

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
И. Л. Давыдкин

Самара, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ:

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Современное представление о острых миелоидных лейкозах.....	14
1.2 Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевого лечения: определение, факторы риска, классификация	21
1.3 Патофизиологические механизмы реализации антрациклин- индуцированной кардиоваскулярной токсичности	27
1.4 Методы диагностики нежелательных сердечно-сосудистых явлений, связанных с противоопухолевым лечением.....	34
1.5 Методы диагностики и клиническое значение нарушения функции эндотелия	43
Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
2.1 Общая характеристика пациентов и дизайн клинического исследования	54
2.2 Клиническая характеристика обследованных групп пациентов	58
2.3 Методы обследования пациентов исследуемых групп	66
2.3.1. Физикальный осмотр пациентов	67
2.3.2. Лабораторные методы исследования	68
2.3.3. Инструментальные методы исследования	69
2.3.4. Методы статистического анализа	73
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	76
3.1 Общий сравнительный анализ пациентов с острым миелоидным лейкозом	76
3.2 Лабораторно-инструментальные показатели структурно- функциональных изменений миокарда у пациентов с острым миелоидным лейкозом	79
3.3 Результаты лабораторно-инструментальных методов оценки функции эндотелия у пациентов с острым миелоидным лейкозом	101

3.4 Оценка корреляционной взаимосвязи между лабораторными и инструментальными показателями функции эндотелия и миокарда	109
3.5 Разработка регрессионной модели оценки риска развития кардиоваскулярной токсичности у пациентов с острым миелоидным лейкозом в процессе химиотерапевтического лечения.....	126
3.6 Клинические примеры	132
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ	140
ВЫВОДЫ	164
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	166
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	167
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	168
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	171

ВВЕДЕНИЕ

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 [19].

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. По данным статистики, стандартизированный показатель заболеваемости острым миелоидным лейкозом в России в 2023 году составил 1,03 случаев на 100 тыс. населения [28]. Медиана возраста этого заболевания составляет 65 лет [19]. 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 [28].

С 1970-х годов одной из основных групп препаратов, применяемых для лечения острых миелоидных лейкозов, являются антрациклиновые антибиотики: даунорубин и идарубин [199]. Механизм действия данных лекарственных средств связан с индукцией апоптоза в опухолевых клетках путем активации процесса перекисного окисления липидов, образования свободных кислородных радикалов и воздействия на топоизомеразу II β , что приводит к разрывам цепей ДНК, нарушению процессов транскрипции и репликации [93]. Применение даунорубина в составе индукционной полихимиотерапии позволяет достичь полной ремиссии у 60-80% пациентов с ОМЛ [136].

Наиболее важным и изученным побочным эффектом применения антрациклиновых препаратов является кардиоваскулярная токсичность, частота встречаемости которой варьирует от 3% до 48% [34]. Сердечно-сосудистая токсичность подразделяется на острую, возникающую во время введения препарата или через несколько дней/недель после проведения терапии, раннюю хроническую, выявляемую в течение 1 года после лечения, и позднюю хроническую, диагностируемую более чем через 1 год после окончания терапии

[8]. 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) [35]. Наиболее частой формой симптомной антрациклин-индуцированной кардиотоксичности является рестриктивная или дилатационная кардиомиопатия, сопровождающаяся развитием застойной сердечной недостаточности, диагностируемая у 16–20% пациентов [166]. Антрациклин-индуцированная застойная сердечная недостаточность имеет непрерывно прогрессирующее резистентное к терапии течение, при этом частота летальных исходов у пациентов достигает 79% [166]. 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 [4, 153]. Эндотелиальная дисфункция является важным компонентом патогенетического механизма развития атеросклероза, гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа [32]. Учитывая кардиотоксичное действие антрациклиновых препаратов, большое значение имеет оценка функции эндотелия у пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение [43].

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 [35]. 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 [140, 190, 198].

Определение уровней биомаркеров функции эндотелия (эндотелина-1, асимметричного диметиларгинина) активно используется в диагностике эндотелиальной дисфункции [103]. 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 М, 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 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 сбережения 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 Т 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 были разработаны программы 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 сбережения 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 [12].

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.

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 начного исследования, отборе пациентов для включения в исследование и распределения 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.

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.

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.

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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современное представление о острых миелоидных лейкозах

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 [19].

Заболеваемость ОМЛ в среднем варьирует от 3 до 5 новых случаев на 100 тыс. населения в год с тенденцией к увеличению у пациентов старше 60 лет, составляя 12-13 человек на 100 тыс. населения у больных в возрасте более 80 лет [19]. ОМЛ является наиболее распространенной формой острых лейкозов у взрослых, на его долю приходится около 80% случаев [85]. Пик заболеваемости приходится на пожилой возраст, медиана которого согласно литературным данным в среднем составляет 65 лет. В Российской Федерации этот показатель меньше, чем в западных странах – 53 года [19].

Несмотря на внедрение новых таргетных препаратов и терапевтических методик в клиническую практику, прогноз у пациентов остаётся неблагоприятным. Предполагаемая 5-летняя общая выживаемость составляет 30% и сильно различается между возрастными группами, достигая 50% у молодых пациентов и менее 10% у пациентов старше 60 лет. До 70% пациентов в возрасте более 65 лет умирают от прогрессии заболевания в течение 1 года после постановки диагноза [67, 137, 155, 181].

В большинстве случаев ОМЛ развивается *de novo* как первичное онкогематологическое заболевание у ранее здоровых людей, и установить конкретную причину возникновения патологии не представляется возможным. Однако определен ряд факторов, увеличивающих риск развития ОМЛ. В настоящее время считается, что с возникновением острого лейкоза связано воздействие ионизирующего излучения и бензола [19]. Показана зависимость между курением и риском развития ОМЛ, наиболее выраженная у пациентов старше 60 лет [183, 206].

Важным фактором риска возникновения острого миелоидного лейкоза

является предшествующее химиотерапевтическое лечение (в частности антрациклиновыми препаратами и алкилирующими агентами) и/или лучевая терапия по поводу первичного онкологического заболевания [189]. Вероятность возникновения вторичного ОМЛ наиболее высока в течение 2-10 лет после завершения лечения первичного злокачественного новообразования. По литературным данным 85 % случаев вторичных лейкозов возникает в сроки до 10 лет после окончания терапии [19]. Развитие вторичного ОМЛ также может быть связано с иммуносупрессией при трансплантации органов или аутоиммунных заболеваниях. У пациентов с данным видом острого лейкоза, несмотря на проведение традиционной индукционной химиотерапии, показатели частоты достижения полной ремиссии и общей выживаемости ниже [189].

В основе патогенеза ОМЛ лежит возникновение хромосомных аномалий (транслокаций, делеций, инверсий) и генетических мутаций, приводящих к нарушению регуляции клеточного цикла, что способствует аномальной неконтролируемой пролиферации и блоку дифференцировки клональной популяции незрелых миелоидных клеток. Генетические мутации выявляются более чем в 97% случаев ОМЛ, часто при отсутствии каких-либо крупных хромосомных аномалий [115, 160].

Клинические проявления ОМЛ обусловлены инфильтрацией костного мозга и периферических органов бластными клетками, а также появлением последних в периферической крови. Наиболее распространенными синдромами являются анемический, геморрагический и синдром иммунодефицита [19]. Первые клинические симптомы ОМЛ могут быть связаны с развитием интоксикационного синдрома, ассоциированного с повышенной продукцией бластными клетками провоспалительных цитокинов, что выражается в развитии фебрильной лихорадки, выраженной слабости, артралгий, редко снижения массы тела. Анемический синдром проявляется жалобами на выраженную общую слабость, недомогание, нарушение толерантности к физической нагрузке. При физикальном осмотре выявляется бледность кожного покрова и видимых слизистых, тахикардия, одышка при физической нагрузке и реже в покое. У пожилых

пациентов анемия может усугублять течение имеющейся кардиопатологии (в частности ишемической болезни сердца). Появление на коже и слизистых петехиальных высыпаний, возникновение кровотечений различной локализации (носовые, десневые, мено- и метроррагии) являются характерными признаками геморрагического синдрома. Развитие бактериальных, вирусных, грибковых инфекций наблюдается вследствие вторичного иммунодефицита.

Инфильтрация органов бластными клетками может проявляться увеличением печени, селезенки, периферических лимфатических узлов, гиперплазией десен, инфильтрацией кожи. Поражение кожи при лейкозе сопровождается возникновением эритематозных высыпаний, папул, узелков или бляшек. Следствием проникновения бластных клеток в ЦНС является появление неврологической симптоматики: очаговой (нарушения чувствительности, парезы, параличи), менингеальной (головная боль, ригидность затылочных мышц, симптом Кернига).

Изменения в общем анализе крови включают в себя нормохромную нормоцитарную анемию, тромбоцитопению, лейкопению или лейкоцитоз. Бластные клетки могут не определяться в анализе периферической крови или, наоборот, составлять до 90–95 % всех лейкоцитов [19].

Исследование аспирата костного мозга является частью стандартного диагностического обследования пациента с подозрением на ОМЛ. Диагноз «острый лейкоз» устанавливается при выявлении, как правило, 20% или более бластных клеток в костном мозге или периферической крови. Острый лейкоз также может быть диагностирован при наличии экстрамедуллярного тканевого инфильтрата [19, 136].

Для определения миелоидной направленности бластных клеток необходимо проведение цитохимического исследования с помощью окрашивания на миелопероксидазу, судан чёрный и неспецифическую эстеразу. Положительная реакция на миелопероксидазу в $\geq 3\%$ бластов является признаком миелоидной дифференцировки, однако отсутствие данного маркера не исключает миелоидной

направленности, так как в ранних миелобластах и монобластах экспрессия миелопероксидазы может отсутствовать [19, 136].

Важным диагностическим методом является иммунофенотипирование клеток костного мозга, позволяющее выявить экспрессию маркеров соответствующих миелоидной направленности бластных клеток. Важнейшим маркером является миелопероксидаза, к менее специфичным миелоидассоциированным антигенам относят CD11b, CD11c, CD13, CD15, CD16, CD33, CD64, CD65, CD66b, лизоцим. Для большинства маркеров обычно используемым критерием является их обнаружение на 20% или более бластных клеток, тогда как для некоторых (например, цитоплазматических CD3, MPO, TdT, CD34, CD117) применяется более низкий порог (10%). Диагноз ОМЛ может быть верифицирован в случае отсутствия экспрессии миелопероксидазы, но при выявлении менее специфичных маркеров и исключения лимфобластного варианта острого лейкоза [19, 136].

Обязательным компонентом диагностического обследования пациента с подозрением на острый лейкоз является стандартное цитогенетическое исследование. Хромосомные аномалии выявляются примерно в 55% случаев ОМЛ у взрослых. Некоторые хромосомные изменения (транслокация (8;21), (15;17), инверсия 16 хромосомы) позволяют установить диагноз острого лейкоза независимо от процента выявленных бластных клеток в костном мозге. Изменения хромосомного аппарата являются важными прогностическими факторами, позволяющими оценить предполагаемый ответ на лечение, определить стратегию терапии пациента, показания к раннему выполнению аллогенной трансплантации костного мозга, назначению таргетных препаратов [19].

Ключевое значение для лечения ОМЛ имеет оценка прогноза и группы риска. Важными факторами риска со стороны пациента являются возраст более 60 лет, соматический статус, наличие тяжелой сопутствующей патологии. Острый миелоидный лейкоз, связанный с терапией или предшествующим

злокачественным заболеванием крови, также имеет значительно худший прогноз [19].

Значимыми факторами риска со стороны самого заболевания являются гиперлейкоцитоз в дебюте (уровень лейкоцитов более $100 \cdot 10^9/\text{л}$) и недостижение полной ремиссии после первого курса индукционной терапии. Однако очень важными прогностическими факторами являются выявленные хромосомные аномалии, на основании которых пациентов с ОМЛ можно разделить на группы с благоприятным, промежуточным или неблагоприятным прогнозом. Так хромосомные перестройки $t(8;21)$, $t(15;17)$ или $inv(16)$ обеспечивают благоприятный прогноз с 3-летней выживаемостью 66% и 33% у пациентов младше и старше 60 лет соответственно. Напротив, некоторые цитогенетические изменения, такие как комплексный кариотип (то есть три или более хромосомных аномалии), моносомия 5 или 7 хромосомы, транслокация (6;9), инверсия 3 хромосомы, связаны со значительно более высоким риском неудачного лечения и смерти. Случаи ОМЛ с промежуточным прогностическим риском в основном составляют пациенты с нормальным кариотипом [90, 105, 161].

Важное значение имеет также выявление определенных молекулярных маркеров, наиболее значимыми из которых являются мутации генов NPM1, FLT3 и СЕВРА, ответственных за синтез белков-регуляторов клеточного цикла. Так, обнаружение мутации СЕВРА ассоциировано с благоприятным прогнозом, высокой частотой достижения ремиссии и ответа на лечение [37]. Наличие мутаций NPM1 и FLT3 зачастую взаимосвязано, и в трети случаев данные изменения обнаруживаются вместе. Однако у пациентов с мутацией только гена NPM1 показатели общей пятилетней выживаемости достигают 73%. Мутация же в гене FLT3, встречающаяся в 25% случаев ОМЛ, значительно ухудшает прогноз. Кроме того, в последние годы ген FLT3 стал терапевтической мишенью, и в клиническую практику активно внедряются таргетные препараты, ингибиторы продукта синтеза гена – тирозинкиназы (мидостаурин и гилтеритиниб) [144, 182].

Стандартом лечения пациентов моложе 65 лет согласно национальным клиническим рекомендациям является высокодозная индукционная

полихимиотерапия [19]. Целью индукционного лечения является максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии. Основу индукционной терапии составляет схема «7+3», которая сочетает 7-дневную непрерывную внутривенную инфузию цитарабина с 3-дневным внутривенным введением даунорубицина. Стандартная дозировка цитарабина составляет 100-200 мг /м², даунорубицина – 60 мг/м²[19, 136]. Индукционная терапия является одним из наиболее агрессивных этапов терапии и характеризуется достаточно высокой частотой летальных исходов. Частота 60-дневной смертности или ранней летальности у пациентов по литературным данным варьирует от 5% до 27,8% [19, 51, 57, 156].

Ответ на индукционную терапию следует оценивать через 21-28 дней после начала лечения либо после восстановления показателей периферической крови с помощью получения аспирата костного мозга. Полная ремиссия диагностируется при наличии менее 5% бластных клеток по данным миелограммы, восстановлении показателей периферической крови (количество нейтрофилов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$), отсутствии циркулирующих бластных клеток в периферической крови или экстрамедуллярных очагов. Достижение уровня бластных клеток в костном мозге менее 5% без восстановления уровня нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ называется полной ремиссией с неполным восстановлением показателей и, согласно литературным данным, ассоциируется с худшим исходом по сравнению с полной ремиссией [19].

У 25–50% пациентов после одного цикла стандартной индукционной терапии сохраняются цитологические признаки заболевания, в связи с чем требуется проведение повторного индукционного курса. Варианты лечения таких пациентов включают проведение второго цикла полихимиотерапии по схеме «7+3», применение курса высокодозного цитарабина или полихимиотерапии с применением флударабина [19].

В конечном счете, около 60-80% пациентов с ОМЛ достигают полной ремиссии с помощью индукционной терапии. В случае недостижения ответа поле

2 курсов лечения в дальнейшем проводится высокодозная полихимиотерапия по программам лечения резистентных форм [19, 136].

При достижении полной ремиссии проводится этап консолидирующей терапии, целью которого является еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкемических клеток. Обычно проводится 2-3 курса консолидирующего лечения высокими/средними дозами цитарабина (дозировка 1-3 мг/м²) в монотерапии, в сочетании с флударабином (30 мг/м²) или антрациклином (идарубицином 12 мг/м² или митоксантроном 10 мг/м²) с оценкой наличия ремиссии после каждого курса [19].

После 2 курсов консолидирующего лечения в случае сохранения полной ремиссии наступает этап противорецидивного или поддерживающего лечения. Длительность, интенсивность и состав поддерживающей терапии при различных вариантах острых лейкозов варьируют. Основной задачей этапа является продолжение цитостатического воздействия на возможно остающийся опухолевый клон [19].

Для многих пациентов с ОМЛ ключевым этапом лечения является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Под этим термином объединены ТГСК костного мозга, периферической крови, пуповинной (плацентарной) крови. Данный этап обладает наиболее высокой эффективностью при выполнении в период первой и (реже) второй полной ремиссии ОМЛ. Пациенты из групп промежуточного и неблагоприятного риска являются кандидатами для выполнения аллоТГСК в первой ремиссии в связи с высокой вероятностью развития рецидива заболевания (50 и 80% соответственно) [19].

Таким образом, благодаря внедрению в клиническую практику новых диагностических и терапевтических методов показатели достижения полной ремиссии и выживаемости пациентов улучшаются. Несмотря на это, острые миелоидные лейкозы продолжают оставаться мультифакторным заболеванием, а вопросы лечения ОМЛ – актуальной клинической проблемой.

1.2 Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевого лечения: определение, факторы риска, классификация

Злокачественные новообразования в настоящее время представляют собой одну из основных причин заболеваемости и смертности пациентов, уступая по распространенности лишь патологиям сердечно-сосудистой системы. Так, согласно базе данных GLOBOCAN в 2022 году в мире было выявлено 20 миллионов новых случаев злокачественных опухолей, что превышает значения 2020 года на 700 тысяч [117]. Прогнозируемый уровень заболеваемости в мире к 2050 году составит более 35 миллионов впервые выявленных злокачественных новообразований. Аналогичная тенденция наблюдается и в Российской Федерации. Согласно ежегодному отчету Росстата в 2023 году в России было диагностировано около 670 тысяч случаев злокачественных новообразований, что составило прирост в 8% по сравнению с 2022 годом [28]. При этом выживаемость пациентов увеличивается: по данным базы GLOBOCAN смертность пациентов в 2022 году составила 9,7 миллионов случаев, в то время как в 2020 году было зафиксировано 10 миллионов летальных исходов вследствие злокачественных опухолей [116, 117]. В России абсолютное число умерших от опухолевых заболеваний в 2023 году составило 261 431 пациентов, что также было ниже по сравнению с 2022 годом (276 878 случаев) [27, 28].

Увеличение заболеваемости злокачественными новообразованиями и снижение смертности связано с активным внедрением стратегий раннего выявления опухолевых заболеваний и усовершенствованных хирургических и терапевтических методов лечения [25]. Однако рост выживаемости пациентов ассоциирован с увеличением диагностируемых побочных эффектов противоопухолевой терапии, некоторые из которых имеют сердечно-сосудистую природу. К тому же, предсуществующие сердечно-сосудистые заболевания также могут осложнять лечение опухолевого заболевания, приводить к его прекращению и оказывать влияние на выживаемость пациентов. Так, в Российской Федерации в 2023 году 30,8% пациентов скончались от неонкологических причин [28].

