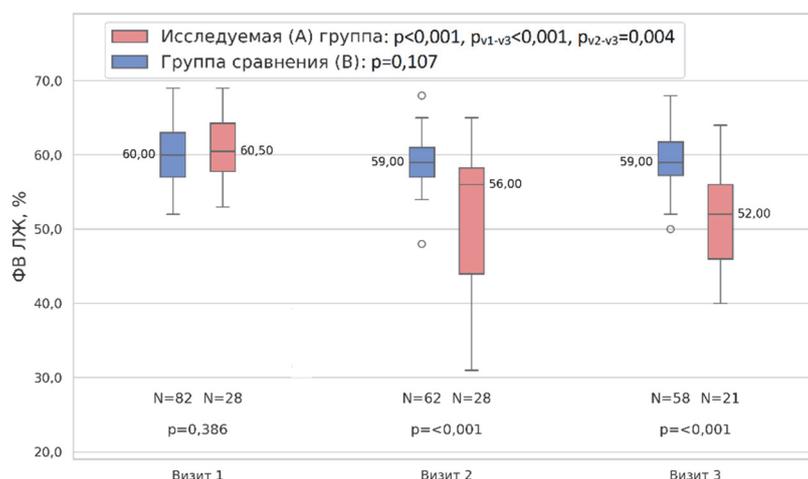


Рисунок 4. Значения фракции выброса левого желудочка у пациентов исследуемой группы и группы сравнения.

Параметр субклинической сердечно-сосудистой токсичности, глобальная продольная деформация левого желудочка, также демонстрировал статистически значимое более выраженное снижение в исследуемой группе на втором ($p < 0,001$) и на третьем визитах ($p < 0,001$) на 25,8% и 25,4% соответственно (рис. 5). Изменение показателя при анализе внутри группы отмечалось среди пациентов с верифицированной кардиоваскулярной токсичностью на втором визите на 27,7%, на третьем визите на 27% ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} < 0,001$, $p_{v1-v3} < 0,001$). В группе сравнения также отмечалось снижение параметра после 2 курсов индукционной полихимиотерапии на 1,5% и 2 курсов консолидирующего лечения на 1% ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} < 0,001$, $p_{v1-v3} < 0,001$). Медиана GLS ЛЖ в группе сравнения находилась в пределах нормальных значений, в то время как в исследуемой группе наблюдалось выраженное снижение данного параметра. Выявленные изменения свидетельствуют о развитии систолической дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов, получающих терапию антрациклиновыми препаратами.

Кроме того, нами было выявлено также нарушение диастолической функции миокарда в процессе химиотерапевтического лечения (рис. 6). Так, сравнение соотношения параметров E/A выявило его снижение в исследуемой группе относительно группы сравнения на 11,1% после 2 курсов консолидирующей полихимиотерапии ($p=0,013$). При внутригрупповом анализе снижении E/A на 7% в исследуемой группе также наблюдалось на третьем визите ($p=0,005$, $p_{v1-v3}=0,01$, $p_{v2-v3}=0,05$), медиана показателя находилась на нижней границе допустимых значений.

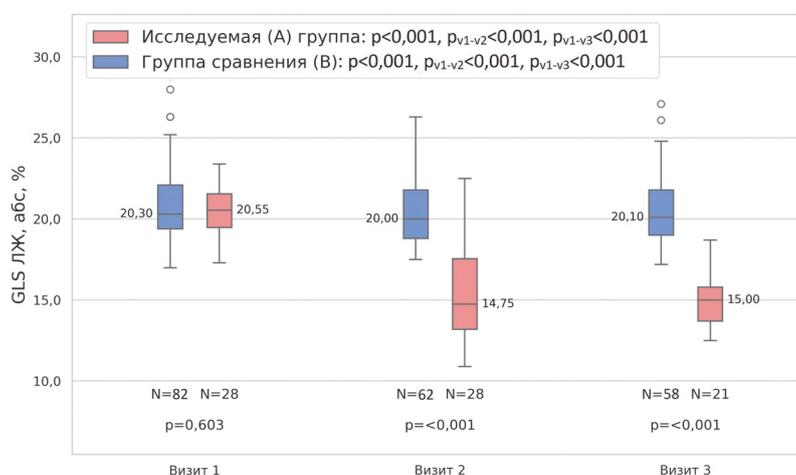


Рисунок 5. Значения глобальной продольной деформации левого желудочка у пациентов исследуемой группы и группы сравнения.

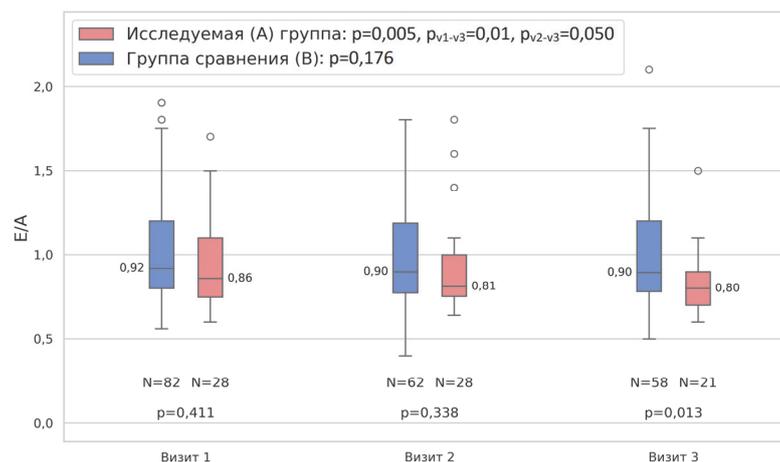


Рисунок 6. Значения параметра E/A у пациентов исследуемой группы и группы сравнения.

Важным выявленным изменением в группе пациентов с кардиоваскулярной токсичностью является изменение параметров левого предсердия (рис. 7). Индекс объема левого предсердия увеличивался после проведения 2 курсов консолидирующей полихимиотерапии на 18% ($p=0,009$, $p_{v1-v3}=0,006$) и был статистически значимо выше в исследуемой группе на втором и третьем визитах на 24,1% и 28,6% соответственно ($p_{v2}=0,003$, $p_{v3}=0,002$). Продемонстрированные изменения являются существенными для наблюдения за больными, получающими терапию антрациклиновыми препаратами, так как согласно литературным данным изменение объема предсердий ассоциировано с развитием аритмических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

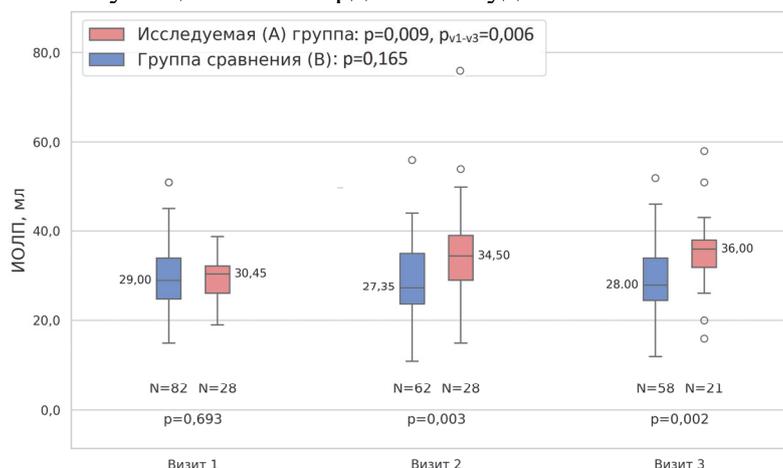


Рисунок 7. Значения индекса объема левого предсердия в исследуемой группе и группе сравнения.

До начала химиотерапевтического лечения статистически значимых отличий уровней лабораторных биомаркеров функции эндотелия в группах не наблюдалось. На 3 визите после 2 курсов консолидирующего лечения отмечалось статистически значимое более высокий уровень асимметричного диметиларгинина в группе пациентов с кардиоваскулярной токсичностью на 63,2% ($p=0,01$) (рис. 8). При анализе внутри группы наблюдался рост показателя к третьему визиту на 200,7% ($p < 0,001$, $p_{v1-v3} < 0,001$, $p_{v2-v3} = 0,011$). В группе сравнения также отмечалось увеличение концентрации асимметричного диметиларгинина при оценке повизитно на втором и третьем визитах на 29,1% и 71,5% соответственно ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} = 0,009$, $p_{v1-v3} < 0,001$).

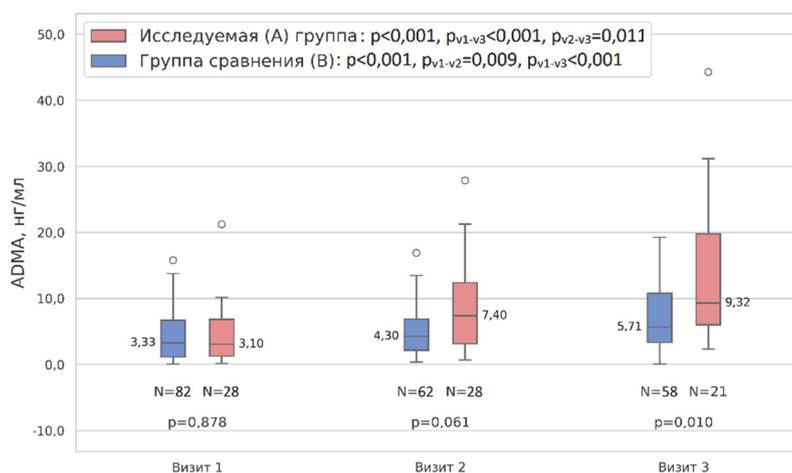


Рисунок 8. Уровни асимметричного диметиларгина у пациентов исследуемой группы и группы сравнения.