Возможность возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений противоопухолевой терапии привела к появлению дисциплины «кардиоонкология», изучающей взаимосвязь между сердечно-сосудистыми и опухолевыми заболеваниями. Основной задачей данного направления является прогнозирование, выявление и лечение повреждений сердечно-сосудистой системы, индуцированных противоопухолевой терапией с целью минимизации частоты связанных с этим осложнений и смертности [10, 65]. Для пациентов «кардиоонкология» предлагает комплексную программу мониторинга и лечения осложнений лечения злокачественных новообразований, направленную на улучшение состояния и качества жизни.

Термин «кардиоваскулярная токсичность» в настоящее время включает в себя любые нежелательные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, связанные с терапией онкологического заболевания потенциально токсичными препаратами. В рекомендациях Европейского общества по кардионкологии 2022 года, кардиоваскулярная токсичность определена как сердечно-сосудистая недостаточность, связанная с терапией опухолевых заболеваний, миокардит, вызванный применением ингибиторов иммунных контрольных точек, артериальная гипертензия, аритмия и сосудистая токсичность [140].

Существует несколько классификаций сердечно-сосудистой токсичности в зависимости от времени ее возникновения, клинических, эхокардиографических или биохимических критериев. Одна из первых классификаций подразделяла кардиотоксичные лекарственные соединения на препараты I и II типа, вызывающие необратимое (антрациклиновые антибиотики) или обратимое (трастузумаб) повреждение миокарда соответственно [186]. Однако проведенные в последующем клинические исследования опровергли данную концепцию. Так, кардиотоксичность антрациклинов может быть обратимой при назначении кардиопротективной терапии в течение 3–6 месяцев после снижения фракции выброса [44]. В то же время сердечно-сосудистые осложнения терапии трастузумабом способны вызывать необратимые повреждения миокарда [186].

Кардиоваскулярная токсичность также может быть классифицирована как острая или хроническая, при этом последняя подразделяется на раннюю и позднюю. Острая сердечно-сосудистая токсичность возникает во время введения препарата или через несколько дней или недель после начала химиотерапии [8]. Течение зачастую бессимптомное и сопровождается выявлением процессов кратковременного нарушения реполяризации желудочков, удлинения интервала QT и желудочковых или наджелудочковых аритмий по данным электрокардиографии. Ранняя хроническая или подострая кардиотоксичность развивается в основном в течение 1 года после противоопухолевого лечения и характеризуется снижением сократительной функции левого желудочка. Поздняя кардиотоксичность возникает через 1 год после окончания противоопухолевой терапии, имеет необратимый характер и сопровождается развитием кардиомиопатии [8]. Однако в исследовании Кардинале, включившем 2625 пациентов с онкологическими заболеваниями, был зафиксирован единый линейный временной ход развития кардиотоксичности антрациклиновых препаратов, определяемый как снижение фракции выброса левого желудочка [96]. При медиане наблюдения 5,2 года 98% случаев сердечно-сосудистой токсичности были зарегистрированы в течение первых 12 месяцев наблюдения. По мнению исследователей, хроническая поздняя кардиотоксичность — это острая кардиотоксичность, которая не была выявлена на более ранней стадии.

Факторы риска развития кардиоваскулярных осложнений противоопухолевого лечения классифицируются на связанные с пациентом (демографические и возрастные), образом жизни (курение, ожирение), сопутствующими заболеваниями (сердечно-сосудистые патологии, сахарный диабет в анамнезе) и лечением (схемы, дозы, сопутствующая терапия, предшествующее применение кардитоксичных препаратов или лучевой терапии) [16]. Среди факторов, связанных с пациентом, важными являются женский пол и возраст до 18 лет и старше 65 лет [94, 187]. Согласно исследованиям, вероятность летального исхода вследствие кардиоваскулярной токсичности у женщин, превышает риск смерти от самого злокачественного новообразования [64, 73,

190]. При этом риск увеличивается с возрастом, достигая пика у пациенток старше 80 лет [126].

Среди сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний значимыми факторами риска являются артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность [173, 174]. Наличие клапанных патологий также ассоциировано с двукратным или трехкратным повышением риска кардиотоксичности [158]. Кроме того, исследование Дж. Сандамали и др. [46] показало, что дислипидемия является предвестником субклинической дисфункции миокарда, определяемой как снижение фракции выброса более чем на 10% через 6 месяцев после завершения терапии антрациклинами. Гиперлипидемия и ожирение могут повышать риск развития кардиотоксичности у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом [147, 157].

На вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений также влияют выбранные препарат, доза, скорость введения, лекарственная форма и сопутствующая терапия. Так, по данным исследования Н.Т. Ватутина и др. [29], проведенном в 2017 году, независимым фактором риска развития повреждения миокарда является кумулятивная доза антрациклиновых препаратов $>240 \text{ мг/м}^2$. Согласно литературным данным предполагаемая частота случаев сердечной недостаточности составила 5%, 16% и 26% при кумулятивных дозах 400, 500 и 550 мг/м^2 доксорубицина соответственно [187]. Липосомальная инкапсуляция доксорубицина снижает его биодоступность для кардиомиоцитов и обеспечивает более высокую концентрацию препарата в опухолевых клетках [101]. Вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевого лечения может быть снижена с помощью пролонгированной инфузии препарата. Так, при продолжительности введения доксорубицина на протяжении 6 часов и более наблюдается снижение риска возникновения побочных эффектов при отсутствии различий в эффективности лечения опухолевого заболевания [205].

Химиотерапия часто проводится с использованием комбинации нескольких препаратов, многие из которых могут повышать риск развития сердечно-

сосудистых осложнений. Так, по данным ретроспективного анализа историй болезни 613 пациенток с раком молочной железы, кумулятивная частота пациентов с кардиотоксичностью составила 6,1% и 20,2% через 2 года после начала терапии доксорубицином без использования трастузумаба и при их сочетании соответственно [84]. Также при лечении рака молочной железы и лимфом алкилирующий препарат циклофосфамид, который сам по себе может вызывать дисфункцию левого желудочка, часто назначается в сочетании с антрациклинами. В исследовании Е. Перез и др. [100], проведенном в 2004 году, при совместном применении данных препаратов отмечалось снижение фракции выброса левого желудочка более чем у половины пациенток (51,1%) уже после 4 курса химиотерапевтического лечения.

Согласно мнению российских экспертов 2021 года, проведение оценки риска кардиоваскулярной токсичности рекомендовано до начала противоопухолевого лечения [25]. Исходная стратификация риска у пациентов важна для превентивного назначения кардиопротективной терапии в случае необходимости и составления плана наблюдения во время и после лечения. Вероятность возникновения кардиоваскулярных осложнений зависит от токсичности химиопрепарата, а также от наличия у пациента факторов сердечно-сосудистого риска и/или сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, каждому из которых соответствует определенное количество баллов, на основании которых рассчитывается суммарный уровень риска кардиотоксичности [25]. При сумме баллов >6 риск развития кардиотоксических осложнений расценивается как очень высокий; 5-6 баллов соответствует высокому риску; 3-4 балла — промежуточному; 1-2 балла — низкому риску, а 0 баллов означает очень низкий потенциальный риск кардиотоксичности.

Согласно рекомендациям ESC по кардиоонкологии оценку риска сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевого лечения также рекомендовано проводить до начала потенциально кардиотоксичной терапии [35]. Анализ вероятности возникновения сердечно-сосудистой токсичности проводится с использованием шкалы HFA-ICOS, учитывающей факторы риска, связанные с

образом жизни, демографические и сердечно-сосудистые факторы риска, имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания, предшествующее и сопутствующее кардиотоксичное лечение опухолевого заболевания и исходные уровни фракции выброса и кардиальных биомаркеров [35].

В соответствии с рекомендациями ESC артериальная гипертензия, связанная с противоопухолевым лечением, определяется как любое повышение систолического и/или диастолического артериального давления после начала терапии без каких-либо других сопутствующих изменений [35]. Критерием является повышение АД выше 130 и 80 мм рт.ст. у пациентов высокого риска и 140 и 90 мм рт.ст. у пациентов среднего и низкого риска. Сосудистая токсичность противоопухолевой терапии, которая включает в себя различные заболевания (в том числе ОНМК, ТИА, вазоспастическая или микрососудистая стенокардия, периферические артериальные и венозные тромбозы), характеризуется развитием или обострением сосудистой патологии. Миокардит, индуцированный прямым повреждением или иммуноопосредованным воспалением миокарда, диагностируется при наличии соответствующей клинической симптоматики (усталость, миалгия, боль в груди, одышка, ортопноэ, отёки нижних конечностей, учащённое сердцебиение, головокружение, кардиогенный шок) и с помощью инструментальных методов (МРТ, систолическая дисфункция по данным эхокардиографии, нарушение ритма, выявленное на электрокардиографии). Среди аритмий, связанных с терапией, важными являются наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма и/или удлинение интервала QT>500 мс.

Прямое повреждение миокарда, связанное с противоопухолевой терапией, определяется как любое структурное или функциональное нарушение сердечной деятельности, как симптомное, так и бессимптомное. Бессимптомная кардиоваскулярная токсичность имеет три степени тяжести и диагностируется на основании увеличения уровня сердечных биомаркеров (тропонинов или натрийуретических пептидов), выявления снижения фракции выброса или глобальной продольной деформации левого желудочка более чем на 15% по сравнению с исходным уровнем. Степень тяжести симптомной

кардиоваскулярной токсичности устанавливается на основании потребности в госпитализации или амбулаторном наблюдении, интенсификации терапии сердечной недостаточности или применении инотропной поддержки [35].

Таким образом, увеличение выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями привело к росту числа диагностируемых сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Изучение факторов риска развития кардиоваскулярной токсичности и исходная стратификация риска осложнений являются важными аспектами, которые необходимо учитывать при проведении терапии злокачественных новообразований с целью определения частоты мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы и своевременного назначения кардиопротективного лечения.

1.3 Патофизиологические механизмы реализации антрациклин-индуцированной кардиоваскулярной токсичности

С 1970-х годов антрациклиновые антибиотики, наиболее распространенными из которых являются доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин и идарубицин, играют центральную роль в лечении различных гематологических и солидных злокачественных новообразований, таких как лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, острые лейкозы, рак молочной железы, рак яичников [41]. Основной клеточной мишенью всех антрациклиновых препаратов является топоизомераза II — фермент, который расщепляет цепи ДНК и создаёт временные двухцепочечные разрывы, чтобы регулировать топологические изменения во время репликации ДНК, транскрипции, рекомбинации и ремоделирования хроматина [41].

Идентифицированы две изоформы топоизомеразы II: топоизомераза II α и топоизомераза II β . Топоизомераза II α в наибольшей степени проявляет активность в пролиферирующих и злокачественных клетках. Данный фермент необходим для репликации ДНК, его экспрессия изменяется в течение клеточного цикла, достигая пика в пресинтетическую фазу и в процессе митоза.

Ингибирование топоизомеразы II α считается основным механизмом гибели клеток, индуцированной антрациклинами. Напротив, экспрессия топоизомеразы II β в большей степени наблюдается в покоящихся клетках, таких как кардиомиоциты, и остается постоянной на протяжении всего клеточного цикла [41].

Антрациклины оказывают цитотоксическое действие, связываясь с комплексами топоизомеразы II и ДНК, что приводит к двухцепочечным разрывам ДНК, ингибированию процесса репликации и апоптозу клетки [45]. Антрациклиновые препараты также способствуют повреждению ДНК, образуя активные формы кислорода, которые возникают во время внутриклеточного распада препарата. Образование активных форм кислорода может приводить к модификациям белков вследствие активации процессов перекисного окисления липидов [45].

Однако вскоре после открытия антрациклинов и внедрения их в клиническую практику в 1970-х годах было установлено, что токсическое воздействие этих препаратов не ограничивается опухолевыми клетками. Применение антрациклиновых антибиотиков является основной причиной возникновения острой и хронической кардиоваскулярной токсичности. Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность, наблюдавшаяся у онкологических пациентов в виде застойной сердечной недостаточности, характеризующейся отёком лёгких, накоплением жидкости в организме и непереносимостью физических нагрузок, впервые была описана в 1979 году фон Хоффом [175] на основании анализа 4018 историй болезни пациентов, получавших терапию доксорубицином. Неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения диагностировались в 2,2% случаев. Однако частота их выявления зависела от дозы антрациклинового препарата и определялась как 3%, 7% и 18% при дозировке 400, 550 и 700 мг/м² соответственно.

Многочисленные дальнейшие исследования подтверждали взаимосвязь между возникновением сердечно-сосудистых осложнений и применением терапии антрациклиновыми антибиотиками. В метаанализе, проведённом с

участием 22 815 пациентов, получавших лечение препаратами из данной группы, при медиане наблюдения 9 лет было показано, что у 17,9% больных развились ранние признаки субклинической кардиотоксичности, в 6,3% случаев были диагностированы клинически значимые сердечно-сосудистые осложнения со снижением фракции выброса левого желудочка [170]. В ретроспективном исследовании Ларсен и др. [58], проведённом с 1985 по 2010 год, включившем 812 пациентов с опухолевыми заболеваниями и 1384 пациента без них, была проанализирована связь между лечением антрациклинами при раке молочной железы и лимфомах и развитием сердечной недостаточности. Исследователи не обнаружили значительного увеличения риска возникновения кардиоваскулярной токсичности при суммарной дозе до 250 мг/м². Однако повышенная вероятность развития сердечной недостаточности при более высоких дозах сохранялась у онкологических больных в течение длительного времени и через 15 лет была более чем в два раза выше, чем в контрольной группе.

В серии исследований, проведённых Кардинале и др. [96] в 2015 году, кардиотоксичность, определяемая как снижение фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии более чем на 10% (при абсолютном значении менее 50%), выявлялась у 9% из 2625 взрослых пациентов, получавших терапию антрациклинами, наблюдавшихся в течение 5,2 лет. Следует отметить, что 98% случаев бессимптомного снижения фракции выброса левого желудочка были выявлены в ходе проспективного наблюдения в течение первых 12 месяцев после химиотерапии, что указывает на высокую частоту развития ранних сердечно-сосудистых осложнений лечения антрациклиновыми препаратами.

Антрациклин-индуцированная кардиоваскулярная токсичность является многофакторным процессом, однако на сегодняшний день точные механизмы, лежащие в ее основе, до конца не изучены. В настоящее время принято считать, что ключевым механизмом сердечно-сосудистых осложнений является индуцированная антрациклинами продукция активных форм кислорода, образующихся в результате внутриклеточного метаболизма антрациклинов. Хиноновое кольцо антрациклинов подвержено одновалентному восстановлению

до полухинонового радикала рядом клеточных оксидоредуктаз. В клетках миокарда это преимущественно происходит по ферментативному пути с участием НАДН-дегидрогеназы митохондриальной цепи переноса электронов [148]. В присутствии молекулярного кислорода полухинон самоокисляется с образованием исходного антрациклина и супероксидного аниона [38]. Этот неферментативный путь позволяет установить самоподдерживающийся окислительно-восстановительный цикл, что приводит к накоплению супероксид-анионов [41]. Образованию активных форм кислорода способствует также взаимодействие антрациклинов с кардиолипинами митохондриальной мембраны, что нарушает их функцию в цепи переноса электронов [78].

Продукция активных форм кислорода влияет на обмен железа в кардиомиоцитах. Мобилизуя железо и образуя с ним комплексы, антрациклины способствуют дальнейшему образованию радикалов кислорода и активных форм азота, что повреждает мембрану митохондрий и усугубляет митохондриальную дисфункцию. Избыток железа активирует механизмы ферроптоза кардиомиоцитов, данный механизм особенно важен у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, регулярно получающих трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови [41, 78].

Ингибирование топоизомеразы $\text{II}\beta$ в кардиомиоцитах, приводит к интеркаляции ДНК, образованию двухцепочечных разрывов и последующему подавлению репликации, транскрипции и активации механизмов апоптоза клеток [78]. Центральную роль в активации антрациклин-индуцированного апоптоза играет активация регуляторного белка p53.

Антрациклиновые препараты повышают уровень внутриклеточного кальция, ингибируя канал натрий-кальциевого обмена, нарушая нормальное выведение кальция из клетки. Также возможным механизмом, влияющим на концентрацию кальция, является воздействие антрациклинов на гены, регулирующие его обмен и накопление. Увеличение уровня внутриклеточного кальция приводит к активации кальций-зависимых протеаз, известных как кальпаины и каспазы. Активация кальпаинов вызывает деградацию титина,

нарушая структуру и сокращение кардиомиоцитов, что приводит к систолической и диастолической дисфункции миокарда [78].

Митохондриальная дисфункция и окислительный стресс влияют на энергетический метаболизм сердца. Окислительный стресс приводит к сдвигу в сердечном метаболизме с аэробного на анаэробный за счет снижения окисления длинноцепочечных жирных кислот и усиления анаэробного гликолиза. Кроме того, антрациклины ингибируют сигнальный путь аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, тем самым снижая активность ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА) карбоксилазы, важного фермента биосинтеза жирных кислот [78].

Кроме того, антрациклиновые препараты снижают транскрипцию и трансляцию матриксной металлопротеазы (ММР-2 и ММР-9), что приводит к снижению деградации коллагена. В свою очередь, этот процесс активирует передачу сигналов трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β), следствием которой является усиление фиброза миокарда [78].

Также одним из патологических эффектов антрациклинов является нарушение регуляции аутофагии. Аутофагия — это эволюционно консервативный процесс клеточного рециклинга, при котором лизосомы расщепляют цитоплазматические органеллы и белки, а также перерабатывают продукты распада в ответ на широкий спектр стрессовых факторов. Аутофагия играет важную роль в поддержании жизнеспособности и функционирования клеток. Нарушение данного процесса приводит к накоплению нерасщеплённых аутофагосом и аутолизосом. Такое накопление в конечном итоге приводит к активации проапоптотического белка p53 и гибели кардиомиоцитов, а не к физиологической деградации и переработке клеточных компонентов [10].

Эпигенетика представляет собой новую область изучения кардиоваскулярной токсичности антрациклинов. Препараты данной группы могут повышать уровень деацетилирования гистонов и снижать уровень метилирования ДНК, что приводит к изменению экспрессии митохондриальных генов. Эти патологические процессы приводят к нарушению репликации ДНК и апоптозу кардиомиоцитов. Более того, антрациклины могут как повышать, так и снижать

уровень продукции многочисленных микроРНК (miR) — небольших некодирующих молекул РНК, играющих важную роль в регуляции экспрессии генов. Участие данных молекул в реализации антрациклин-индуцированной кардиотоксичности опосредовано их влиянием на такие процессы, как генерация и проведение электрических импульсов и сокращение сердечной мышцы. После введения доксорубина активируется экспрессия нескольких некодирующих РНК, таких как miR-130a, miR-34a, miR-126, miR-208a, miR-210, miR-486, а экспрессия некоторых подавляется, например miR-20a и miR-210 [78]. Так, увеличение экспрессии miR-208a после введения антрациклиновых препаратов приводит к ингибированию фактора транскрипции GATA4, способствующего пролиферации и росту кардиомиоцитов. В свою очередь снижение экспрессии miR-210 активирует регулятор клеточного цикла каспазу-3, тем самым стимулируя апоптоз клеток миокарда [78].