Уровень эндотелина-1 также был выше в исследуемой группе пациентов после 2 курсов консолидирующей терапии на 33,1% ($p=0,002$) (рис. 9). Тенденция к росту показателя в процессе наблюдения отмечалась в группе пациентов с кардиоваскулярной токсичностью на втором визите на 105,7% и на третьем визите на 226,4% ($p < 0,001$, $p_{v1-v2}=0,017$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}=0,004$). В группе сравнения также отмечалось прогрессивное увеличение показателя после 2 курсов индукционной полихимиотерапии на 29,5% и 2 курсов консолидирующего лечения на 89% ($p < 0,001$, $p_{v1-v2}=0,001$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}=0,009$). Данные изменения свидетельствуют о нарушении соотношения NO/ET-1 у пациентов, получающих лечение антрациклиновыми препаратами, а также о наличии у них эндотелиальной дисфункции.

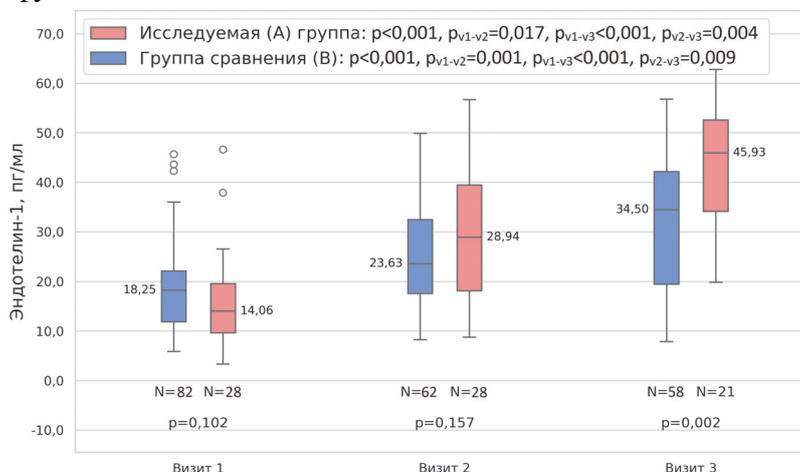


Рисунок 9. Уровни эндотелина-1 у пациентов исследуемой группы и группы сравнения.

Результаты инструментальной оценки функции эндотелия с помощью лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов, включенных в исследование, отражены в таблице 2.

Таблица 2. Параметры лазерной доплеровской флоуметрии в исследуемых группах

Показатель	Исследуемая (А) группа	n	Группа сравнения (В)	n	p-значение
М (V1), пф. ед.	19,5 (16,4; 22,85)*	28	20,15 (17,6; 23,7)	82	0,191
М (V2), пф. ед.	16,4 (15,3; 18,6)	28	20,5 (18,6; 22,6)	62	<0,001

Продолжение таблицы 2.

М (V3), пф. ед.	16,1 (15,1; 17,1)	21	20,1 (18,4; 22,3)	58	<0,001
	p<0,001 p _{v1-v2} =0,010 p _{v1-v3} <0,001 p _{v2-v3} =0,002		p=0,003 p _{v1-v2} =0,007 p _{v1-v3} =0,016		
Кv (V1), %	5,05 (3,9; 6,0)	28	5,3 (4,4; 6,1)	82	0,361
Кv (V2), %	4,7 (3,5; 5,25)	28	5,5 (4,9; 6,3)	62	<0,001
Кv (V3), %	3,8 (3,5; 4,2)	21	5,5 (4,9; 6,2)	58	<0,001
	p<0,001 p _{v1-v2} =0,050 p _{v1-v3} <0,001 p _{v2-v3} =0,003		p=0,017 p _{v2-v3} =0,016		
Ан (V1)	0,37 (0,33; 0,42)	28	0,37 (0,33; 0,44)	82	0,587
Ан (V2)	0,38 (0,34; 0,41)	28	0,38 (0,35; 0,42)	62	0,238
Ан (V3)	0,39 (0,35; 0,45)	21	0,41(0,36; 0,44)	58	0,522
	p=0,180		p=0,263		
Ам (V1)	0,29 (0,26; 0,37)	28	0,34 (0,27; 0,37)	82	0,236
Ам (V2)	0,3 (0,25; 0,36)	28	0,35 (0,30; 0,37)	62	0,025
Ам (V3)	0,33 (0,31; 0,37)	21	0,36 (0,33; 0,38)	58	0,060
	p=0,952		p=0,001 p _{v1-v3} =0,001 p _{v2-v3} =0,024		
Аэ (V1)	0,26 (0,24; 0,29)	28	0,28 (0,25; 0,37)	82	0,037
Аэ (V2)	0,23 (0,20; 0,26)	28	0,28 (0,25; 0,34)	62	<0,001
Аэ (V3)	0,18 (0,16; 0,22)	21	0,26 (0,24; 0,31)	58	<0,001
	p<0,001 p _{v1-v2} =0,041 p _{v1-v3} <0,001 p _{v2-v3} =0,021		<0,001 p _{v1-v2} =0,010 p _{v1-v3} <0,001 p _{v2-v3} <0,001		
Ад (V1)	0,29 (0,24; 0,36)	28	0,30 (0,27; 0,33)	82	0,347
Ад (V2)	0,30 (0,26; 0,37)	28	0,32 (0,29; 0,34)	62	0,394
Ад (V3)	0,29 (0,26; 0,38)	21	0,32 (0,31; 0,34)	58	0,471
	p=0,306		p=0,018 p _{v1-v3} =0,024		

Продолжение таблицы 2.

Ac (V1)	0,38 (0,35; 0,43)	28	0,39 (0,37; 0,44)	82	0,080
Ac (V2)	0,35 (0,33; 0,41)	28	0,41 (0,39; 0,43)	62	<0,001
Ac (V3)	0,35 (0,33; 0,38)	21	0,41 (0,39; 0,43)	58	<0,001
	p<0,001 p _{v1-v3} <0,001		p=0,671		

Примечание. *Me (Q1; Q3); p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах / по визитам; V1 – значение показателя исходно, V2 – значение показателя после 2 курсов индукционной терапии, V3 – значение показателя после 2 курсов консолидирующей терапии, p_{v1-v2} – изменение параметров на визите 2 относительно визита 1, p_{v1-v3} – изменение параметров на визите 3 относительно визита 1, p_{v2-v3} – изменение параметров на визите 3 относительно визита 2. *Сокращения:* М – показатель микроциркуляции, пф. ед. – перфузионные единицы, Kv – коэффициент вариации микрокровотока, Ам, Аэ, Ас – нормированные значения амплитуд колебаний кровотока, связанные с миогенной и эндотелиальной регуляциями, сердечными ритмами.

До начала исследования параметры микроциркуляции в обеих группах статистически не отличались за исключением показателя Аэ, который в группе А был ниже на 7,1%, но находился в пределах нормальных значений. В процессе химиотерапевтического лечения в исследуемой группе отмечалось статистически значимое снижение показателя микроциркуляции относительно группы сравнения на втором и третьем визитах на 25% и 24,8% соответственно (p_{v2}<0,001, p_{v3}<0,001). При повизитном сравнении внутри группы уменьшение значения параметра отмечалось среди пациентов с выявленной кардиоваскулярной токсичностью после 2 курсов индукционного лечения на 15,9% и 2 курсов консолидирующего лечения на 17,4% (p <0,001, p_{v1-v2}=0,01, p_{v1-v3}<0,001, p_{v2-v3}=0,002). У больных без диагностированных сердечно-сосудистых осложнений химиотерапевтического лечения наблюдался рост показателя на втором визите на 1,7% и снижение на 0,25% на третьем визите (p=0,003, p_{v1-v2}=0,007, p_{v1-v3}=0,016), однако параметр М находился в пределах нормальных значений. Коэффициент вариации микрокровотока был снижен в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения после 2 курсов индукционного лечения на 14,5% (p <0,001) и 2 курсов консолидирующей химиотерапии на 30,9% (p <0,001). Тенденция к уменьшению показателя отмечалась среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью на втором и третьем визитах на 6,9% и 24,8% соответственно (p <0,001, p_{v1-v2}=0,05, p_{v1-v3}<0,001, p_{v2-v3}=0,003). Данные изменения свидетельствуют о нарушении процесса микроциркуляции и вазомоторной активности микрососудов у пациентов вследствие терапии антрациклиновыми препаратами.

Анализ амплитуд вазомоций показал следующие результаты. Уровень миогенного компонента нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока, Ам, был статистически значимо увеличен на втором визите в группе сравнения на 16,7% (p=0,025), рост показателя отмечался к третьему визиту на 5,9% (p=0,001, p_{v1-v3}=0,001, p_{v2-v3}=0,024). У больных исследуемой группы изменений параметра Ам выявлено не было. Показатель амплитуд вазомоций, связанных с сердечными ритмами, Ас, на втором и третьем визитах был статистически значимо выше в группе сравнения на 17,1% (p_{v2}<0,001, p_{v3}<0,001), при этом в группе пациентов с кардиоваскулярной токсичностью отмечалось снижение параметра после 2 курсов консолидирующей химиотерапии на 7,9% (p<0,001, p_{v1-v3}<0,001). Показатель эндотелиального компонента нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока, Аэ, в исследуемой группе прогрессивно снижался на протяжении наблюдения на втором визите на 11,5%, на третьем визите на 30,8% (p <0,001, p_{v1-v2}=0,041, p_{v1-v3}<0,001, p_{v2-v3}=0,021) до значений ниже референсных. В группе сравнения отмечалась схожая тенденция к снижению после 2 курсов консолидирующего лечения на 7,1% (p<0,001, p_{v1-v2}=0,01, p_{v1-v3}<0,001, p_{v2-v3}<0,001), однако показатель Аэ оставался в пределах нормы. Параметр эндотелиального компонента амплитуд вазомоций в группе сравнения был

статистически значимо выше по сравнению с исследуемой на втором и третьем визитах на 21,7% и 44,4% соответственно ($p_{v2} < 0,001$, $p_{v3} < 0,001$).