В реализации антрациклин-индуцированной кардиотоксичности важную роль играют мутации генов, регулирующих процессы транспортировки противоопухолевых препаратов в организме, метаболизма лекарственных средств, образования активных форм кислорода. К примеру, гены семейства ABC кодируют синтез трансмембранных белков, участвующих в транспортировке широкого спектра лекарственных препаратов, в том числе антрациклинов, через клеточные мембраны. Полиморфизмы в этих генах могут приводить к нарушениям в экскреции и метаболизме антрациклиновых препаратов, что приводит к их накоплению в кардиомиоцитах и повышает риск развития сердечной недостаточности [114].

Ген RARG ответственен за синтез гамма-рецептора ретиноевой кислоты, относящегося к семейству ядерных гормональных рецепторов. Он представляет собой лигандзависимый фактор транскрипции, который регулирует экспрессию ряда генов-мишеней, в том числе гена топоизомеразы II β . Полиморфизм гена RARG rs2229774 стимулирует экспрессию топоизомеразы II β , что приводит к 4,7-кратному увеличению риска развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности [114].

Другим геном, участвующим в реализации кардиоваскулярной токсичности и влияющим на структуру миокарда, является ген TTN. Данный ген кодирует титин, основной саркомерный белок, регулирующий сокращение миокарда. Мутации TTN могут приводить к выработке неполноценных белков титина, целостность которого важна для правильной работы саркомера. Полиморфизмы гена TTN являются одной из наиболее важных причин антрациклин-индуцированной кардиотоксичности как у детей, так и у взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями [114].

Таким образом, на данный момент идентифицировано множество молекулярных механизмов кардиоваскулярной токсичности антрациклиновых препаратов. Для реализации данных патологических эффектов важны фармакокинетические факторы, наиболее значимыми из которых являются следующие: кумулятивная доза антрациклинов и степень их накопления в сердечной ткани, причем оба фактора связаны между собой. Антрациклины не полностью выводятся из кардиомиоцитов, что приводит к их накоплению в сердечной мышце, которое увеличивается с каждой инфузией и начинает вызывать развитие сердечно-сосудистых побочных эффектов [134]. Морфологические и функциональные повреждения в конечном итоге развиваются в тех случаях, когда кумулятивная доза приводит к тому, что количество антрациклинов в сердечной мышце превышает способность кардиомиоцитов к детоксикации. При использовании доксорубина порог между низким и высоким риском СН вследствие накопления антрациклинов составляет от 250 до 300 мг/м² [142].

Кроме того, причинно-следственные связи между суммарной дозой, накоплением антрациклина и риском развития кардиомиопатии не следует рассматривать изолированно. Низкие суммарные дозы и небольшие концентрации антрациклина всё равно способны вызвать кардиотоксичность в случае, если генетические изменения, сопутствующие заболевания, лучевая терапия на область грудной клетки или одновременное применение других потенциально кардиотоксичных препаратов повышают уязвимость миокарда. Также системное

воспаление, возникающее у онкологических пациентов, может усугубить кардиотоксичность, индуцированную антрациклинами. В свою очередь, кардиопротекторные стратегии могут привести к тому, что сердечно-сосудистые осложнения возникнут при более высоких суммарных дозах [165].

Исходя из вышесказанного, учитывая важность и распространенность применения схем химиотерапии на основе антрациклинов для лечения онкологических пациентов, предотвращение возникновения их кардиотоксического эффекта является важной клинической задачей. Дальнейшее изучение механизмов повреждающего действия антрациклиновых препаратов на миокард позволит разработать новые стратегии кардиопротективной терапии.

1.4 Методы диагностики нежелательных сердечно-сосудистых явлений, связанных с противоопухолевым лечением

Раннее выявление и лечение кардиоваскулярной токсичности, связанной с лечением опухолевых заболеваний, является ключевым фактором для предотвращения роста числа неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у онкологических пациентов. С целью стратификации пациентов на группы риска, своевременного выявления и мониторинга возможных кардиоваскулярных осложнений противоопухолевой терапии, назначения кардиопротективного лечения в настоящее время в клинической практике широко используются лабораторные и инструментальные методы диагностики.

Определение биомаркеров в сыворотке крови представляет собой воспроизводимый, чувствительный, минимально инвазивный метод изучения возможных неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов противоопухолевой терапии. Самую обширную доказательную базу для прогнозирования риска кардиоваскулярной токсичности имеют тропонины и натрийуретические пептиды [71].

Тропонины — это биомаркеры, в клинической практике применяемые с целью выявления некроза кардиомиоцитов, в частности для диагностики

инфаркта миокарда. Существует три типа тропонинов: тропонин I, тропонин T и тропонин C. Сердечные тропонины T и I, являющиеся частью сократительных миофибрилл кардиомиоцитов, высвобождаются при повреждении клеток сердечной мышцы [71]. Прогностическое значение при различных заболеваниях сердца имеет увеличение уровня тропонина выше 99-го перцентиля верхней границы нормы [110]. Однако рост концентрации данного биомаркера может быть обнаружен не только при острой ишемии, но и при других воспалительных или механических повреждениях, а также при отсутствии патологии сердечно-сосудистой системы. Увеличение концентрации тропонинов выявляется при различных состояниях, как физиологических (например, при физическом или психоэмоциональном стрессе), так и патологических, включая хроническую сердечную недостаточность, сахарный диабет, артериальную гипертензию, воспалительные заболевания сердца, тромбоэмболию лёгочной артерии, хроническую почечную недостаточность и сепсис [71, 179].

Прогностическое значение мониторинга уровня тропонина для диагностики кардиоваскулярной токсичности было показано во многих клинических исследованиях. Так, в нескольких работах Кардинале и др. [131, 163, 204], опубликованных с 2000 по 2017 год, продемонстрировано, что у пациентов, получавших высокие дозы антрациклинов, стабильно отрицательный уровень тропонина позволяет выявить группу больных с низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, которым не требуется тщательное эхокардиографическое наблюдение. Стабильно повышенный уровень тропонина же может предшествовать снижению фракции выброса и позволяет определить пациентов с высоким риском развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.

В 2020 году метаанализ 61 исследования [197] с участием 5691 взрослого пациента с онкологическими заболеваниями показал, что противоопухолевая терапия часто приводит к повышению уровня тропонина, что достоверно связано с более высоким риском развития систолической дисфункции левого желудочка. Показано, что тропонин имеет высокую отрицательную прогностическую

ценность (93%) для прогнозирования снижения фракции выброса в будущем. Это подчеркивает потенциал оценки уровня тропонина для выявления пациентов, подверженных риску кардиоваскулярной токсичности во время лечения опухолевых заболеваний.

Натрийуретические пептиды, в частности мозговой натрийуретический пептид (BNP) и предсердный натрийуретический пептид (ANP), широко используются в качестве биомаркеров при СН. Синтезируясь в виде прогормонов, они расщепляются на активные гормоны (BNP и ANP) и неактивные формы (NT-proBNP и MR-proANP) [71]. Натрийуретические пептиды высвобождаются в кровоток в ответ на гемодинамический стресс (перегрузку объемом или давлением) или адренергическую активацию. Их действие основано на диуретическом, натрийуретическом и вазодилатирующем эффекте, что приводит к улучшению расслабления миокарда и снижению вазоконстрикции, реабсорбции Na^+ и симпатического гипертонуса. Повышение уровня NT-proBNP в сыворотке крови является признанным биомаркером для диагностики сердечной недостаточности и независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [71].

Оценка уровней натрийуретических пептидов является важным аспектом диагностики кардиоваскулярной токсичности, однако результаты исследований в отношении их прогностической значимости являются неоднозначными. Так, в исследовании Ленихан и др. 2016 года увеличение уровня мозгового натрийуретического пептида отмечалось в течение 24 часов после химиотерапии антрациклинами. При этом кардиоваскулярные осложнения противоопухолевого лечения наблюдались у пациентов, значение BNP у которых превысило 100 пг/мл [194]. Однако период полувыведения BNP составляет всего около 20 минут по сравнению с NT-ProBNP, являющимся более стабильным, поэтому последний чаще используется в клинической практике [119]. Согласно литературным данным, повышение уровня N-концевого натрийуретического пептида у пациентов в течение первых 90 дней после начала терапии доксорубицином

позволяет спрогнозировать развитие сердечной недостаточности через 4 года после противоопухолевого лечения [74].

Тем не менее, несмотря на высокую чувствительность натрийуретических пептидов в диагностике кардиоваскулярной токсичности, их специфичность остается низкой. На уровень данного показателя влияют такие факторы, как ожирение, снижающее его концентрацию в сыворотке крови, и различные состояния, например: возраст, заболевания сердца, пороки клапанов, фибрилляция предсердий и почечная недостаточность, повышающие уровень натрийуретических пептидов в плазме [111, 146]. Уровень BNP может быть значительно повышен при тяжёлом сепсисе и септическом шоке [162]. Увеличение концентрации BNP/NT-proBNP после высокодозной полихимиотерапии также возможно ассоциировано с перегрузкой жидкостью, что ограничивает их диагностическую и прогностическую роль.

Кроме того, согласно литературным данным, уровень натрийуретических пептидов и тропонина в крови может быть повышен у пациентов с онкологическими заболеваниями без кардиальной патологии до начала противоопухолевой терапии [72]. Злокачественные клетки способны продуцировать вазоактивные пептиды, такие как вазопрессин [139], эндотелин-1 [192] и натрийуретические пептиды [123, 208]. Также было показано, что у онкологических больных наблюдается повышение уровня тропонина Т и I при отсутствии признаков повреждения или дисфункции миокарда [87, 121], причём увеличение экспрессии первого ассоциировано с худшим прогнозом опухолевого заболевания [87]. Тем не менее, это не должно препятствовать клиническому использованию этих биомаркеров в соответствии с новейшими рекомендациями.

Таким образом, наличие взаимосвязи между уровнями биомаркеров сердечно-сосудистых патологий и прогнозом для пациентов с опухолевыми заболеваниями может указывать на схожесть патофизиологических процессов, лежающих в основе возникновения данных, например, хронического воспаления. Повышение уровня сывороточных маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, и провоспалительных цитокинов, к примеру интерлейкина-6, отмечается

как при злокачественных новообразованиях, так и при сердечной недостаточности, что позволяет рассматривать их в качестве маркеров кардиоваскулярной токсичности.

Обнаружено, что увеличение экспрессии интерлейкина-6 ассоциировано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда и летальный исход вследствие сердечно-сосудистого заболевания), а также с общей смертностью, неблагоприятным прогнозом и повышенным риском развития онкологических заболеваний [120]. Увеличение уровня интерлейкина-6, согласно литературным данным, наблюдается после введения антрациклиновых препаратов и коррелирует со снижением пиковой скорости деформации левого желудочка при эхокардиографии, являющейся одним из маркеров ранней систолической дисфункции [98].

С-реактивный белок является неспецифическим маркером воспаления, вырабатываемым гепатоцитами и высвобождаемым макрофагами и Т-клетками. Повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка ассоциирован со снижением ФВЛЖ у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как инфаркт миокарда и сердечная недостаточность [171]. Клиническое исследование А. Онитило и др. [122], включавшее 54 пациента, получавших трастузумаб, в котором оценивалась связь между уровнем СРБ и снижением фракции выброса, показало увеличение пиковой концентрации данного маркера за 78 дней до проявления кардиоваскулярной токсичности, что являлось клинически значимым, однако обладало низкой специфичностью. Тем не менее, в других исследованиях выявить убедительную связь между повышенным уровнем СРБ и развитием сердечно-сосудистой токсичности не удалось [133, 193]. Риск получения ложноположительных результатов, связанных в первую очередь с инфекционными заболеваниями у онкологических пациентов, не позволяет использовать данный маркер для выявления кардиоваскулярных осложнений противоопухолевого лечения.

Миелопероксидаза — это провоспалительный фермент, вырабатываемый нейтрофилами и участвующий в выработке активных форм кислорода и

перекисном окислении липидов. Миелопероксидаза оказывает атерогенное и прооксидантное воздействие на миокард, ингибирует синтез оксида азота, что приводит к повышению риска развития и ухудшению прогноза ишемической болезни сердца и острой сердечной недостаточности [141, 202]. В исследовании Ки Б. и др. [99] 2013 года с участием 78 онкологических пациентов, получавших доксорубин и трастузумаб, временное повышение уровня миелопероксидазы после проведенной химиотерапии позволяло прогнозировать последующее снижение фракции выброса левого желудочка. Миелопероксидаза в настоящее время считается многообещающим биомаркером для раннего выявления миокардиальной дисфункции, связанной с антрациклинами.

В качестве маркеров кардиоваскулярной токсичности также было предложено использовать маркеры обновления внеклеточного матрикса и фиброза. Галектин-3 – этот β -галактозид-связывающий белок и член семейства лектинов, участвующий в различных патофизиологических процессах и влияющий на пролиферацию фибробластов, воспаление и окислительный стресс [112]. Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) является одним из членов семейства трансформирующего фактора роста-бета и высвобождается в ответ на окислительный стресс, воспаление и повреждение, а также обладает антиапоптозным действием [99]. В частности, в вышеупомянутом исследовании Ки Б. и др. [99] 2013 года отмечалось увеличение уровня галектина-3 и GDF-15 в крови в ответ на лечение кардиотоксичными препаратами, но связь между повышенной концентрацией данных показателей и развитием кардиоваскулярной токсичности не была достоверно установлена. Для установления точной прогностической ценности маркеров фиброза требуются дальнейшие исследования.

Одним из наиболее доступных и широко используемых инструментальных методов диагностики сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии согласно утвержденным клиническим рекомендациям 2020 года является трансторакальная эхокардиография [19]. Важнейшим показателем миокардиальной дисфункции является фракция выброса левого желудочка (ФВ

ЛЖ). Критерием кардиоваскулярной токсичности является снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходного значения или в абсолютном выражении менее чем 53% у бессимптомных пациентов и снижение ФВ ЛЖ $\geq 5\%$ у пациентов с симптомной кардиотоксичностью при исключении других причин, влияющих на сократительную функцию миокарда [106]. Трехмерная эхокардиография обладает преимуществом по сравнению с 2D-эхокардиографией, поскольку позволяет более точно выявить небольшие изменения в размере камер сердца и уровне фракции выброса левого желудочка. Это особенно актуально для онкологических пациентов, у которых незначительные изменения в работе миокарда могут иметь важные последствия при решении вопросов, касающихся корректировки дозы химиопрепаратов или прекращения терапии [128].

Однако измерение ФВ ЛЖ остается относительно нечувствительным инструментом для выявления кардиотоксичности на ранней стадии. Во многом это связано с тем, что снижения ФВ ЛЖ не происходит до тех пор, пока не произойдет критическое повреждение миокарда и не будут исчерпаны компенсаторные механизмы сердца [69]. Кроме того, само измерение рассчитывается с помощью различных эхокардиографических методов, каждый из которых имеет свои ограничения. По литературным данным, минимальное изменение ФВ ЛЖ, которое может быть обнаружено одним и тем же наблюдателем составляет 9%, 10% и 4,8% для 2D-методов с двумя плоскостями, тремя плоскостями и 3D-методов соответственно; в то время как минимальное изменение ФВ ЛЖ, которое может быть обнаружено разными наблюдателями при разных условиях, составляет 13%, 16% и 6% для 2D-методов с двумя плоскостями, тремя плоскостями и 3D-методов соответственно [169]. Таким образом, воспроизводимости и точности измерения ФВ ЛЖ на основе эхокардиографии может быть недостаточно для диагностики кардиоваскулярных осложнений и своевременной коррекции терапии.

В связи с этим на данный момент для диагностики сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевого лечения рекомендовано применение трансторакальной эхокардиографии совместно с методикой speckle-tracking,

которая позволяет оценить деформацию миокарда – процентное изменение длины волокон левого желудочка от расслабленного до сокращенного состояния во время систолы левого желудочка [154]. Глобальная деформация рассчитывается путём вычисления деформации с использованием всей длины слоя ЛЖ или с помощью усреднения значений, полученных для различных сегментов ЛЖ (обычно левый желудочек разделяется на 17 сегментов). Деформация измеряется в процентах от первоначальной длины: параметры могут измеряться в продольном (общая продольная деформация или ОПД), радиальном и окружном направлениях (общая окружная деформация или ООД) [176].

Глобальная продольная деформация (GLS) — более чувствительный и воспроизводимый показатель систолической функции ЛЖ [26, 184]. GLS считается оптимальным параметром деформации для выявления субклинической дисфункции ЛЖ, изменение этого показателя зачастую предшествует снижению фракции выброса левого желудочка у пациентов, получивших лечение кардиотоксичными препаратами [203]. Метаанализ 21 прогностического исследования [53], в которых участвовали пациенты, получавшие терапию антрациклиновыми препаратами с трастузумабом или без него, показал, что абсолютные изменения GLS в диапазоне от 2% до 3% и относительные изменения в диапазоне от 10% до 15% позволяют диагностировать субклиническую кардиотоксичность с чувствительностью 80–90% и специфичностью 80%. Кроме того, совокупная оценка уровней биомаркеров и глобальной продольной деформации левого желудочка также может способствовать раннему выявлению субклинической кардиотоксичности. Так, в исследовании Сулеймана и др. [191] 2021 года было показано, что относительное снижение GLS и относительное повышение концентрации N-концевого натрийуретического пептида позволило определить субклиническую дисфункцию миокарда, вызванную применением антрациклиновых препаратов, уже через 6 недель после начала терапии.

Согласно рекомендациям, ESC 2022 года оценка GLS особенно важна у пациентов с наблюдающимся снижением ФВ ЛЖ в процессе химиотерапевтического лечения, остающейся тем не менее в пределах

нормальных значений, для подтверждения или отсутствия бессимптомного поражения миокарда. В настоящее время относительное снижение GLS $>15\%$ по сравнению с исходным уровнем является рекомендуемым порогом для диагностики субклинической систолической дисфункции миокарда ЛЖ [35].

Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) является золотым стандартом для определения объёма и функции камер сердца, состояния коронарного кровотока, выявления клапанных патологий. Преимуществом данного метода для мониторинга функции миокарда во время или после противоопухолевой терапии является более высокая точность и воспроизводимость по сравнению с эхокардиографией [178]. МРТ сердца позволяет проводить неинвазивную оценку состояния тканей, включая отек миокарда, воспаление и фиброз, и, таким образом, играет важную роль в выявлении ранней и поздней кардиоваскулярной токсичности у онкологических больных. Для ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений важными показателями являются увеличение внеклеточного объема жидкости и времени T2-релаксации, что позволяет выявить отёк и воспаление миокарда. Так, согласно литературным данным, раннее увеличение интенсивности сигнала на 3-й день после введения антрациклиновых препаратов позволяет прогнозировать снижение фракции выброса левого желудочка через 28 дней и 6 месяцев после лечения [68]. Прекращение приема антрациклинов в момент возникновения изменений релаксации T2 может предотвратить развитие последующей систолической дисфункции ЛЖ [180].

Кроме того, МРТ также имеет важное значение для выявления поздней кардиотоксичности. Увеличение времени релаксации T1 и внеклеточного объема жидкости коррелирует с гистологическими признаками фиброза миокарда [104], а также может свидетельствовать о уменьшении размера кардиомиоцитов [50]. Исследование Мелендез и др. [164] 2017 года выявило увеличение внеклеточного объема жидкости в качестве признака интерстициального фиброза миокарда в течение 3 месяцев после первого цикла химиотерапии с применением кардиотоксичных препаратов. Более того, аналогичные изменения наблюдаются у

пациентов в течение трех лет после лечения антрациклинами независимо от наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [39]. Клинически увеличение внеклеточного объема жидкости ассоциировано с развитием диастолической дисфункции, увеличением объемов предсердий и повышенным уровнем ранней летальности [164].

Тем не менее, несмотря на преимущества МРТ в диагностике кардиоваскулярной токсичности, его широкое применение ограничено высокой стоимостью исследования, низкой доступностью, невозможностью выполнения исследования у кровати больного. Также применение МРТ противопоказано у пациентов с клаустрофобией, наличием имплантатов и устройств из ферромагнитных сплавов [25].

Таким образом, на данный момент существует достаточно лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих выявить сердечно-сосудистые осложнения у онкогематологических пациентов. Наиболее предпочтительной является диагностика субклинической кардиоваскулярной токсичности, особенно при остром миелобластном лейкозе, поскольку позволяет своевременно, на ранней стадии заболевания скорректировать противоопухолевую терапию, назначить соответствующее кардиопротективное лечение и, тем самым, повысить выживаемость данных больных и улучшить их качество жизни, что и явилось целью данного исследования.

1.5 Методы диагностики и клиническое значение нарушения функции эндотелия

Эндотелий представляет собой слой, расположенный в интиме сосудов, играющий важную роль в физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы, регулируя сосудистый тонус и проницаемость, свёртываемость крови, процессы воспаления и ангиогенеза [103, 113]. В ответ на механические и химические раздражители эндотелиальные клетки высвобождают факторы, регулирующие сосудистый тонус [17, 103]. Основными вазоконстрикторами,

продуцируемыми эндотелием, являются тромбоксан A₂ и эндотелин-1, в то время как наиболее значимыми эндотелиальными вазодилатирующими факторами являются оксид азота, простациклин и эндотелиальный фактор гиперполяризации, способствующие подавлению пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, адгезии и агрегации тромбоцитов, а также модуляции биологических процессов, ведущих к тромбообразованию [103, 113]. Регулируя сосудистый тонус, эндотелий играет важную роль в работе миокарда, а адекватная функция эндотелия предотвращает развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Согласно литературным данным, эндотелиальная дисфункция наблюдается на ранних стадиях большинства сердечно-сосудистых заболеваний [4]. В связи с этим оценка функции эндотелия особенно важна у пациентов, получающих противоопухолевое лечение потенциально кардиотоксичными препаратами [43]. Учитывая доказанное негативное влияние антрациклиновых препаратов на сердечно-сосудистую систему, исследование эндотелиальной функции в клинических условиях является актуальной проблемой [150].

Эндотелиальная токсичность, индуцированная антрациклинами, может быть опосредована несколькими механизмами. Первый из них — процесс, ассоциированный с окислительным стрессом [200]. Антрациклиновые препараты индуцируют выработку активных форм кислорода, инициирующих процессы перекисного окисления липидов и воспаления. Данный патологический механизм способствует развитию митохондриальной дисфункции и накопления железа в эндотелиальных клетках, что запускает процессы апоптоза, ферроптоза и аутофагии [42, 200]. Также антрациклиновые препараты влияют на обмен оксида азота. Это обусловлено двумя механизмами. Связываясь с эндотелиальной синтазой NO, антрациклины снижают экспрессию оксида азота. Также при взаимодействии NO с активными формами кислорода образуются пероксинитритные радикалы, что снижает биодоступность оксида азота, уменьшая его выработку и/или усиливая деградацию [103].

Процессы воспаления и перекисного окисления липидов индуцируют выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкина-1,

интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α и С-реактивного белка, которые стимулируют экспрессию Е-селектина, молекулы адгезии сосудистых клеток-1 и межклеточной молекулы адгезии-1, усугубляющих дисфункцию эндотелия. С-реактивный белок снижает транскрипцию эндотелиальной синтазы оксида азота, что приводит к снижению уровня последнего [103].

Непосредственно ингибирование топоизомеразы II β антрациклинами приводит к повреждению ДНК и апоптозу эндотелиальных клеток. В свою очередь гибель эндотелиоцитов ещё больше снижает доступность NO и эндотелина-1 [200]. Нарушение баланса NO/ЭТ-1 является основным признаком эндотелиальной дисфункции и играет важную роль в развитии сосудистых заболеваний [5, 200].

Дисфункция и апоптоз эндотелиальных клеток способствуют тромбообразованию путем высвобождения ингибитора активатора плазминогена 1, фактора активации тромбоцитов 4 и интерлейкинов (ИЛ-1 и ИЛ-6), что ускоряет развитие атеросклероза [200]. Доклинические исследования также показали, что антрациклины могут способствовать пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, данный процесс приводит к образованию бляшек и их нестабильности [42]. Развитию атеросклероза также способствует влияние антрациклинов на транспорт холестерина и уровень аполипопротеина В, что способствует накоплению липопротеинов низкой плотности в интима-медиа-слое кровеносных сосудов [42].

Кроме того, эндотелиальная дисфункция у онкологических больных повышает риск развития артериальных и венозных тромботических осложнений. Было доказано, что доксорубин повышает риск венозного тромбоза на 16% [200]. Несколько доклинических и клинических исследований показали, что тромбогенные эффекты, индуцируемые доксорубицином, являются результатом протромботического состояния, вызванного повреждением эндотелия, подавлением эндотелиального антикоагулянтного пути протеина С вследствие снижения уровня рецептора протеина С на поверхности эндотелия,

повышенной прокоагулянтной активностью фактора фон Виллебранда и активированными тромбоцитами [200].

Учитывая важную роль эндотелия в развитии кардиоваскулярной токсичности, индуцированной антрациклинами, использование лабораторных и инструментальных методов для оценки эндотелиальной дисфункции может помочь выявить субклиническую кардиотоксичность и принять меры для ее предотвращения на более ранних этапах [48].

За последние десятилетия наблюдается рост исследований динамики секреции биомаркеров функции эндотелия и их клинического применения. Белки острой фазы, цитокины, молекулы адгезии и микрочастицы широко изучались в клинических исследованиях как маркеры эндотелиальной дисфункции и воспаления [103].

Одну из центральных ролей в диагностике дисфункции эндотелия играют системные медиаторы воспаления и белки острой фазы. Так, высокий уровень С-реактивного белка связан с повышенным уровнем холестерина и коррелирует с тяжестью ишемической болезни сердца [79, 83]. Повышенный уровень фибриногена в плазме крови связан с увеличением риска развития ИБС и инфаркта миокарда [107]. Кроме того, концентрация фибриногена в плазме положительно коррелирует со степенью и составом коронарных бляшек [108]. Повышенный уровень фактора некроза опухоли альфа в крови связан с эндотелиальной дисфункцией у пациентов с артериальной гипертензией и толщиной бляшки в сонных артериях у больных с атеросклерозом [151, 152]. Интерлейкин-6 играет роль биомаркера нестабильности коронарных бляшек и связан с клиническими исходами у пациентов с ИБС [56]. Тем не менее, у больных с острыми лейкозами часто возникают инфекционные осложнения, связанные с основным заболеванием или его лечением, что ограничивает роль использования данных маркеров в выявлении эндотелиальной дисфункции.

Провоспалительные цитокины стимулируют повышенную экспрессию эндотелиальными клетками молекул адгезии, таких как Е-селектин, Р-селектин, ICAM-1 и VCAM-1. Согласно литературным данным, повышенный уровень

растворимого Е-селектина, VCAM-1 и/или ICAM-1 в крови ассоциирован с возникновением и прогрессированием ИБС [143]. Однако поскольку большинство этих молекул вырабатываются не только эндотелием, но и лейкоцитами и тромбоцитами, они не являются специфическими биомаркерами, точно отражающими повреждение эндотелия [63].

Одним из маркеров эндотелиальной дисфункции является эндотелин-1, экспрессируемый эндотелиоцитами, эпителиальными клетками легких и кератиноцитами [64]. ЭТ-1 синтезируется в виде предшественника препроЭТ-1, который расщепляется пропротеинконвертазой фуринового типа до неактивного промежуточного продукта, большого ЭТ-1. Большой ЭТ-1 затем расщепляется ферментом, превращающим эндотелин, до зрелого пептида – эндотелина-1 [60]. При высвобождении ЭТ-1 может действовать через подтипы рецепторов, связанных с G-белком, известные как ЭТ_A и ЭТ_B [60]. Эти рецепторы присутствуют во всём организме, что свидетельствует о многофункциональности ЭТ-1. Эндотелин-1 играет важную роль в выведении электролитов, центральной и периферической симпатической активности, поддержании артериального давления, что достигается с помощью увеличения концентрации внутриклеточного кальция и сокращения гладкомышечных клеток сосудов [60, 149]. В почках ЭТ-1 вызывает сокращение мезангиальных клеток, что позволяет регулировать скорость клубочковой фильтрации, и ингибирует реабсорбцию натрия и воды. Кроме того, эндотелин-1 повышает экспрессию провоспалительных цитокинов в моноцитах, которые по механизму положительной обратной связи увеличивают экспрессию ЭТ-1 [60].

Повышенная экспрессия эндотелина-1 связана с развитием и прогрессированием сосудистых патологий: артериальной, почечной и лёгочной гипертензии [61, 64]. Оценка применения эндотелина-1 в качестве маркера эндотелиальной дисфункции у пациентов, получавших терапию антрациклинами, проводилась в исследовании Кришнарао и др. [201]. Экспрессия ЭТ-1 коррелировала со снижением ФВ ЛЖ, причем наибольшие концентрации соответствовали снижению ФВ ЛЖ <10 %. По данным Саид-Ахмеда и др. 2021

года, введение суммарных доз химиотерапии в количестве 10, 15 и 20 мг/кг доксорубицина приводит к дозозависимому повышению уровня ЭТ-1 в плазме на 85%, 76% и 97% соответственно [127].

В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции возможно использование продуктов метаболизма оксида азота, таких как асимметричный диметиларгинин (АДМА) и симметричный диметиларгинин (СДМА). АДМА является одним из наиболее мощных эндогенных ингибиторов эндотелиальной синтазы оксида азота, конкурирующим с L-аргинином, который является субстратом данного фермента и структурным аналогом АДМА [103]. Он синтезируется в случаях, когда остатки аргинина в ядерных белках метилируются под действием аргининметилтрансфераз [129]. Существует два типа данных ферментов с несколькими изоформами: тип 1 катализирует образование АДМА, а тип 2 катализирует образование СДМА. Метаболизм АДМА происходит под действием диметиларгининдиметиламиногидролаз [17]. Окислительный стресс способствует снижению активности данных ферментов, что приводит к повышению уровня АДМА [129].

АДМА является доказанным маркером эндотелиальной дисфункции и повышение его экспрессии ассоциировано со многими факторами сердечно-сосудистого риска, такими как артериальная гипертензия, ожирение, гипертриглицеридемия [138, 167, 168, 207]. В многоцентровом исследовании CARDIAC оценивалась взаимосвязь между уровнем АДМА в плазме крови и риском развития ишемической болезни сердца [59]. Это исследование показало, что прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний при наличии таких факторов риска, как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет и курение, сопровождаются выявлением высокой концентрации АДМА в плазме крови.

В исследовании Финкелман и др. [52] оценивалась взаимосвязь между уровнями метаболитов оксида азота и развитием кардиоваскулярной токсичности в когорте из 170 пациенток с раком молочной железы, получавших доксорубицин с трастузумабом или без него. Снижение уровня аргинина и цитруллина и

повышение уровня АДМА наблюдалось через 1 и 2 месяца наблюдения. В целом у 32 участников в течение максимального периода наблюдения в 5,4 года развилась КВТ, определявшаяся как снижение ФВЛЖ на $\geq 10\%$ от исходного уровня до абсолютного значения $< 50\%$. Важно отметить, что у пациенток с выявленным снижением уровня аргинина или повышением уровня АДМА после введения доксорубина наблюдалась более тяжелая степень кардиоваскулярной токсичности. Существенное увеличение уровня аргинина, АДМА (т. е. более чем в 1,5 раза) после введения антрациклина наблюдалось только у небольшого числа пациентов (4–7%), однако даже небольшие изменения уровня АДМА могут существенно повлиять на выработку оксида азота в сосудах и сосудистое сопротивление.

Для неинвазивной инструментальной диагностики эндотелиальной дисфункции используются методы оценки состояния периферических артерий. Одним из способов является поток-опосредованная дилатация артерий (flow mediated dilation, FMD), также известная как реактивность плечевой артерии. Этот метод предполагает использование ультразвуковой диагностики для измерения изменения диаметра плечевой артерии после ишемии (обычно в течение 5 минут), которая вызывается надуванием манжеты для измерения артериального давления на предплечье до уровня, превышающего систолическое давление [48]. Данный метод отражает способность эндотелиальных клеток вырабатывать и высвобождать оксид азота в ответ на физиологические раздражители. Более низкие значения FMD указывают на нарушение выработки или биодоступности NO, что свидетельствует о дисфункции эндотелия [102]. Кроме того, несмотря на то, что плечевая артерия является поверхностной, было обнаружено, что изменения в плечевой артерии коррелируют с функцией коронарных артерий [102]. В метаанализе, включившем 841 пациента, получавшего терапию антрациклиновыми препаратами, было показано снижение реактивности плечевой артерии, особенно у пациентов, получавших терапию в детском возрасте [102]. Однако важным ограничением данного метода является то, что протоколы измерения FMD сильно различаются из-за различий в методах тестирования,

расположении окклюзионной манжеты, давлении в окклюзионной манжете, продолжительности окклюзии и времени измерения диаметра во время реактивной гиперемии [23, 91].

Одним из неинвазивных способов оценки функции эндотелия является метод лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ), позволяющий выявить изменения параметров микроциркуляции. Данный способ дает возможность проанализировать вклад различных механизмов в регуляцию микроциркуляции, а также оценить функциональное состояние микроциркуляторного русла. Важность применения лазерной доплеровской флуометрии в диагностике эндотелиальной токсичности противоопухолевого лечения показана в ряде отечественных и зарубежных исследований [18, 125, 135]. В основе метода лежит оптическое зондирование тканей лазерным излучением и анализ рассеянного и отраженного от движущихся в тканях эритроцитов излучения [13]. Отраженное от подвижных частиц лазерное излучение имеет доплеровское смещение частоты относительно зондирующего сигнала, уровень которого соответственно зависит от концентрации эритроцитов в исследуемом участке и их скорости. Объем потока эритроцитов отличается в артериолах, капиллярах, венулах и артериовенулярных анастомозах и изменяется вследствие колебаний стенок сосуда [14]. Величины амплитуд колебаний стенки сосуда, связанные с интенсивностью сокращения мышечного слоя и диаметром сосуда, позволяют оценивать влияние различных факторов на формирование показателя микроциркуляции. Эти факторы зависят от состояния путей притока и оттока крови, что обусловлено связью системы микроциркуляции как с артериальными, так и венозными сосудами [14]. Колебания, или вазомоции, связанные с притоком крови, являются активными и реализуются преимущественно через мышечный компонент сосудистой стенки. К механизмам, обуславливающим активную регуляцию кровотока, относятся эндотелиальный, миогенный и нейрогенные механизмы. К пассивным механизмам регуляции относятся пульсовая волна со стороны артерий, связанная с перепадами систолического и диастолического давления, и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен, обусловленное дыхательными

экскурсиями грудной клетки [13, 14]. Амплитудно-частотный анализ ритма вазомоций позволяет диагностировать активность определенного механизма регуляции.

Развитие эндотелиальной дисфункции сопровождается нарушением вклада отдельных механизмов в процесс микроциркуляции и изменением их соотношения [13]. К патологическим типам микроциркуляции относятся следующие формы: гиперемическая, спастическая, застойная и стазическая. Отличительными особенностями гиперемической формы являются увеличение притока крови в микроциркуляторное русло, числа и извитости функционирующих капилляров, повышение проницаемости сосудистой стенки. Данный тип микроциркуляции характерен для воспалительных процессов. Спастическая форма обусловлена спазмом артериол, снижением притока крови и замедлением кровотока. Стазический тип микроциркуляции ассоциирован с застоем крови в микроциркуляторном русле и снижением числа функционирующих капилляров. Застойная форма связана с нарушением оттока крови и ее застоем в венах, нарушением структуры и барьерной функции сосудов [13].

Важным компонентом оценки состояния системы микроциркуляции являются функциональные пробы, позволяющие оценить вазореактивность, резерв кровотока и способность микрососудов к адаптации и регуляции кровотока. Применяемые пробы можно разделить на несколько групп [13]. К первым относятся исследования, основанные на эффекте вазоконстрикции, что позволяет оценить вклад адренэргического звена в регуляцию кровотока. К данным пробам относятся проба с задержкой дыхания (или тест Вальсальвы), холодовая проба и постуральная (или ортостатическая) проба, связанная с изменением положения тела или конечностей. Следующей группой тестов являются пробы, основанные на эффекте вазодилатации, например, тепловая проба, проводимая с помощью нагрева тканей исследуемой области до 40-42°C для достижения местной тепловой гиперемии. Данное исследование позволяет оценить вклад холинэргического звена в регуляцию работы микроциркуляторного

русла. Третья группа проб проводится с помощью временной окклюзии регионарных сосудов, что вызывает развитие местной гиперемии. Венозная окклюзия проводится путем кратковременного (30-60 секунд) выключения венозного кровотока, приводящего к возникновению венозной гиперемии. Кратковременная артериальная окклюзия сопровождается развитием реактивной артериальной гиперемии. Длительная артериальная окклюзия (3 минуты) проводится с целью оценки постишемической гиперемии, связанной с эндотелий зависимой вазодилатацией. Пробы с дозированной динамической или статической физической нагрузкой позволяют оценить изменение кровотока в микроциркуляторном русле мышц при рабочей гиперемии. Последняя группа исследований связана с применением вазоактивных лекарственных средств, что позволяет оценить реакцию и чувствительность кровотока к вазоконстрикторному и вазодилатирующему воздействию [13, 14].

Преимуществом применения метода лазерной доплеровской флуометрии является его неинвазивность, быстрота выполнения, безопасность, возможность оценить реакцию на функциональные изменения. К недостаткам метода можно отнести малый объем исследуемого участка микроциркуляторного русла (1 мм³), получение результатов в относительных единицах, наличие «биологического нуля» (при создании полной окклюзии значения показателя микроциркуляции не достигают нуля вследствие продолжающегося движения эритроцитов в исследуемом участке), вариабельность показателей вследствие различных факторов (контакт датчика с поверхностью кожи, возраст, пол, положение тела пациента, температура тела и окружающей среды, психо-эмоциональное состояние пациента) [14, 22].