Также нами был проведен анализ корреляционных взаимосвязей между показателями лазерной доплеровской флуометрии, параметрами эхокардиографии и кардиальными биомаркерами у пациентов с сердечно-сосудистой токсичностью. На рисунках 1-5 представлены наиболее заметные корреляционные взаимосвязи между изучаемыми параметрами. Так, уровень Т-тропонина после 2 курсов индукционного лечения отрицательно коррелировал как с показателем микроциркуляции М ($r = -0,695$, $p < 0,001$). Также показатель микроциркуляции на 2 визите положительно коррелировал со значениями фракции выброса левого желудочка ($r = 0,601$, $p = 0,001$), абсолютным значением GLS ЛЖ ($r = 0,588$, $p = 0,001$). Кроме того, показатель амплитуды эндотелиальных вазомоций положительно коррелировал со значениями фракции выброса левого желудочка ($r = 0,483$, $p = 0,009$), и GLS левого желудочка (Аэ, $r = 0,547$, $p = 0,003$).

Для анализа времени до развития сердечно-сосудистой токсичности химиотерапевтического лечения антрациклиновыми препаратами была применена модель пропорциональных рисков Кокса. Исходные данные, используемые для построения модели, включали динамику лабораторных показателей и параметров эхокардиографии и лазерной доплеровской флуометрии, зарегистрированных на трёх визитах. Статистически значимыми признаками для построения модели по результатам однофакторного анализа были параметры систолической (GLS ЛЖ) и диастолической (ИОЛП) функции миокарда, а также уровень Т-тропонина. Для оценки влияния данных лабораторно-инструментальных показателей на риск развития кардиотоксичности была построена многовариантная модель пропорциональных рисков. Данная модель представлена уравнением (1):

$$h^1(t) = h^1_0(t) * \exp(-0,099 * gls_3_1 + 0,01 * trop_3_1 + 0,031 * iolp_3_1),$$

где $h^1(t)$ – функция интенсивности наступления события (сердечно-сосудистой токсичности),

$h^1_0(t)$ – базовая функция риска,

gls_3_1 – относительное изменение GLS ЛЖ между визитами 1 и 3,

$trop_3_1$ – относительное изменение уровня Т-тропонина между визитами 1 и 3,

$iolp_3_1$ – относительное изменение индекса объема левого предсердия между визитами 1 и 3.

Положительное значение переменной gls_3_1 означает улучшение сократительной функции. Согласно модели, меньшие значения относительного снижения глобальной продольной деформации левого желудочка достоверно снижают риск развития кардиотоксичности (HR = 0,906; $p < 0,001$). Относительное увеличение концентрации Т-тропонина на 1% ассоциировано с достоверным ростом риска КВТ на 1% (HR = 1,010; $p = 0,002$), что подтверждает его прогностическую значимость. Увеличение индекса объема левого предсердия связано с развитием диастолической дисфункции и увеличением риска сердечно-сосудистой токсичности химиотерапевтического лечения (HR = 1,031, $p = 0,003$). Относительное увеличение ИОЛП на 1% приводит к росту риска развития КВТ на 3,1%.

Для оценки адекватности и прогностической способности построенной многовариантной модели пропорциональных рисков Кокса были рассчитаны ключевые статистические показатели: Concordance index (индекс согласованности) составил 0,945, что указывает на высокую точность прогноза. Критерий Акаике (AIC) равен 106,56, что подтверждает хорошую согласованность модели с данными при разумном числе параметров. Логарифмический тест правдоподобия (log-likelihood ratio test) показал статистически значимое превосходство модели над нулевой ($p < 10^{-9}$). Это говорит о том, что включение в модель выбранных признаков достоверно улучшает прогнозирование по сравнению с моделью, в которой переменные не учитываются. Таким образом, совокупность оценок указывает на надежность, статистическую обоснованность и высокую прогностическую ценность разработанной модели пропорциональных рисков для оценки вероятности развития сердечно-сосудистой токсичности.

Абсолютный базовый риск развития кардиотоксичности отражает вероятность наступления события до момента времени t у пациента со средним профилем риска, то есть пациента, для которого все значения признаков остаются неизменными в процессе

наблюдения. В модели Кокса такая вероятность оценивается на основании базовой функции выживания (Survival Function) $S_0(t)$. В таблице 3 представлены результаты расчёта базового риска на различных временных срезах.

Таблица 3. Оценка абсолютного базового риска кардиотоксичности у пациента со средним профилем риска.

Время наблюдения (t)	$S_0(t)$ – функция выживания	$R_0(t) = 1 - S_0(t)$, %
100 дней	0,9833	1,67 %
120 дней	0,9373	6,27 %
150 дней	0,9334	6,66 %
180 дней	0,8816	11,84 %

Таким образом, согласно построенной модели, риск развития КТ к 200-му дню у пациента со средним профилем составляет 11,84%, что даёт количественное основание для клинической оценки риска.