Для неинвазивной оценки эндотелиальной дисфункции, связанной с противоопухолевым лечением, возможно применение таких методов, как магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, мультиспиральная компьютерная томография. В исследовании Фехер и др. [81] было показано нарушение вазодилатации эпикардальных артерий после терапии доксорубицином по данным КТ сердца. ПЭТ/КТ позволяет оценить

перфузионный резерв миокарда. В работе Лорсен и др. [177] было продемонстрировано снижение перфузионного резерва миокарда после воздействия доксорубина, что может быть использовано в клинической практике в качестве раннего маркера миокардиальной антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Также возможно выявление снижения резерва перфузии миокарда с помощью МРТ. В работе Галан-Арриола и др. [82] описано снижение миокардиального резерва кровотока после терапии доксорубином, выявляемое до снижения фракции выброса левого желудочка и появления клинических симптомов. Однако важными недостатками данных методов является их высокая стоимость, ограниченная доступность, высокие требования к специалистам и техническому оборудованию.

Таким образом, на данный момент выявлено несколько механизмов сосудистой токсичности, индуцированной антрациклиновыми препаратами. Оценка функции эндотелия у пациентов, получающих противоопухолевое лечение, может помочь выявить пациентов группы высокого риска возникновения кардиоваскулярной токсичности до появления клинических симптомов. В связи с этим поиск новых способов диагностики эндотелиальной дисфункции у больных с острым миелоидным лейкозом является актуальной клинической проблемой.

Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов и дизайн клинического 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 схемполихимиотерапии; 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.

Критерии невключения: острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе; наличие сахарного диабета 1 и 2 типа; наличие ишемической болезни сердца; наличие фибрилляции и трепетания предсердий; наличие хронической сердечной недостаточности; наличие гипертонической болезни II и III стадии; наличие артериальной гипертензии 2-3 степени; наличие других онкологических заболеваний; воспалительные заболевания в стадии обострения; заболевания щитовидной железы; терапия любыми моноклональными антителами в анамнезе; положительная проба на наличие ВИЧ и гепатиты В и С; алкоголизм, наркотическая зависимость; наличие нейрорлейкемии, экстрамедуллярных очагов лейкоза; предшествующее лечение любыми потенциально кардиотоксическими

препаратами; положительный результат стресс-ЭхоКГ; отказ больного от обследования.

Критерии исключения: появление в ходе исследования жизнеугрожающих ситуаций; развитие у пациентов заболеваний, относящихся к критериям невключения; верификация рецидива острого миелоидного лейкоза, диагностирование рефрактерной формы заболевания; отказ пациента от дальнейшего обследования.

Предварительно до начала исследования проведен расчет размера выборки. С точностью оценки $\pm 8\%$ при 95% доверительном интервале с учетом частоты выявляемости КВТ в популяции, равным 17,8% и показателя ранней летальности (смерти в индукции) 18% [51, 57, 69, 156], размер выборки составил не менее 110 пациентов. На старте исследования из 115 потенциально подходящих больных, согласно критериям включения и невключения, отобрано 110 человек, которым было показано проведение противоопухолевой химиотерапии с использованием антрациклиновых препаратов.

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.

У всех пациентов проводилось исследование структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и функции эндотелия с помощью трансторакальной ЭхоКГс применением методики «Speckle-tracking»; лазерной доплеровской флуометрии в покое и с помощью функциональных проб (дыхательной, окклюзионной), а также анализ уровней кардиоферментов (тропонин Т, NT-proBNP) и показателей функции эндотелия (эндотелин-1, асимметричный диметиларгинин).

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 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 относительного 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 сравнения после первого визита было исключено 20 пациентов в связи с диагностированием жизнеугрожающих состояний: рефрактерная форма ОМЛ (n=11), двусторонняя полисегментарная пневмония (n=5), острое нарушение мозгового кровообращения (n=2), сепсис (n=1), синдром опухолевого лизиса (n=1).

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, в связи с отказом от дальнейшего участия (n=1) или развитием у них следующих жизнеугрожающих состояний: аритмогенный шок (n=3), острое нарушение мозгового кровообращения (n=1), острый инфаркт миокарда 2 типа (n=2). Из группы сравнения было исключено 4 пациента вследствие диагностики

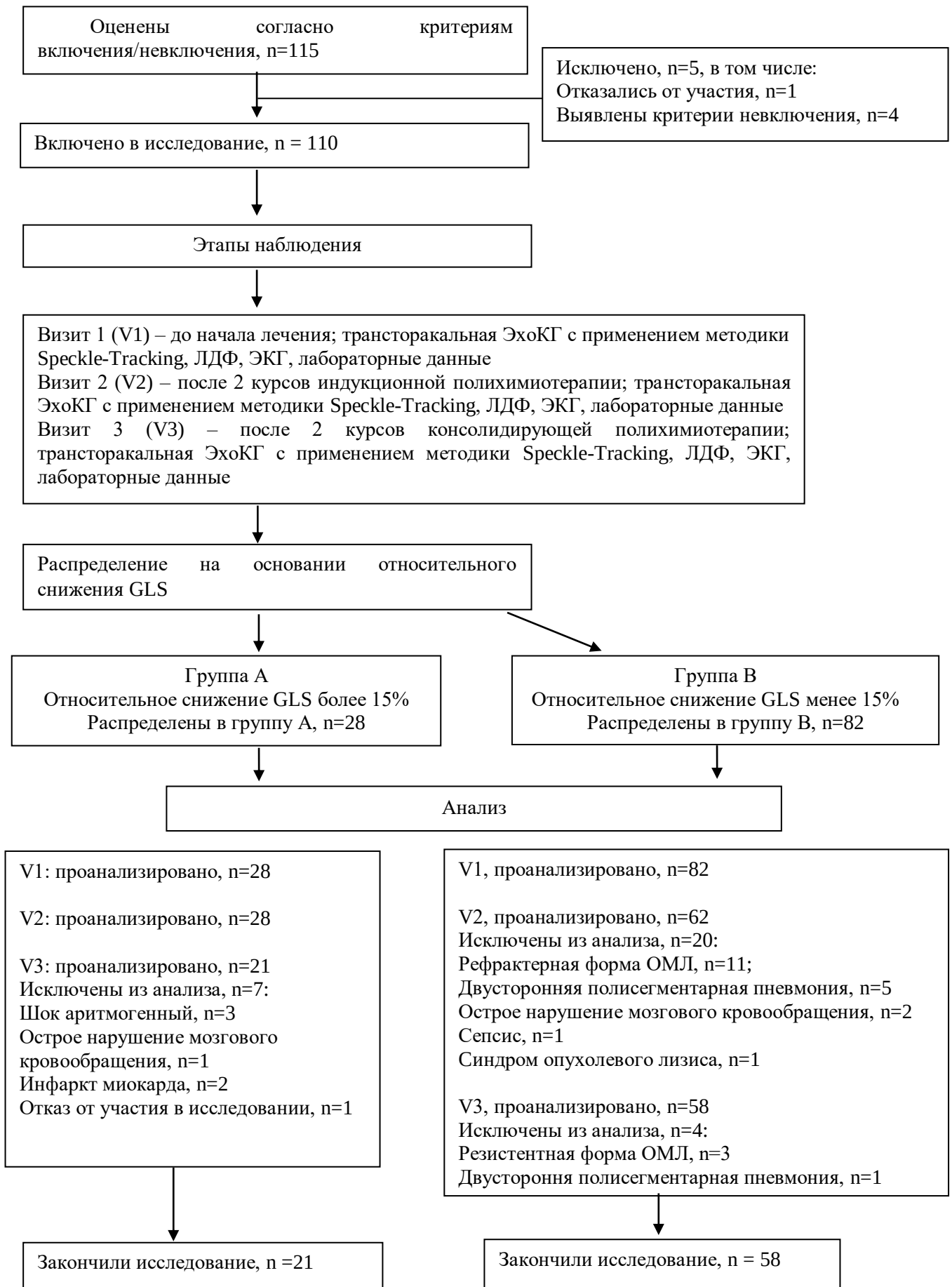


Рисунок 1. Дизайн исследования

у них рефрактерной формы острого миелоидного лейкоза (n=3) и двусторонней полисегментарной пневмонии (n=1).

На 3 визите в группе А наблюдался 21 пациент, средний возраст – 59 (46; 64), из них мужчин – 16 (72,7%). Группу В 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.

2.2. Клиническая характеристика обследованных групп пациентов

Исследование проводилось на базе кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (ректор – член-корреспондент РАН А.В.Колсанов; заведующий кафедрой – д.м.н., профессор И.Л.Давыдкин), отделений гематологии и химиотерапии №1 и №2 Клиник СамГМУ, Института экспериментальной медицины и биотехнологий СамГМУ, Международного научно-образовательного центра кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Диагноз острого миелоидного лейкоза (код по МКБ-10 С92.0) устанавливался в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями 2020 г. на основании обнаружения в пунктате костного мозга или в

периферической крови не менее 20% бластных клеток либо независимо от процентного содержания бластных клеток при наличии патогномоничных для ОМЛ хромосомных аномалий по данным цитогенетического исследования: t(8;21)(q22; q22) AML/ETO, t(15;17)(q12; q11-12) PML/RAR- α , inv(16) или t(16;16)(p12; q23) CBF/MYH11, t(1;22).

Для дифференциальной диагностики острого миелоидного лейкоза и острого лимфобластного лейкоза выполнялся цитохимический анализ клеток костного мозга. Использовались реакции на миелопероксидазу и судановый черный, неспецифическую эстеразу (альфа-нафтилацетатэстеразу, подавляемую или нет фторидом натрия) и PAS (PeriodicAcidSchiff – шифф-йодную кислоту). Обнаружение миелопероксидазы в 3% бластных клеток и более свидетельствовало о миелоидной линии дифференцировки.

Кроме того, для подтверждения миелоидной направленности бластных клеток проводилось исследование пунктата костного мозга методом проточной цитофлуориметрии. Выполнялась оценка экспрессии миелоидных антигенов, наиболее специфичным из которых является миелопероксидаза, лизосомальный фермент гранулоцитов. К менее специфичным миелоид-ассоциированным антигенам относятся CD11b, CD11c, CD13, CD15, CD16, CD33, CD64, CD65, CD66b, лизоцим, ядерная TdT. Бластные клетки считаются положительными при экспрессии мембранного антигена, определяющегося на 20 % бластных клеток и более, при экспрессии цитоплазматических маркеров (таких как цитоплазматический CD3, MPO, лизоцим, ядерная TdT) – на 10 % бластных клеток. Диагноз ОМЛ устанавливался и в том случае, если миелопероксидаза не выявлялась, а опухолевые клетки экспрессировали другие, менее специфичные миелоидные маркеры, и исключен лимфобластный вариант ОЛ.

Верификация варианта острого миелоидного лейкоза проводилась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2016) на основании цитогенетических и молекулярно-генетических особенностей бластных клеток:

- ОМЛ с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями:

- ОМЛ с t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1;
- ОМЛ с inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11;
- Острый промиелоцитарный лейкоз с t(15;17)(q22;q12); PML-RARA;
- ОМЛ с t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL;
- ОМЛ с t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214;
- ОМЛ с inv(3)(q21q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1;
- ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 ОМЛ с BCR/ABL1;
- ОМЛ с генными мутациями:
 - ОМЛ с мутированным геном NPM1;
 - ОМЛ с биаллельной мутацией гена СЕВРА;
 - ОМЛ с мутированным геном RUNX1;
- ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией;
- Миелоидные неоплазии, связанные с предшествующей ХТ;
- ОМЛ, по-другому не специфицированные (NOS):
 - Острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой;
 - Острый миелобластный лейкоз без созревания;
 - Острый миелобластный лейкоз с созреванием;
 - Острый миеломонобластный лейкоз;
 - Острый монобластный/моноцитарный лейкоз;
 - Острый эритромиелоз;
 - Острый мегакариобластный лейкоз;
 - Острый лейкоз из базофилов;
 - Острый панмиелоз с миелофиброзом (синоним: острый миелофиброз, острый миелосклероз);
- Миелоидная саркома (синоним: экстрамедуллярная миелоидная опухоль, гранулоцитарная саркома, хлорома);
- Миелоидные опухоли, связанные с синдромом Дауна:
 - Транзиторный аномальный миелопоэз (синоним: транзиторное миелопролиферативное заболевание (МПЗ));

- Миелоидный лейкоз, связанный с синдромом Дауна;
- Опухоль из плазмацитоидных дендритных клеток;
- Острые лейкозы неопределенной линии дифференцировки:
- Острый недифференцированный лейкоз;
- Острый лейкоз смешанного фенотипа (ОЛСФ) с t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1;
- ОЛСФ с t(v;11q23.3); реаранжировка гена KMT2A;
- ОЛСФ, В/миелоидный, NOS ОЛСФ;
- ОЛСФ, Т/миелоидный, NOS;
- ОЛСФ NOS;
- ОЛ неопределенной линии дифференцировки NOS.

Всем пациентам после верификации диагноза было показано проведение 2 курсов индукционной полихимиотерапии по схеме «7+3» с даунорубицином: 7-дневное введение цитарабина в дозе 200 мг/м² в виде непрерывной внутривенной инфузии в сочетании с 3-дневным введением даунорубицина в виде короткой внутривенной инфузии в дозе 60 мг/м². Контроль эффективности терапии проводился после каждого курса химиотерапевтического лечения на основании подсчета количества бластных клеток по данным пунктата костного мозга. Оценка осуществлялась на 21–28-й день после начала лечения или после восстановления показателей периферической крови (уровень лейкоцитов $>1 \times 10^9$ /л, гранулоцитов $>0,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов $>50 \times 10^9$ /л, гемоглобина >80 г/л). Критериями полной клинико-гематологической ремиссии являются: обнаружение менее 5% бластных клеток в миелограмме при нормальном соотношении всех ростков кроветворения, отсутствии бластных клеток с палочками Ауэра и экстрамедуллярных очагов при количестве нейтрофилов в периферической крови $\geq 1,0 \times 10^9$ /л, тромбоцитов более 100×10^9 /л, отсутствие экстрамедуллярных очагов лейкемического роста. В случае недостижения ремиссии после первого курса индукционной терапии второй курс проводился по аналогичной схеме.

При отсутствии ремиссии после второго курса индукционной терапии констатировалась первичная резистентность заболевания, пациенты исключались

из исследования, их дальнейшее лечение проводилось согласно программам терапии рефрактерных форм лейкемии.

После достижения полной ремиссии после 2 курсов индукционной терапии пациентам было показано проведение 2 курсов консолидирующего лечения по схеме «7+3» с идарубицином: 7-дневное введение цитарабина в дозе 200 мг/м² в виде непрерывной внутривенной инфузии в сочетании с 3-дневным введением идарубицина в виде короткой внутривенной инфузии в дозе 12 мг/м².

Наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы оценивалось на основании опроса пациентов, данных физикального осмотра, исследования первичной медицинской документации. Анализ риска развития летального исхода в течение 10 лет вследствие сердечно-сосудистого заболевания проводился у всех больных до начала полихимиотерапии. У пациентов старше 40 лет оценка осуществлялась согласно шкалам SCORE и SCORE2, для пациентов моложе 40 лет рассчитывался уровень относительного сердечно-сосудистого риска.

Диагноз гипертонической болезни у пациентов устанавливался в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по артериальной гипертензии [1] на основании опроса пациента, анализа первичной медицинской документации, данных осмотра (повышение САД более 140 мм рт.ст. и/или ДАД более 90 мм рт.ст., выявленное с помощью не менее 2-х измерений с интервалом в 1-2 минуты). С помощью выявления факторов риска (пол, возраст, ИМТ, абдоминальное ожирение, курение, малоподвижный образ жизни, семейный анамнез развития ССЗ или АГ в молодом возрасте, ранняя менопауза, психологические и социально-экономические факторы, уровень ЧСС) и отсутствия поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний диагностировалась I стадия гипертонической болезни. Артериальная гипертензия 1 степени устанавливалась на основании выявления повышения САД от 140 до 159 мм рт.ст. и/или повышения ДАД от 90 до 99 мм рт.ст. Артериальная гипертензия у пациентов обеих групп до начала исследования имела контролируемое течение.

Оценка вероятности развития кардиоваскулярных осложнений противоопухолевого лечения проводилась у всех пациентов до начала терапии. Уровень расчетного риска возникновения сердечно-сосудистой токсичности рассчитывался в соответствии со шкалой, приведенной в «Согласованном мнении российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению кардиоваскулярной токсичности» [25]. Пациенты, получающие терапию антрациклинами, не имеющие сопутствующих факторов риска, относятся к группе промежуточного риска. Дополнительные критерии, которые согласно данной шкале позволяют отнести пациента к группе высокого риска, следующие: возраст более 65 лет, женский пол, наличие сердечно-сосудистого заболевания (ИБС, СН, АГ), сахарного диабета, предшествующая или сочетанная лучевая терапия на грудную клетку, терапия антрациклиновыми препаратами в анамнезе. У пациентов, включенных в исследование, были выявлены следующие факторы риска: пол и артериальная гипертензия.

Кроме того, анализ риска возникновения сердечно-сосудистой токсичности проводился согласно шкале NFA-ICOS, разработанной ассоциацией по борьбе с сердечной недостаточностью и Международным кардиоонкологическим обществом, представленной в рекомендациях европейского общества кардиологов по кардиоонкологии [35]. В соответствии с данной шкалой к факторам, повышающим риск развития кардиоваскулярной токсичности, относятся: имеющиеся сердечно-сосудистые патологии (кардиомиопатия, СН, тяжелая клапанная патология, перенесенный инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство или аорто-коронарное шунтирование в анамнезе, ИБС, исходный уровень фракции выброса левого желудочка менее 54%), высокий уровень Т-тропонина или мозгового натрийуретического пептида до начала противоопухолевого лечения, возраст более 65 лет, факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, хроническая болезнь почек, сахарный диабет), предшествующая лучевая терапия на грудную клетку, лечение антрациклиновыми препаратами или любая химиотерапия в анамнезе, курение, ожирение (ИМТ более 30 г/м²).

В соответствии с «Согласованным мнением российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии» пациентам группы высокого риска была назначена кардиопротективная терапия. В исследуемых группах проводилась оценка клинического эффекта и статистической значимости, применяемой кардиопротективной терапии.

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	р-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
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%)	

Продолжение таблицы 1.

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

Определение клинической формы кардиоваскулярной токсичности проводилось на основании рекомендаций ESC 2022 года [35]. Сердечная дисфункция, связанная с противоопухолевым лечением, подразделялась на симптомную и бессимптомную или субклиническую. Субклиническая сердечная дисфункция устанавливалась на основании выявления относительного снижения глобальной продольной деформации левого желудочка более чем на 15% самостоятельно или в совокупности с увеличением уровня сердечных биомаркеров или снижением фракции выброса левого желудочка. Симптомная сердечная дисфункция, связанная с противоопухолевым лечением, диагностировалась на основании выявления клинических симптомов (одышка, ортопноэ, слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, увеличение в объеме лодыжек) и признаков (ритм галопа при аускультации сердца, повышение центрального венозного давления в яремных венах, смещение верхушечного толчка влево, периферические отеки, влажные хрипы в легких, шумы в сердце) сердечной недостаточности. Артериальная гипертензия, ассоциированная с противоопухолевым лечением, устанавливалась на основании дестабилизации течения уже имеющейся у пациента артериальной гипертензии или впервые выявленного увеличения уровня систолического артериального давления более 140 мм рт.ст. и/или диастолического артериального

давления более 90 мм рт.ст. у пациентов среднего и низкого сердечно-сосудистого риска и увеличения уровня систолического артериального давления более 130 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления более 80 мм рт.ст. у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Нарушения сердечного ритма, связанные с химиотерапевтическим лечением, устанавливались на основании выявления брадикардии, желудочковых и наджелудочковых аритмий, фибрилляции предсердий или удлинения интервала QT более 500 мс. Сосудистая токсичность противоопухолевой терапии верифицировалась при обнаружении симптомной (острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, синдром Рейно, поражение периферических артерий) или бессимптомной (артериальный или венозный тромбоз, поражение периферических или коронарных артерий, периферическая или коронарная эпикардальная или микрососудистая вазореактивность) сосудистой патологии. Смешанный фенотип устанавливался на основании сочетания вышеперечисленных клинических форм.

2.3. Методы обследования пациентов исследуемых групп

Лабораторные и инструментальные исследования были проведены на базе Клиник ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Международного научно-образовательного центра кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России.

Выполнено клиническое обследование показателей пациентов с острыми миелоидными лейкозами, состоявшее из сбора жалоб со стороны больного; уточнения анамнеза заболевания и жизни; физикального, инструментального и лабораторного обследования.

2.3.1. Физикальный осмотр пациентов

У всех пациентов проводился сбор жалоб и анамнеза заболевания и жизни, в том числе с помощью опросников, для выявления факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: пол, возраст, наличие факта табакокурения. При физикальном осмотре проводилась оценка антропометрических данных, термометрия, соматического статуса пациента по шкале ECOG, исследование состояния дыхательной и сердечно-сосудистой системы: определялся уровень среднего систолического и диастолического артериального давления путем трехкратного измерения на обеих руках, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений. Исследовались размеры и структура печени и селезенки, периферических лимфатических узлов. Проводилась оценка наличия признаков интоксикационного, геморрагического и анемического синдромов.

Измерение роста и веса пациентов проводилось согласно надлежащим требованиям по проведению антропометрии. На основании антропометрических данных осуществлялся расчет индекса массы тела и площади поверхности тела. ИМТ по формуле: масса тела (кг) / рост (м²). Площадь поверхности тела определялась по формуле DuBois: $0,007184 * \text{рост (см)}^{0,725} * \text{вес (кг)}^{0,425}$. Подсчет ЧСС и ЧДД проводился в состоянии покоя в положении пациента лежа или сидя на протяжении одной минуты. Измерение АД осуществлялось трехкратно с интервалом 1-2 минуты на обеих руках в положении пациента сидя в состоянии покоя после 5 минут отдыха при исключении факторов, влияющих на уровень АД (курение, физическая нагрузка, прием кофеинсодержащих напитков за 30 минут до измерения).

Оценка соматического статуса пациента проводилась согласно шкале ECOG: 0 баллов – пациент полностью активен, его деятельность не ограничена заболеванием; больной может выполнять все нагрузки, как и до заболевания; 1 балл – пациент не может выполнять тяжелую или умеренную физическую нагрузку, однако легкую выполняет без усилий; 2 балла – пациент может обслуживать себя самостоятельно и более 50% времени бодрствования проводит активно; 3 балла – больной нуждается в помощи в

самообслуживании и проводит в постели более 50% от всего дня; 4 балла – пациент не способен к самообслуживанию.

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Исследование лабораторных параметров проводилось на базе Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, а также согласно нормам лабораторно-диагностической лаборатории, на базе ФГБОУ ВО Клиники «СамГМУ» МЗ РФ.

У всех пациентов в течение трех запланированных визитов изучались:

1. Показатели клинического анализа крови с подсчетом числа эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, тромбоцитов, геманализатор Sysmex KX-21N (производитель: Roche Diagnostics, Швейцария).

2. Ряд биохимических показателей крови – общий белок, общий билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), глюкоза, общий холестерин, креатинин, мочевины, мочевая кислота, С-реактивный белок, Т-тропонин, биохимический анализатор Cobas Integra 400 plus (производитель: Roche Diagnostics, Швейцария).

3. Показатели коагулограммы – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген, полуавтоматический коагулометр Technology Solution (производитель Technology Solution, Россия).

4. Количественный анализ уровня NT-proBNP (пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора «NTproBNP-ИФА-БЕСТ», АО «Вектор-Бест» (Россия). Исследование проводилось на ИФА-анализаторе MultiskanFC. Минимальная чувствительность методики менее 20 пг/мл. Нормальное содержание NT-proBNP должно находиться в диапазоне 0-200 пг/мл в сыворотке крови.

5. Количественный анализ уровня ЭТ-1 (пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора «CEA482Hu, Cloud-CloneCorp.» (КНР). Исследование проводилось на ИФА-анализаторе MultiskanFC. Минимальная чувствительность методики менее 2,71 пг/мл. Нормальное содержание ЭТ-1 должно находиться в диапазоне 8,5-45,1 пг/мл в сыворотке крови.

6. Количественный анализ уровня АДМА (нг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора «CEB301Ge, Cloud-CloneCorp.» (КНР). Исследование проводилось на ИФА-анализаторе MultiskanFC. Минимальная чувствительность методики менее 4,99 нг/мл.

2.3.3. Инструментальные методы исследования

Пациентам исследуемой группы и группы сравнения на всех визитах для выявления изменений со стороны сердечно-сосудистой системы проводили следующие методы инструментальной диагностики:

1. Регистрация ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях у пациентов без нарушения целостности кожных покровов в местах наложения электродов натошак после 30 минут отдыха в положении лежа на спине на аппарате CardiovitAT 2 «Schiller» (Швейцария, 2001). Проводилась оценка параметров: частота сердечных сокращений (ЧСС), продолжительность интервалов PQ, QRS, QT, наличие нарушений ритма и проводимости и/или другие признаки патологических изменения.

2. Стандартное ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате Philips EPIQ CVx (Германия). В соответствии с рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца, измерялись и оценивались стандартные показатели:

1. Систолическая функция и структура ЛЖ:

- ФВ (%),

- индекс массы миокарда (ИММЛЖ, г/м²),

- конечно-систолический размер (КСР, мм),
- конечно-диастолический размер (КДР, мм),
- конечно-систолический объем (КСО, мл),
- конечно-диастолический объем (КДО, мл),
- толщина задней стенки левого желудочка (мм),
- толщина межжелудочковой перегородки (мм),
- относительная толщина стенки левого желудочка,
- локальная сократимость топически (по стенкам и сегментам).

2. Диастолическая функция ЛЖ:

- максимальные скорости раннего (пик Е) и позднего (пик А) диастолического наполнения ЛЖ, их соотношение (Е/А).

- средняя скорость раннего диастолического смещения септального сегмента кольца митрального клапана (МК) по данным тканевого миокардиального доплера (ТМД) (e' септальный), м/с;

- отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е) к средней скорости раннего диастолического смещения септального сегмента кольца МК по данным ТМД (E/e' септальный);

- средняя скорость раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца МК по данным ТМД (e' латеральный), м/с;

- отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е) к средней скорости раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца МК по данным ТМД (E/e' латеральный);

- E/e' среднее;

- скорость трикуспидальной регургитации, м/с;

3. Оценка размера аорты: размера фиброзного кольца аортального клапана (мм), максимального размера на уровне синусов Вальсальвы (мм), синотубулярного соединения (мм), проксимальной части восходящей аорты (мм).

4. Функция левого предсердия (ЛП): индекс максимального объема (мл/м²).

5. Функция правого желудочка (ПЖ): проксимальный диаметр выносящего тракта (мм), дистальный диаметр выносящего тракта (мм), базальный (мм) и

средний (мм) размер, амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана TAPSE (мм), время ускорения в выносящем тракте правого желудочка (м/сек), измерение систолического давления в легочной артерии (мм рт.ст.).

6. Функция правого предсердия (ПП): индекс максимального объема (мл/м²).

7. Оценка нижней полой вены: диаметр (мм), спадение при дыхании (%).

Дополнительно анализировались: состояние клапанов (описание, степень регургитации, размер *venaе contractae* (мм), выраженность стеноза, наличие патологических образований).

3. Стресс-эхокардиография на ультразвуковом аппарате Philips EPIQ CVx (Германия). Оценка сократительной способности миокарда в условиях возрастающей физической нагрузки позволяет диагностировать скрытые ишемические изменения.

4. УЗИ органов брюшной полости с подсчетом размеров и площади поверхности селезенки, определением размеров печени, наличием лимфаденопатии (выполнялось на аппарате Accuvix A30 (MedisonCo., Корея).

5. Исследование глобальной продольной деформации ЛЖ с помощью методики «speckletracking» в процессе проведения ЭхоКГ одномоментно с оценкой других показателей работы миокарда на аппарате Philips EPIQ CVx (Германия).

6. 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.

Аппарат ЛАКК-ОП включает в себя анализатор лазерный микроциркуляции крови портативный «ЛАЗМА ПФ», крепление анализатора, флэш-накопитель с программным обеспечением и драйверами. Датчики «ЛАЗМА ПФ» накладывали на 2 точки: подушечки дистальной фаланги II пальца левой и правой руки. Базальный амплитудно-частотный спектр при проведении

ЛДФ записывали в течение не менее 10 минут. Исследования проводились при одинаковой температуре в помещении (21-24°C) в одно и то же время суток. В течение 15 минут до начала диагностики пациент находился в спокойном состоянии лежа, тестируемая область была открыта, не подвергалась механическому давлению. Перед исследованием больной не должен принимать пищу или напитки, изменяющее состояние микроциркуляции, курить. Оценка состояния микроциркуляции крови осуществлялась в два этапа: на первом этапе регистрировался базальный кровоток, на втором этапе проводились функциональные пробы – дыхательная и окклюзионная. Обработка зарегистрированных данных выполнялась с помощью программного обеспечения.

Для проведения нагрузочных проб пациенты находятся в положении сидя, расположив предплечье на уровне сердца. Исходно выполняется регистрация базального уровня перфузии. Во время осуществления дыхательной пробы регистрируется реакция перфузии в ходе 15-секундной задержки дыхания на высоте глубокого вдоха. Вычислялась средняя величина степени снижения кривой показателя микроциркуляции, полученная в результате двух вдохов с интервалом 1-2 минуты.

Перед проведением окклюзионной пробы на предплечье накладывается манжета тонометра. После регистрации базального кровотока в манжете быстро нагнетается и поддерживается на протяжении 3 минут давление 220-250 мм рт. ст., по истечении которых воздух из манжеты быстро выпускается, и в течение последующих 6 минут регистрируется реакция ПМ в ходе восстановления кровотока. После прекращения окклюзии кровоток восстанавливается и развивается реактивная постокклюзионная гиперемия, которая проявляется в увеличении показателя микроциркуляции до величины, превышающей исходный уровень ПМ с последующим спадом до исходного уровня.

С помощью метода лазерной доплеровской флуометрии в процессе исследования определялись следующие параметры:

-среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (М);

- коэффициент вариации кровотока (K_v);
- нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляциями микрососудов, соответственно ($A_э$, A_n , A_m);
- амплитуды дыхательных и сердечных колебаний кровотока (A_d и A_c). В результате анализа полученных данных производили оценку каждого показателя в отдельности, а также их взаимосвязи;
- индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке (S_m);
- резерв капиллярного кровотока (РКК);
- индекс дыхательной пробы (ИДП).

2.3.4. Методы статистического анализа

Статистический анализ полученных данных выполнялся с применением статистического пакета SPSSStatistics 26.0. Оценка результатов проводилась с помощью методов параметрической статистики при нормальном распределении признака и методов непараметрической статистики при распределении отличном 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 (Q_1 ; Q_3). 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 отличном 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 проведён 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 проведён 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.

Обработка полученных данных проводилась при сотрудничестве с Центром доказательной медицины и биостатистики Самарского государственного медицинского университета.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Общий сравнительный анализ пациентов с острым миелоидным лейкозом

Перед проведением химиотерапевтического лечения был проведен сравнительный анализ всех пациентов, включенных в исследование, на основании ретроспективного разделения на третьем визите. При сопоставлении полученных результатов пациенты из исследуемой группы и группы сравнения не имели 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.

Химиотерапевтическое лечение пациентов проводилось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями 2020 года [19]. Наименования и дозы антрациклиновых препаратов приведены в таблице 2. Редукция дозы у пациентов группы с кардиоваскулярной токсичностью не проводилась в связи с риском рецидивирования основного заболевания.

Таблица 2. Дозировки антрациклиновых препаратов, применяемых для индукции и консолидации ремиссии

Показатель	Исследуемая (А) группа (n=28)	Группа сравнения (В) (n=62)	р-значение
Препарат, применяемый для индукции ремиссии	Даунорубицин (100%)	Даунорубицин (100%)	0,999
Дозировка препарата (V2), мг	680 (620;720)	660 (615;720)	0,675
	Исследуемая (А) группа (n=21)	Группа сравнения (В) (n=58)	

Продолжение таблицы 2.

Препарат, применяемый для консолидации ремиссии	Идарубицин (100 %)	Идарубицин (100%)	0,999
Дозировка препарата(V3), мг	134 (125;141)	130 (123;140)	0,780

Примечание. *Me (Q1; Q3); p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемой группе и группе сравнения.

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. Показатель 60-дневной летальности составил 18%, что соответствует литературным данным [51, 57, 156]. Данные об осложнениях, приведших к летальному исходу, приведены в таблице 3. В исследуемой группе наиболее частыми осложнениями являлись именно патологии сердечно-сосудистой системы – инфаркт миокарда и фибрилляция предсердий. Среди пациентов группы сравнения самыми диагностируемыми осложнениями были рефрактерная форма острого миелоидного лейкоза и инфекционные заболевания (пневмония).

Таблица 3. Осложнений, приведшие к летальному исходу у включенных в исследование пациентов

Осложнения	Исследуемая (А) группа, (n=28)	Группа сравнения (В), (n=82)	p-значение
Рефрактерная форма ОМЛ	0 (0%)	14 (17,07%)	p<0,001
ОНМК	1 (3,57%)	2 (2,44%)	
Фибрилляция предсердий	3 (10,71%)	0 (0%)	
Инфаркт миокарда	2 (7,14%)	0 (0%)	
Пневмония	0 (0%)	8 (9,76%)	
Сепсис	0 (0%)	2 (2,44)	

Примечание. p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемой группе и группе сравнения.

До начала химиотерапевтического лечения пациенты были стратифицированы на группы риска (таблица 1). В соответствии с

«Согласованным мнением Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии» [25] пациентам группы высокого риска до проведения противоопухолевой терапии была назначена сопроводительная кардиопротективная терапия. При выявлении симптомов и признаков сердечной недостаточности пациенты были консультированы врачом-кардиологом, после чего при необходимости назначалась медикаментозная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями [30]. Данные о назначении кардиопротективной терапии у пациентов, включенных в исследование, приведены в таблице 4. Статистически значимых различий в исследуемых группах не получено.

Таблица 4. Кардиопротективная терапия в исследуемых группах пациентов

Кардиопротективная терапия	Исследуемая (А) группа, n=28	Контрольная (В) группа, n=82	р-значение
Не проводилась	7 (25%)	20 (24,4%)	0,996
Проводилась	21 (75%)	62 (75,6%)	

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемой и контрольной группах.

На протяжении исследования кардиоваскулярные осложнения химиотерапевтического лечения были зафиксированы у 28 пациентов (25%), что соответствует литературным данным [84, 170, 187]. Клинические варианты диагностированной кардиоваскулярной токсичности приведены в таблице 5. 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 – сочетание симптомной сердечной дисфункции с артериальной гипертензией, нарушениями ритма или сосудистой токсичностью (39,3%). Наиболее выявляемыми клиническими формами кардиоваскулярной токсичности после 2 курсов консолидирующего лечения также были субклиническая сердечная дисфункция (47,6%) и смешанный фенотип – совокупность симптомной сердечной дисфункции и артериальной гипертензии, сосудистой токсичности или артериальной гипертензии (33,3%).

Таблица 5. Клинические формы кардиоваскулярной токсичности в исследуемой группе.

Клиническая форма	Исследуемая (А) группа, n=28, V2	р-значение	Исследуемая (А) группа, n=21, V3	р-значение
Симптомная сердечная дисфункция, связанная с противоопухолевым лечением	6 (21,4%)	p<0,001	4 (19%)	p<0,001
Субклиническая сердечная дисфункция, связанная с противоопухолевым лечением	11 (39,3%)		10 (47,6%)	
Смешанный фенотип, включающий в себя следующие клинические формы:	11 (39,3%)		7 (33,3%)	
Артериальная гипертензия	5 (17,9%)		5 (23,8%)	
Аритмии	6 (21,4%)		1 (4,8%)	
Сосудистая токсичность	4 (14,3%)		1 (4,8%)	

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемой и контрольной группах.

Таким образом, назначенная сопроводительная кардиопротективная терапия и примененная доза антрациклиновых препаратов не отличались в исследуемых группах и не оказали значимого влияния на частоту выявления кардиоваскулярной токсичности. Частота диагностированной субклинической сердечной дисфункции, ассоциированной с химиотерапевтическим лечением, подтверждает необходимость более раннего выявления сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии.

3.2 Лабораторно-инструментальные показатели структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Результаты лабораторных исследований уровня показателей, относящихся к биомаркерам функции миокарда и факторам риска представлены в таблице 6. До начала химиотерапевтического лечения показатели в обеих группах статистически значимо не отличались.

Таблица 6. Лабораторные показатели пациентов исследуемой группы и группе сравнения

Показатель	Исследуемая (А) группа	п	Группа сравнения (В)	п	р-значение
Общий холестерин (V1), ммоль/л	4,42 (3,44; 5,34)*	28	4 (3,2; 4,8)	82	0,274
Общий холестерин (V2), ммоль/л	4,2 (3,3; 6,24)	28	4,5 (3,5; 5,1)	62	0,993
Общий холестерин (V3), ммоль/л	5,7 (3,5; 6,75)	21	4,33 (3,9; 5,9)	58	0,202
	p=0,015 p _{v1-v3} =0,013		p=0,050		
АЛТ (V1), Ед/л	20,8 (13,2; 30,85)	28	22,4 (11,72; 39,3)	82	0,853
АЛТ (V2), Ед/л	26,34 (13,8; 34,25)	28	23,55 (9,7; 31,6)	62	0,519
АЛТ (V3), Ед/л	21,3 (14,5; 50,3)	21	23,05 (12,9; 42,4)	58	0,811
	p=0,953		p=0,538		
АСТ (V1), Ед/л	20,35 (18,1; 32,75)	28	22,1 (16,1; 33,1)	82	0,970
АСТ (V2), Ед/л	20,2 (13,35; 26,7)	28	18,95 (13,6; 29,6)	62	0,595
АСТ (V3), Ед/л	18,5 (13,8; 27,1)	21	20,05 (14,7; 27)	58	0,722
	p=0,415		p=0,210		
ЛДГ (V1), Ед/л	590 (446; 963)	28	645,5 (428; 1109)	82	0,861
ЛДГ (V2), Ед/л	432,5 (341; 586,5)	28	365,5 (326; 453)	62	0,059
ЛДГ (V3), Ед/л	407 (322; 461)	21	376,5 (329; 456)	58	0,890
	p=0,023 p _{v1-v3} =0,026		p<0,001 p _{v1-v2} <0,001 p _{v1-v3} <0,001		
Глюкоза (V1), ммоль/л	6,14 (5,73; 6,98)	28	5,8 (5,33; 6,88)	82	0,106

Продолжение таблицы 6.