На рисунке 10 изображены кривые выживаемости по Kaplan-Meier для двух групп пациентов: с высоким и низким риском развития кардиоваскулярной токсичности. Данный график позволяет визуальнo оценить прогностическую ценность модели при стратификации пациентов по уровню риска. Группы риска были сформированы на основании медианного значения прогностического индекса, полученного в результате многофакторного регрессионного анализа. Синим цветом представлена кривая выживаемости пациентов с низким риском, оранжевым – с высоким. По оси X – длительность наблюдения в днях, по оси Y – вероятность выживания без развития кардиотоксичности. Заштрихованные области – 95% доверительные интервалы для каждой группы. Из графика видно, что пациенты с высоким риском значительно чаще сталкивались с кардиоваскулярной токсичностью в течение периода наблюдения, в данной группе продемонстрировано более быстрое снижение выживаемости. Разделение кривых свидетельствует о хорошей дискриминативной способности модели.

Таким образом, по результатам проведенного нами исследования мы пришли к выводу, что определение глобальной продольной деформации левого желудочка у пациентов с острым миелоидным лейкозом в процессе химиотерапевтического лечения позволяет выявить пациентов с субклинической кардиоваскулярной токсичностью. При этом снижение данного показателя наблюдается уже после проведения 2 курсов индукционной полихимиотерапии и опережает снижение фракции выброса левого желудочка. Изменение GLS ЛЖ является надежным предиктором развития кардиоваскулярной токсичности у больных острым миелоидным лейкозом.

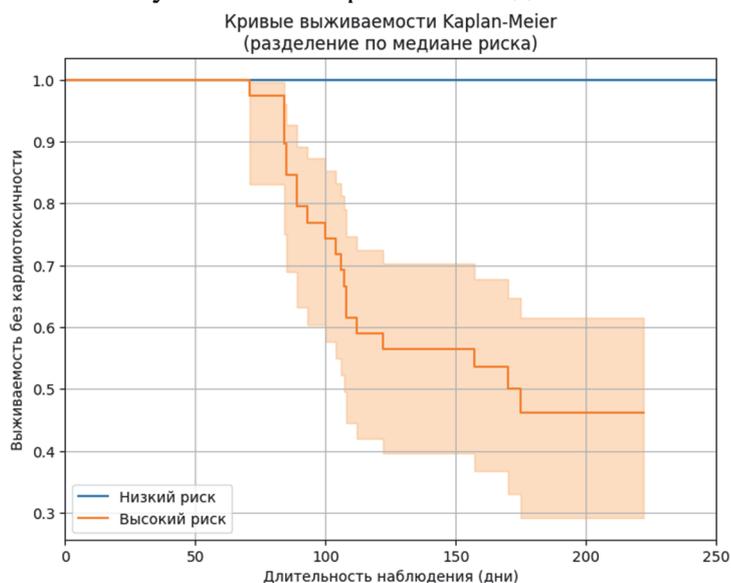


Рисунок 10. Кривые выживаемости Kaplan-Meier пациентов с острыми миелоидными лейкозами

Проведенное нами исследование подтвердило значимость определения уровня Т-тропонина в диагностике кардиоваскулярной токсичности, что соответствует данным литературы. Прогрессивное увеличение данного показателя у пациентов с острым миелоидным лейкозом в процессе химиотерапевтического лечения антрациклиновыми препаратами является значимым прогностическим фактором возникновения сердечно-сосудистых нежелательных явления противоопухолевой терапии.

Увеличение индекса объема левого предсердия является общепризнанным показателем развития диастолической дисфункции миокарда левого желудочка. В проведенном нами исследовании наблюдалось увеличение объема и размеров левого предсердия, что согласуется с данными литературы. Разработанная модель прогнозирования развития кардиоваскулярной токсичности подтверждает прогностическую значимость определения индекса объема левого предсердия у пациентов с острыми миелоидными лейкозами, получающих антрациклин-содержащее химиотерапевтическое лечение.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение антрациклиновыми препаратами, и выявленной кардиоваскулярной токсичностью наблюдалось нарушение функции эндотелия, проявлявшееся увеличением уровня биомаркеров эндотелина-1 на 33,1% ($p=0,002$) и асимметричного диметиларгинина на 63,2% ($p=0,01$) после 2 курсов консолидирующего лечения, а также снижением параметров микроциркуляции, полученных на основании лазерной доплеровской флуометрии: показателя микроциркуляции (M; 25%, $p_{v2}<0,001$; 24,8%, $p_{v3}<0,001$), коэффициента вариации кровотока (14,5%, $p_{v2}<0,001$; 30,9%, $p_{v3}<0,001$), амплитуды эндотелиальных вазомоций (17,9%, $p_{v2}<0,001$; 30,8%, $p_{v3}<0,001$) и колебаний кровотока, связанных с сердечными ритмами (14,6%, $p_{v2}<0,001$, $p_{v3}<0,001$), результатов дыхательной (12%, $p_{v2}=0,001$; 21,1%, $p=0,013$) и окклюзионной (8,8%, $p_{v3}=0,038$; 12,1%, $p_{v3}=0,016$) проб, выявленных как через 2 курса индукционной полихимиотерапии, так и спустя 2 курса консолидирующего лечения.