Глюкоза (V2), ммоль/л	5,94 (4,9; 6,43)	28	5,8 (5; 6,4)	62	0,625
Глюкоза (V3), ммоль/л	6,1 (5,54; 7)	21	5,67 (5,27; 6,6)	58	0,194
	p=0,159		p=0,175		
Мочевая кислота, (V1), мкмоль/л	349,65 (267,95; 450,95)	28	333,2 (252,04; 482,3)	82	0,658
Мочевая кислота (V2), мкмоль/л	249,4 (212,54; 353,26)	28	259,71 (178; 337,6)	62	0,505
Мочевая кислота (V3), мкмоль/л	297,8 (234; 355)	21	266,39 (203,1; 332,8)	58	0,284
	p=0,044 p _{v1-v3} =0,041		p=0,001 p _{v1-v2} =0,002 p _{v1-v3} =0,007		
С-реактивный белок (V1), мг/л	53,05 (27,8; 87,25)	28	38,7 (11,5; 76,6)	82	0,123
С-реактивный белок (V2), мг/л	23,35 (9,5; 138,45)	28	12,6 (5,5; 53,9)	62	0,061
С-реактивный белок (V3), мг/л	12,3 (5,1; 41,8)	21	9,9 (3,7; 34,7)	58	0,415
	p=0,050		p=0,150		
Фибриноген (V1), г/л	3,81 (3,06; 4,43)	28	3,5 (2,67; 4,25)	82	0,282
Фибриноген (V2), г/л	4,28 (3,50; 5,35)	28	3,64 (2,81; 4,53)	62	0,032
Фибриноген (V3), г/л	4,03 (3,78; 4,68)	21	3,66 (2,74; 4,4)	58	0,043
	p=0,131		p=0,138		

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:* АЛАТ – аланинаминотрансфераза, АСАТ – аспаратаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа

Уровень общего холестерина статистически значимо не отличался в обеих группах, однако рост показателя к третьему визиту на 29% отмечался среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью при повизитном анализе ($p=0,015$, $p_{v1-v3}=0,013$); медиана показателя тем не менее оставалась в пределах референсных значений. Тенденция к увеличению данного параметра может свидетельствовать о негативном действии антрациклиновых препаратов на обмен холестерина, что является фактором риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [31].

Показатель ЛДГ в обеих группах при сравнении между визитами снижался в исследуемой группе на 31%, к третьему визиту ($p=0,023$, $p_{v1-v3}=0,026$), в группе сравнения на 43,4% и 41,7% на втором и третьем визитах соответственно ($p<0,001$, $p_{v1-v2}<0,001$, $p_{v1-v3}<0,001$), что может говорить о достижении ремиссии острого миелоидного лейкоза и снижении активности основного заболевания [89, 155]. Эти же причины могут объяснить снижение уровня мочевой кислоты в группе Ана 14,8% к третьему визиту ($p=0,044$, $p_{v1-v3}=0,041$) и группе 2 на 22,1% и 20,05% на втором и третьем визитах соответственно ($p=0,001$, $p_{v1-v2}=0,002$, $p_{v1-v3}=0,007$) [155].

Уровень фибриногена был статистически значимо выше среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью после 2 курсов индукционной терапии на 17,6% ($p=0,032$) и 2 курсов консолидирующей терапии на 10,1% ($p=0,043$) и превышал референсные значения, однако роста показателя на протяжении наблюдения внутри группы не наблюдалось. Данные изменения могут свидетельствовать как об активном воспалительном процессе, так и служить маркером развивающейся сердечно-сосудистой патологии [107, 108].

Уровни Т-тропонина в исследуемых группах представлены на рисунке 2. Концентрация Т-тропонина в исследуемой группе была статистически значимо выше на втором ($p<0,001$) и третьем визитах ($p<0,001$) относительно группы сравнения на 93,5% и 194,2% соответственно. При сравнении внутри группы по визитам рост уровня 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 [131, 163, 204].

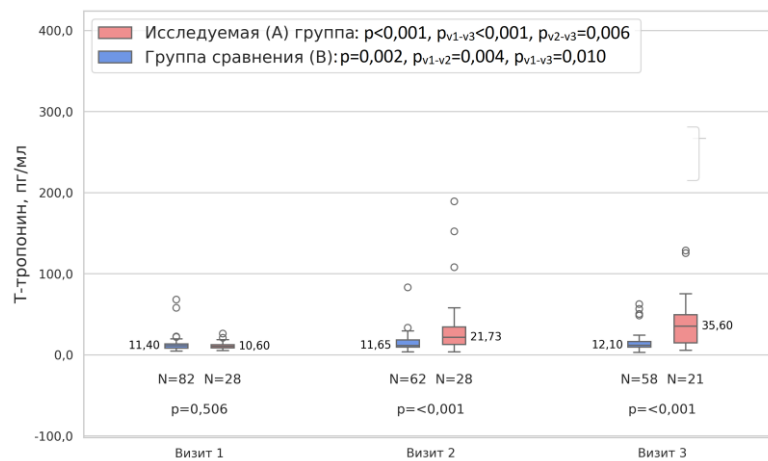


Рисунок 2. Значения Т-тропонина в исследуемой группе и группе сравнения.

Полученные значения уровней NT-proBNP отображены на рисунке 3. Концентрация NT-proBNP 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. 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-proBNP, 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 [36, 145].

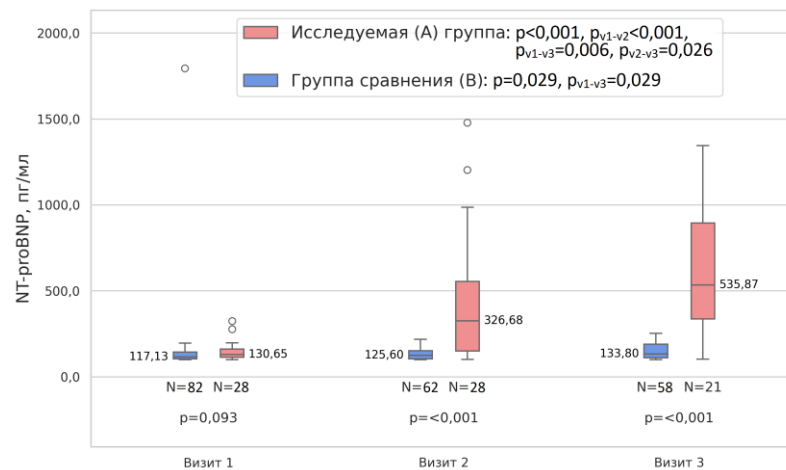


Рисунок 3. Значения NT-proBNP у пациентов исследуемой группы и группы сравнения. Результаты инструментальных методов обследования пациентов,

включенных в исследование, представлены в таблицах 7-10. Данные электрокардиографического обследования больных обеих групп на каждом визите отражены в таблице 7. В группе пациентов с кардиоваскулярной токсичностью были выявлены статистически значимые изменения электрокардиографических показателей. Так, среди пациентов исследуемой группы наблюдалось увеличение продолжительности интервала PQ относительно группы сравнения на третьем визите на 14,2% ($p = 0,02$). Аналогичная тенденция выявлялась при анализе внутри группы: наблюдался рост показателя на втором визите на 10,7% и на третьем визите на 9,4% ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} < 0,001$, $p_{v1-v3} < 0,001$, $p_{v2-v3} < 0,001$). В то же время в группе сравнения отмечалось укорочение интервала PQ после 2 курсов консолидирующего лечения на 6,9% ($p = 0,003$, $p_{v1-v3} = 0,026$, $p_{v2-v3} = 0,02$). Однако уровень показателя в обеих группах не превышал нормальных значений (200 мсек). Продолжительность комплекса QRS была статистически значимо выше в исследуемой группе после 2 курсов индукционного лечения на 19,9% ($p < 0,001$) и 2 курсов консолидирующего лечения на 19% ($p < 0,001$), но при этом находилась в пределах референсных значений. У всех пациентов группы А наблюдалось увеличение продолжительности комплекса QRS на протяжении исследования на втором визите на 9,4% и на третьем визите на 9,9% ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} < 0,001$, $p_{v1-v3} < 0,001$, $p_{v2-v3} < 0,001$). В группе В наблюдалось укорочение комплекса на 3,7% и 2,5% на втором и третьем визитах соответственно ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} = 0,033$, $p_{v1-v3} < 0,001$, $p_{v2-v3} = 0,031$), не превышавшее, однако, предельно допустимых значений

(100 мсек). Продолжительность интервала QT в исследуемой группе была выше как до начала лечения на 4,7% ($p=0,005$), так и в процессе терапии на втором визите на 8,2% ($p_{v2}<0,001$), на третьем визите на 11,1% ($p_{v3}<0,001$). На протяжении исследования среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью отмечалась тенденция к увеличению интервала после 2 курсов индукционной полихимиотерапии на 2,6% и 2 курсов консолидирующего лечения на 3,6% ($p<0,001$, $p_{v1-v2}<0,001$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}<0,001$), в группе сравнения подобные изменения не наблюдались ($p=0,056$). В процессе наблюдения продолжительности интервала QT, превышающей пороговые значения (450 мсек), в обеих группах отмечено не было. Уровень ЧСС был статистически значимо выше в группе пациентов с кардиоваскулярной токсичностью до начала наблюдения на 9,5% ($p=0,026$) и в ходе исследования после 2 курсов индукционной терапии на 8,3% ($p=0,001$) и 2 курсов консолидирующей терапии на 7,6% ($p=0,034$). При сравнении внутри групп изменения показателя не наблюдалось. Выявленные изменения параметров электрокардиограммы (удлинение интервалов PQ, QT, комплекса QRS) согласуются с данными литературы [21, 24] и являются следствием кардиотоксического воздействия антрациклиновых препаратов.

Таблица 7. Показатели электрокардиограммы пациентов исследуемой группы и группы сравнения

Показатель	Исследуемая (А) группа	п	Группа сравнения (В)	п	р-значение
PQ (V1), мсек	154,5 (135; 177)*	28	159 (135; 176)	82	0,737
PQ (V2), мсек	171 (143; 184)	28	151,5 (134; 174)	62	0,061
PQ (V3), мсек	169 (159; 188)	21	148 (130; 177)	58	0,020
	$p<0,001$ $p_{v1-v2}<0,001$ $p_{v1-v3}<0,001$ $p_{v2-v3}<0,001$		$p=0,003$ $p_{v1-v3}=0,026$ $p_{v2-v3}=0,020$		
QRS (V1), мсек	85,5 (78,5; 93,5)	28	81 (74; 88)	82	0,081

Продолжение таблицы 7.

QRS (V2), мсек	93,5 (84; 103,5)	28	78 (74; 89)	62	<0,001
QRS (V3), мсек	94 (89; 102)	21	79 (75; 87)	58	<0,001
	p<0,001 p _{v1-v2} <0,001 p _{v1-v3} <0,001 p _{v2-v3} <0,001		p<0,001 p _{v1-v2} =0,033 p _{v1-v3} <0,001 p _{v2-v3} =0,031		
QTс (V1), мсек	416 (399; 431,5)	28	397,5 (379; 418)	82	0,005
QTс (V2), мсек	427 (419; 452)	28	394,5 (375; 417)	62	<0,001
QTс (V3), мсек	431 (409; 439)	21	388 (379; 411)	58	<0,001
	p<0,001 p _{v1-v2} <0,001 p _{v1-v3} <0,001 p _{v2-v3} <0,001		p=0,056		
ЧСС (V1), /мин	86,5 (77; 92)	28	79 (75; 87)	82	0,026
ЧСС (V2), /мин	84,5 (79; 98,5)	28	78 (74; 84)	62	0,001
ЧСС (V3), /мин	85 (76; 91)	21	79 (73; 85)	58	0,034
	p=0,651		p=0,644		

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:* ЧСС – частота сердечных сокращений, QTс – скорректированный интервал QT.

Показатели, полученные с помощью эхокардиографического исследования, отображены в таблицах 8-10. В таблице 8 представлены параметры, отражающие структурное состояние и систолическую функцию левого желудочка. До начала химиотерапевтического лечения показатели пациентов обеих групп статистически значимо не отличались. При последующем наблюдении в группе пациентов с кардиоваскулярной токсичностью отмечалась тенденция к увеличению размеров и массы миокарда левого желудочка. Показатели, отражающие размеры ЛЖ в

конце диастолы (КДР, КДО, КДО/BSA), были статистически значимо выше в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения как после двух курсов индукции ремиссии (КДР на 18,7%, $p=0,016$), так и после двух курсов консолидации ремиссии (КДР на 8,5%, $p=0,03$; КДО, на 16,7%, $p=0,026$; КДО/BSA на 18%, $p=0,024$). При сравнении внутри группы также отмечался рост значения КДР к третьему визиту на 9,7% ($p=0,001$, $p_{v1-v3}=0,002$). Медианы показателей КДР и КДО/BSA находились в пределах референсных значений, в то время как уровень КДО превышал их. Значения параметров, показывающих размеры миокарда в конце систолы (КСР, КСО, КСО/BSA) также были увеличены в исследуемой группе на втором (КСР на 7,8%, $p=0,003$; КСО на 36%, $p<0,001$; КДО/BSA на 10,7%, $p=0,001$) и третьем (КСР на 8,2%, $p=0,024$; КСО на 31,8%, $p=0,008$; КСО/BSA на 17,7%, $p=0,009$) визитах. При сравнении внутри группы в процессе наблюдения прослеживался рост уровней КСР ($p=0,001$, $p_{v1-v2}=0,005$, $p_{v1-v3}=0,003$) и КСО ($p=0,002$, $p_{v1-v2}=0,05$, $p_{v1-v3}=0,002$) на втором визите на 15% и 39,15 соответственно, на третьем визите на 10% и 33,3% соответственно. Увеличение параметра КСО/BSA при повизитном анализе отмечалось после 2 курсов консолидирующего лечения на 21,7% ($p=0,007$, $p_{v1-v3}=0,006$). Медианы показателей, однако, оставались в границах нормальных значений. При сравнении ИММ ЛЖ у пациентов группы с кардиоваскулярной токсичностью также отмечалась тенденция к росту показателя к третьему визиту на 3,2% ($p=0,013$, $p_{v1-v3}=0,01$), но статистически значимых отличий с группой сравнения выявлено не было.

Таблица 8. Показатели структурного состояния и систолической функции левого желудочка по данным эхокардиографического исследования пациентов исследуемой группы и группы сравнения

Показатель	Исследуемая (А) группа	n	Группа сравнения (В)	n	p-значение
КДР (V1), мм	46,5 (44,5; 49)*	28	46,5 (43; 50)	82	0,945
КДР (V2), мм	50 (47; 52)	28	46 (44; 51)	62	0,016
КДР (V3), мм	51 (47; 53)	21	47 (45; 51)	58	0,030

Продолжение таблицы 8.

	p=0,001 p _{v1-v3} =0,002		p=0,338		
КСР (V1), мм	30 (28; 33)	28	30 (28; 33)	82	0,791
КСР (V2), мм	34,5 (31; 40,5)	28	32 (28; 34)	62	0,003
КСР (V3), мм	33 (30; 40)	21	30,5 (28; 33)	58	0,024
	p=0,001 p _{v1-v2} =0,005 p _{v1-v3} =0,003		p=0,353		
КДО (V1), мл	107,5 (92,5; 126,5)	28	107,5 (93; 120)	82	0,937
КДО (V2), мл	120 (112,5; 134)	28	106 (97; 126)	62	0,053
КДО (V3), мл	126 (104; 156)	21	108 (98; 121)	58	0,026
	p=0,097		p=0,408		
КСО (V1), мл	43,5 (35,5; 48,5)	28	42 (36; 50)	82	0,861
КСО (V2), мл	60,5 (44,5; 72)	28	44,5 (38; 51)	62	<0,001
КСО (V3), мл	58 (40; 85)	21	44 (38; 48)	58	0,008
	p=0,002 p _{v1-v2} =0,050 p _{v1-v3} =0,002		p=0,259		
КДО/BSA (V1), мл/м ²	56,5 (52; 65)	28	56,5 (49; 65)	82	0,765
КДО/BSA (V2), мл/м ²	67 (56,5; 74,5)	28	60,5 (50; 68)	62	0,088
КДО/BSA (V3), мл/м ²	69 (56; 83)	21	58,5 (54; 65)	58	0,024
	p=0,088		p=0,218		
КСО/BSA (V1), мл/м ²	23 (19; 26)	28	23 (20; 26)	82	0,908
КСО/BSA (V2), мл/м ²	32 (23; 39,5)	28	24 (21; 28)	62	0,001
КСО/BSA (V3), мл/м ²	28 (22; 43)	21	23,8 (20; 27)	58	0,009
	p=0,007 p _{v1-v3} =0,006		p=0,050		
ИММЛЖ (V1), г/м ²	77,5 (63,25; 86,5)	28	71 (62; 87)	82	0,395

Продолжение таблицы 8.

ИММЛЖ (V2), г/м ²	79,5 (68; 101)	28	74 (62; 87)	62	0,297
ИММЛЖ (V3), г/м ²	80 (75; 94)	21	73,5 (66; 89)	58	0,065
	p=0,013 p _{v1-v3} =0,010		0,071		

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:* КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-диастолический объем, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Показатели систолической функции левого желудочка представлены на рисунках 4 и 5. 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. 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).

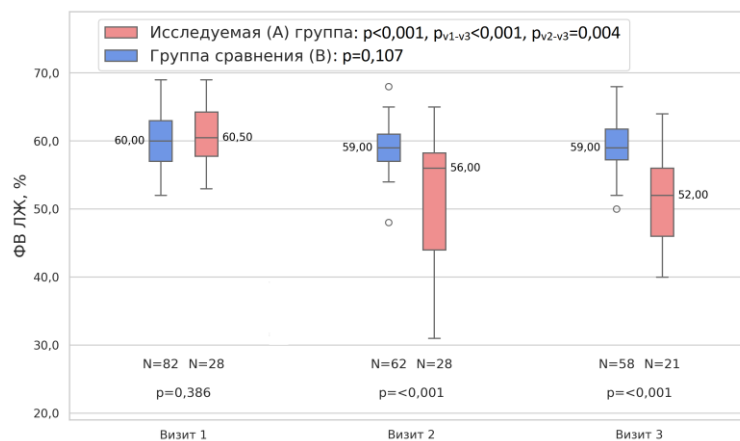


Рисунок 4. Значения фракции выброса левого желудочка у пациентов исследуемой группы и группы сравнения.

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. 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. Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют о наличии как структурных, так и функциональных изменений миокарда левого желудочка у пациентов, получающих терапию антрациклиновыми препаратами.