2. У больных острым миелоидным лейкозом с верифицированными сердечно-сосудистыми осложнениями химиотерапевтического лечения как после двух курсов индукции ремиссии, так и после двух курсов консолидации ремиссии наблюдалось повышение уровня биомаркеров повреждения миокарда Т-тропонина на 93,5% и 194,2% ($p_{v2}<0,001$, $p_{v3}<0,001$) и NT-proBNP на 160,1% и 300,5% ($p_{v2}<0,001$, $p_{v3}<0,001$), а также нарушение систолической функции миокарда левого желудочка, характеризующееся снижением показателей фракции выброса (5,1%, $p_{v2}<0,001$; 11,9%, $p_{v3}<0,001$) и глобальной продольной деформации левого желудочка (25,8%, $p_{v2}<0,001$; 25,4%, $p_{v3}<0,001$). Также у пациентов на втором и третьем визитах верифицировалась диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ на основании снижения параметров E (13%, $p_{v2}=0,044$; 20,6%, $p_{v3}=0,003$), E/A (11,1%, $p_{v3}=0,013$) и увеличения объема левого предсердия (30,6%, $p_{v2}=0,003$; 27,2% $p_{v3}=0,002$).

3. У пациентов с острым миелоидным лейкозом и диагностированной антрациклин-индуцированной кардиоваскулярной токсичностью наблюдались статистически значимые корреляционные взаимосвязи между уровнями кардиальных биомаркеров, эхокардиографических показателей с параметрами лазерной доплеровской флуометрии. Наиболее заметными из них были корреляционные взаимосвязи между показателем микроциркуляции и параметрами систолической функции ЛЖ (ФВЛЖ, $r=0,601$, $p=0,001$; GLS ЛЖ, $r=0,588$, $p=0,001$) и уровнем кардиальных биомаркеров (Т-тропонин, $r=-0,695$, $p<0,001$), выявленные после двух курсов индукционной полихимиотерапии.

4. Самыми частыми клиническими формами кардиоваскулярной токсичности у пациентов исследуемой группы после 2 курсов индукционной полихимиотерапии были

субклиническая сердечная дисфункция, связанная с противоопухолевой терапией (39,3%), и смешанный фенотип, сочетавший симптомную сердечную дисфункцию с нарушениями ритма, артериальной гипертензией или сосудистой токсичностью (39,3%). После 2 курсов консолидирующего лечения наиболее выявляемыми формами также были субклиническая сердечная дисфункция (47,6%) и смешанный фенотип (33,3%). Выявление субклинической и симптомной кардиоваскулярной токсичности уже после проведения 2 курсов терапии говорит о необходимости ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений химиотерапевтического лечения у пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих терапию антрациклиновыми препаратами.

5. Наиболее значимыми прогностическими критериями развития кардиоваскулярной токсичности в соответствии с регрессионной моделью Кокса у больных острым миелобластным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение антрациклиновыми препаратами, являлись относительное снижение глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка ($p < 0,001$), а также увеличение уровня Т-тропонина ($p = 0,002$) и индекса объема левого предсердия ($p = 0,003$) после 2 курсов консолидирующей полихимиотерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проводить оценку риска развития кардиоваскулярной токсичности у пациентов с острым миелоидным лейкозом до начала химиотерапевтического лечения антрациклин-содержащими схемами, а также проводить мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы в процессе противоопухолевого лечения.

2. Необходимо на более раннем этапе лечения исследовать уровни Т-тропонина и NT-proBNP и проводить эхокардиографическое исследование, дополненное методикой speckle-tracking с определением глобальной продольной деформации левого желудочка у пациентов с острым миелоидным лейкозом, которым показана терапия антрациклиновыми препаратами, до начала химиотерапевтического лечения, а также после 2 курсов индукционной терапии и 2 курсов консолидирующей терапии.

3. В алгоритм обследования больных с острым миелоидным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение, на всех этапах оказания медицинской помощи необходимо включить оценку параметров лазерной доплеровской флоуметрии (показатель микроциркуляции, коэффициент вариации кровотока, амплитуды колебаний кровотока, данные дыхательной и окклюзионной проб) для раннего выявления эндотелиальной дисфункции в связи с его доступностью и достоверностью.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением для дальнейших исследований является анализ структурно-функциональных изменений правых отделов сердца, связанных с применением антрациклин-содержащих схем лечения. Также актуальным представляется проведение молекулярно-генетических исследований и оценка прогностической значимости полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием антрациклин-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности, у пациентов с острыми миелоидными лейкозами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием аритмического типа сердечно-сосудистых событий / Г. Р. Гиматдинова, О. Е. Данилова, И. Л. Давыдкин, Р. К. Хайретдинов, **А. В. Антипова** // **Российский кардиологический журнал**. – 2022 – Т. 27, № S3. – С. 101-107. (Scopus)

2. **Чибашова А.В.** Исследования нарушения функции эндотелия у пациентов с острым миелоидным лейкозом в процессе химиотерапевтического лечения / **А.В. Чибашова**, Ю. А. Гергель, И. Л. Давыдкин // **Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья**. – 2025. – Т. 26, №3. – С. 42-50. (ВАК)

3. **Чибашова, А.В.** Оценка структурно-функционального состояния левого желудочка у пациентов с острым миелоидным лейкозом в процессе химиотерапевтического лечения / **А.В. Чибашова, И.Л. Давыдкин** // **Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.** – 2025. – Т. 15, №2. – С. 152-159. (ВАК)
4. Особенности микроциркуляции у пациентов с впервые выявленными индолентными неходжкинскими лимфомами с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом / Г. Р. Гиматдинова, О. Е. Данилова, И. Л. Давыдкин, **А. В. Антипова** // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – Т №2. – С. 37-42. (ВАК)
5. Исследование нарушения систолической функции миокарда у пациентов с острым миелобластным лейкозом в процессе противоопухолевой терапии / **А.В. Чибашова, И. Л. Давыдкин, Р. К. Хайретдинов** [и др.] // Тезисы VII конгресса гематологов России И IV конгресса трансфузиологов России. Гематология и трансфузиология. – 2024 – Т. 69, №2. – С. 361-362.
6. Оценка нарушения систолической функции миокарда и функции эндотелия у пациентов с острым миелобластным лейкозом в процессе противоопухолевого лечения / **А. В. Антипова, П. В. Осадчая, А. М. Шанцына** [и др.] // 13-я Всероссийская конференция "Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы". Сборник тезисов. Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, №9S. – С. 34-35.
7. **Антипова, А.В.** Клиническое значение и способы диагностики эндотелиальной дисфункции у больных острым миелобластным лейкозом / А. В. Антипова, Г. Р. Гиматдинова // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Аспирантские чтения — 2022: Молодые ученые — медицине. Технологическое предпринимательство как будущее медицины». SIMS — 2022: Samara International Medical Science : сборник материалов / Под редакцией ректора СамГМУ, профессора РАН А.В. Колсанова. – Самара : ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2023. – С. 59-64.
8. **Чибашова А.В.** Оценка нарушения систолической функции миокарда у пациентов с острым миелобластным лейкозом в процессе противоопухолевого лечения / А.В. Чибашова // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Аспирантские чтения – 2023: Молодые ученые – медицине. Приоритетные направления науки в достижении технологического суверенитета» SIMS – 2023: Samara International Medical Science : сборник материалов конференции / Под редакцией ректора СамГМУ, профессора РАН А.В. Колсанова. – Самара : ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2024. – С. 152-155.

ПАТЕНТЫ РФ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ, ПРОГРАММА ДЛЯ ЭВМ, И РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025685458 Программа оценки вероятности развития кардиоваскулярной токсичности у пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение антрациклиновыми препаратами, на основании лабораторно-инструментальных показателей. – **Чибашова А. В.** (РФ), Рубаненко О. А. (РФ), Гергель Ю. А. (РФ), Давыдкин И. Л. (РФ), Осадчая П. В. (РФ). – Заявка №2025684186, дата поступления 27 августа 2025г, дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 23 сентября 2025г.
2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025685777 Программа оценки риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии с применением антрациклиновых препаратов у пациентов с острым миелоидным лейкозом согласно результатам инструментального обследования. – **Чибашова А. В.** (РФ), Рубаненко О. А. (РФ), Гергель Ю. А. (РФ), Давыдкин И. Л. (РФ), Шайхутдинов И. Г. (РФ). – Заявка №2025684158, дата поступления 27 августа 2025г, дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 26 сентября 2025.
3. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2025622605 Клинико-диагностическое значение нарушений функции эндотелия и сократительной

способности миокарда у больных острым миелобластным лейкозом. – **Чибашова А. В.** (РФ), Рубаненко О. А. (РФ), Давыдкин И. Л. (РФ). – Заявка №2025622257, дата поступления 03 июня 2025г, дата государственной регистрации в Реестре баз данных 17 июня 2025г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ад – амплитуда дыхательных колебаний кровотока
АДМА – асимметричный диметиларгинин
Ам – амплитуда колебаний микрокровотока, связанная с миогенной регуляцией микрососудов
Ан – амплитуда колебаний микрокровотока, связанная с нейрогенной регуляцией микрососудов
Ас – амплитуда сердечных колебаний кровотока
Аэ – амплитуда колебаний микрокровотока, связанная с эндотелиальной регуляцией микрососудов
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМТ – индекс массы тела
ИОЛП – индекс объема левого предсердия
КВТ – кардиоваскулярная токсичность
ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия
ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
САД - систолическое артериальное давление
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ЭТ-1 – эндотелин-1
Эхо-КГ - эхокардиография
GLS – глобальная продольная деформация
Кv – коэффициент вариации кровотока
LV – левый желудочек
M – показатель микроциркуляции
NO – оксид азота
NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пептид