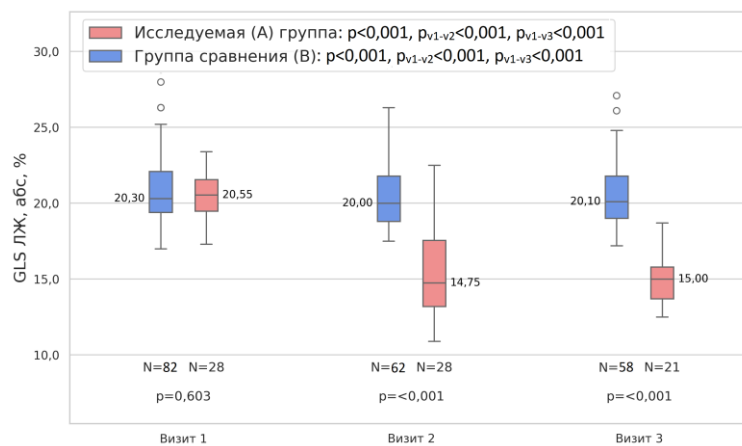


Рисунок 5. Значения глобальной продольной деформации левого желудочка у пациентов исследуемой группы и группы сравнения.

В таблице 9 отражены параметры, отражающие диастолическую функцию левого желудочка. Показатели раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка Е и А, а также их соотношение были статистически значимо изменены в исследуемой группе. Меньшие значения параметра Е среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью выявлялись на втором ($p=0,044$) и на третьем ($p=0,003$) визитах на 13% и 20,6% соответственно. Сравнение внутри группы показало снижение показателя после 2 курсов индукционного лечения на 13% и 2 курсов консолидирующего лечения на 24,7% ($p=0,002, p_{v1-v2}=0,017, p_{v1-v3}<0,001, p_{v2-v3}<0,001$). Снижение параметра А наблюдалось в ходе химиотерапевтического лечения в исследуемой группе на втором визите на 17,7%, на третьем визите на 23,5% ($p<0,001, p_{v1-v2}=0,016, p_{v1-v3}<0,001$). Аналогичное снижение отмечалось в группе сравнения на третьем визите на 14,6% ($p<0,001, p_{v1-v3}<0,001, p_{v2-v3}=0,024$).

Тем не менее, статистически значимых различий показателя в группах не выявлено. Результаты анализа соотношения Е/А в исследуемых группах представлены на рисунке 6. Так, было выявлено снижение данного параметра в исследуемой группе относительно группы сравнения на 11,1% после 2 курсов консолидирующей полихимиотерапии ($p=0,013$). При внутригрупповом анализе снижении Е/А 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.

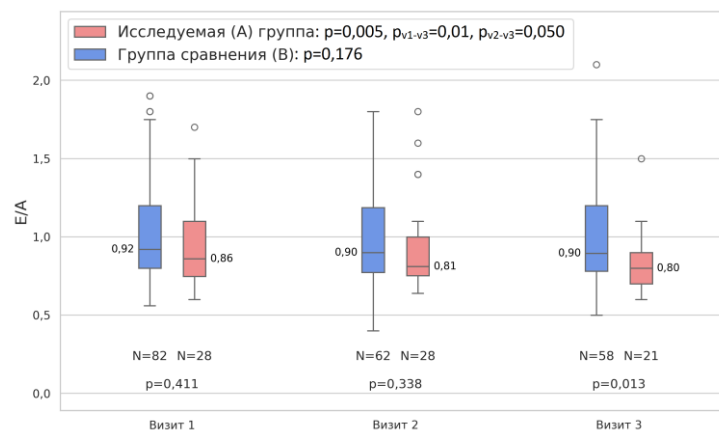


Рисунок 6. Значения параметра Е/А у пациентов исследуемой группы и группы сравнения.

Сравнительный анализ также показал изменение параметров средней скорости раннего диастолического смещения септального и латерального сегментов кольца митрального клапана, e' септальный и e' латеральный, а также соотношения E/e' септальный. Снижение параметра e' латеральный отмечалось в исследуемой группе на втором и третьем визитах на 18,2% ($p<0,001$, $p_{v1-v2}<0,001$, $p_{v1-v3}<0,001$). В группе сравнения также наблюдалось снижение показателя к третьему визиту на 9,1% ($p<0,001$, $p_{v1-v3}<0,001$). Однако в группе пациентов с кардиоваскулярной токсичностью показатель был статистически значимо ниже после 2 курсов индукционного лечения на 18,2% ($p=0,025$), после 2 курсов консолидирующей полихимиотерапии на 10% ($p=0,028$). Снижение параметра e' септальный выявлялось исследуемой группе в процессе наблюдения на втором и третьем визитах на 22,2% ($p<0,001$, $p_{v1-v2}=0,006$, $p_{v1-v3}=0,002$). Тенденция к снижению показателя отмечалась в ходе исследования и в группе сравнения ($p<0,001$, $p_{v1-v2}=0,032$, $p_{v1-v3}<0,001$). Статистически значимо меньшее на

12,5% значение в исследуемой группе отмечалось после 2 курсов индукционной химиотерапии ($p=0,007$). Различий в параметре E/e' септальный выявлено не было, однако в исследуемой группе выявлялось снижение показателя между вторым и третьим визитами на 17,9% ($p=0,018$, $p_{v2-v3}=0,016$). Выявленные изменения свидетельствуют о формирующейся диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение антрациклиновыми препаратами.

Таблица 9. Показатели диастолической функции миокарда по данным эхокардиографического исследования пациентов исследуемой группы и группы сравнения

Показатель	Исследуемая (А) группа	n	Группа сравнения (В)	n	p-значение
E (V1), м/с	0,77	28	0,80	82	0,629
E (V2), м/с	0,67	28	0,77	62	0,044
E (V3), м/с	0,58	21	0,73	58	0,003
	$p=0,002$ $p_{v1-v2}=0,017$ $p_{v1-v3}<0,001$ $p_{v2-v3}<0,001$		$p=0,275$		
A (V1), м/с	0,85 (0,72; 1)	28	0,82 (0,71; 0,95)	82	0,523
A (V2), м/с	0,7 (0,61; 0,85)	28	0,80 (0,68; 0,90)	62	0,087
A (V3), м/с	0,65 (0,6; 0,8)	21	0,70 (0,61; 0,88)	58	0,342
	$p<0,001$ $p_{v1-v2}=0,016$ $p_{v1-v3}<0,001$		$p<0,001$ $p_{v1-v3}<0,001$ $p_{v2-v3}=0,024$		
E/A (V1), м/с	0,86 (0,75; 1,10)	28	0,92 (0,80; 1,20)	82	0,411
E/A (V2), м/с	0,81 (0,74; 1)	28	0,90 (0,77; 1,20)	62	0,338
E/A (V3), м/с	0,8 (0,7; 0,9)	21	0,90 (0,78; 1,20)	58	0,013

Продолжение таблицы 9.

	$p=0,005$ $p_{v1-v3}=0,01$ $p_{v2-v3}=0,050$		$p=0,176$		
е' септальный (V1), м/с	0,09 (0,08; 0,09)	28	0,08 (0,07; 0,10)	82	0,160
е' септальный (V2), м/с	0,07 (0,06; 0,08)	28	0,08 (0,07; 0,09)	62	0,007
е' септальный (V3), м/с	0,07 (0,06; 0,08)	21	0,08 (0,07; 0,09)	58	0,085
	$p<0,001$ $p_{v1-v2}=0,006$ $p_{v1-v3}=0,002$		$p<0,001$ $p_{v1-v2}=0,032$ $p_{v1-v3}<0,001$		
Е/ е' септальный (V1)	8,9 (7,75; 10)	28	9,3 (8,2; 11,4)	82	0,102
Е/ е' септальный (V2)	9,5 (8,55; 10,35)	28	9,1 (7,4; 10,7)	62	0,415
Е/ е' септальный (V3)	7,8 (6,3; 9,2)	21	8,9 (7,6; 10,5)	58	0,054
	$p=0,018$ $p_{v2-v3}=0,016$		$p=0,983$		
е' латеральный (V1), м/с	0,11 (0,10; 0,14)	28	0,11 (0,08; 0,12)	82	0,131
е' латеральный (V2), м/с	0,09 (0,07; 0,11)	28	0,11 (0,09; 0,12)	62	0,025
е' латеральный (V3), м/с	0,09 (0,08; 0,10)	21	0,10 (0,09; 0,11)	58	0,028
	$p<0,001$ $p_{v1-v2}<0,001$ $p_{v1v3}<0,001$		$p<0,001$ $p_{v1-v3}<0,001$		
Е/ е' латеральный (V1)	6,45 (5,75; 7,9)	28	7,5 (5,9; 9)	82	0,045

Продолжение таблицы 9.

Е/ е' латеральный (V2)	7,75 (6,5; 8,4)	28	7 (5,7; 9)	62	0,559
Е/ е' латеральный (V3)	6,4 (5; 8,2)	21	7,15 (5,40; 8,90)	58	0,396
	p=0,229		p=0,948		
Е/е' среднее (V1)	7,9 (7; 8)	28	8 (7; 9)	82	0,465
Е/е' среднее (V2)	9 (8; 10)	28	8 (7; 10)	62	0,224
Е/е' среднее (V3)	7 (6; 10)	21	8 (7; 9)	58	0,340
	p=0,176		p=0,072		
Размер ЛП (V1), мм	36,0 (32,0;39,5)	28	35,0 (32,0;38,0)	82	0,623
Размер ЛП (V2), мм	38,5 (34,0;42,0)	28	35,0 (32,0;40,0)	62	0,069
Размер ЛП (V3), мм	36,0 (35,0;43,0)	21	34,0 (31,0;38,0)	58	0,050
	p=0,287		p=0,641		
ОЛП (V1), мл	55,5 (47,5;64,0)	28	54,0 (45,0;65,0)	82	0,379
ОЛП (V2), мл	64,0 (51,5;76,5)	28	49,0 (40,0;68,0)	62	0,002
ОЛП (V3), мл	66,0 (57,0;77,0)	21	51,0 (43,0;56,0)	58	0,003
	p=0,009 p _{v1-v3} =0,006		p=0,440		
ИОЛП (V1), мл/м ²	30,5 (26,0;32,5)	28	29,0 (24,7;34,0)	82	0,690
ИОЛП (V2), мл/м ²	34,0 (29,0;39,0)	28	27,4 (23,5;35,0)	62	0,003
ИОЛП (V3), мл/м ²	36,0 (31,9;38,0)	21	28,0 (24,0;34,0)	58	0,002
	p=0,009 p _{v1-v3} =0,006		p=0,165		

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:* E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, A – максимальная скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, E/A – соотношение данных показателей, e' септальный – средняя скорость раннего диастолического смещения септального сегмента кольца митрального клапана, e' латеральный – средняя скорость раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца митрального клапана, E/e' септальный, E/e' латеральный – соотношение вышеописанных показателей, ОЛП – объем левого предсердия, ИОЛП – индекс объема левого предсердия.

Важным выявленным изменением в группе пациентов с кардиоваскулярной токсичностью является изменение параметров левого предсердия (рисунок 7). Так статистически значимое увеличение объема левого предсердия в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения отмечалось уже после 2 курсов индукционной химиотерапии на (30,6%, $p=0,002$) и сохранялось после 2 курсов консолидирующего лечения (27,2% $p=0,003$). При повизитном сравнении внутри группы пациентов с сердечно-сосудистой токсичностью выявлялся прогрессивный рост данного параметра к третьему визиту на 18,9% ($p=0,009$, $p_{v1-v3}=0,006$). Индекс объема левого предсердия также 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.

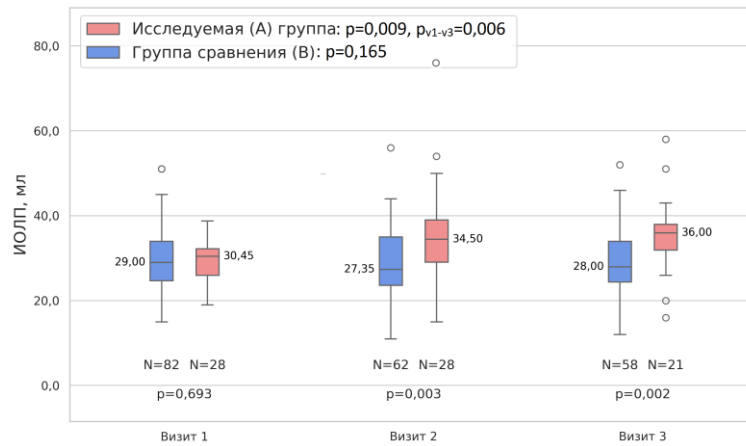


Рисунок 7. Значения индекса объема левого предсердия в исследуемой группе и группе сравнения.

В таблице 10 отражены параметры, показывающие структурно-функциональное состояние правых отделов сердца. Базальный диаметр правого желудочка был статистически значимо больше в группе кардиоваскулярной токсичности до начала лечения на 9% ($p=0,02$), а также на втором ($p=0,031$) и третьем ($p=0,008$) визитах на 6,1% и 7,5% соответственно. Средний диаметр правого желудочка также был выше в группе А после 2 курсов индукционной полихимиотерапии на 12,7% ($p=0,003$) и 2 курсов консолидирующего лечения на 13,2% ($p=0,004$). При сравнении внутри групп динамики в изменении размеров выявлено не было ($p=0,147$; $p=0,227$ соответственно), медианы показателей находились в пределах нормальных значений. Среди пациентов с сердечно-сосудистой токсичностью также отмечались более высокие значения систолического давления в легочной артерии на 3 визите на 14,8% ($p=0,011$). В группе сравнения отмечался рост уровня индекса объема правого предсердия к третьему визиту на 4,4% ($p=0,019$, $p_{v1-v3}=0,021$), не превышавшего, однако, референсных значений. Также в обеих группах наблюдался прогрессивный рост скорости трикуспидальной регургитации, при этом в когорте пациентов исследуемой группы значения были статистически значимо выше на 10,7% на 3 визите ($p=0,008$). Увеличение параметра в процессе исследования наблюдалось в исследуемой группе к третьему визиту на 8% ($p=0,007$, $p_{v1-v3}=0,013$, $p_{v2-v3}=0,041$). Среди пациентов без сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевого лечения была отмечена схожая тенденция к росту показателя после 2 курсов консолидирующего лечения на 0,8% ($p=0,018$, $p_{v1-v3}=0,032$). Показатель

систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана TAPSE в исследуемой группе был статистически значимо меньше на 4,5% на втором визите ($p=0,004$). Анализ динамики показателя показал его снижение в процессе наблюдения к третьему визиту на 14,9% среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью ($p < 0,001$, $p_{v1-v3} < 0,001$, $p_{v2-v3} = 0,003$). У пациентов группы сравнения также наблюдалось снижение показателя после 2 курсов консолидирующего лечения на 4,4% ($p < 0,001$, $p_{v1-v3} < 0,001$, $p_{v2-v3} = 0,028$).

Таблица 10. Показатели структурно-функционального состояния правых отделов сердца по данным эхокардиографического исследования пациентов исследуемой группы и группы сравнения

Показатель	Исследуемая (А) группа	n	Группа сравнения (В)	n	p-значение
Прокс. D BT (V1), мм	29,5(28,0;32,0)*	28	29,0(27,0;32,0)	82	0,430
Прокс. D BT (V2), мм	32,0(27,5;34,0)	28	29,5(26,0;32,0)	62	0,059
Прокс. D BT (V3), мм	29,0(28,0;33,0)	21	29,5(26,0;32,0)	58	0,347
	$p=0,065$		$p=0,167$		
Дист. D BT (V1), мм	25,0(23,0;27,0)	28	25,0(22,0;26,0)	82	0,243
Дист. D BT (V2), мм	26,0(23,0;29,0)	28	24,0(22,0;26,0)	62	0,019
Дист. D BT (V3), мм	25,0(22,0;28,0)	21	25,0(23,0;26,0)	58	0,286
	$p=0,774$		$p=0,014$ $p_{v1-v3}=0,021$		
Сист. давление в ЛА (V1), мм. рт.ст.	29,5(26,5;32,0)	28	29,0(25,0;34,0)	82	0,813
Сист. давление в ЛА (V2), мм рт.ст.	33,5(28,5;37,5)	28	27,0(24,0;35,0)	62	0,098

Продолжение таблицы 10.

Сист. давление в ЛА (V3), мм рт.ст.	31,0(28,9;38,0)	21	27,0(25,0;32,0)	58	0,011
	p=0,056		p=0,213		
Средний диаметр ПЖ (V1), мм	29,0(26,0;32,5)	28	27,0(25,0;30,0)	82	0,050
Средний диаметр ПЖ (V2), мм	31,0(28,0;34,0)	28	27,5(25,0;32,0)	62	0,003
Средний диаметр ПЖ (V3), мм	30,0(27,0;35,0)	21	26,5(25,0;31,0)	58	0,004
	p=0,227		p=0,209		
Базальный диаметр ПЖ (V1), мм	36,0(33,0;38,5)	28	33,0(30,0;37,0)	82	0,020
Базальный диаметр ПЖ (V2), мм	35,0(31,0;39,0)	28	33,0(28,0;36,0)	62	0,031
Базальный диаметр ПЖ (V3), мм	36,0(34,0;40,0)	21	33,5(30,0;35,0)	58	0,008
	p=0,147		p=0,131		
Скорость регургитации ТК (V1), м/сек	2,50(2,35;2,79)	28	2,42(2,20;2,80)	82	0,252
Скорость регургитации ТК (V2), м/сек	2,61(2,38;2,90)	28	2,44(2,20;2,78)	62	0,143

Продолжение таблицы 10.

Скорость регургитации ТК (V3), м/сек	2,70(2,57;2,89)	21	2,44(2,24;2,70)	58	0,008
	p=0,007 p _{v1-v3} =0,013 p _{v2-v3} =0,041		p=0,018 p _{v1-v3} =0,032		
TAPSE (V1), мм	23,5(22,0;25,5)	28	23,0(21,0;24,0)	82	0,165
TAPSE (V1), мм	21,0(18,0;22,0)	28	22,0(21,0;24,0)	62	0,004
TAPSE (V1), мм	20,0(19,0;22,0)	21	22,0(20,0;23,0)	58	0,104
	p<0,001 p _{v1-v3} <0,001 p _{v2-v3} =0,003		p<0,001 p _{v1-v3} <0,001 p _{v2-v3} =0,028		
ОПП (V1), мЛ	45,0(38,0;57,5)	28	42,5(34,0;52,0)	82	0,211
ОПП (V2), мЛ	48,0(40,5;56,0)	28	41,0(34,0;53,0)	62	0,103
ОПП (V3), мЛ	45,0(38,0;56,0)	21	44,0(34,0;54,7)	58	0,374
	p=0,717		p=0,065		
ИОПП (V1), мЛ/м ²	24,5(19,3;29,7)	28	23,0(18,0;28,0)	82	0,284
ИОПП (V2), мЛ/м ²	27,0(20,0;29,5)	28	23,0(19,0;28,0)	62	0,165
ИОПП (V3), мЛ/м ²	25,0(22,0;29,1)	21	24,0(19,0;29,4)	58	0,368
	p=0,391		p=0,019 p _{v1-v3} =0,021		
Диаметр НПВ (V1), мм	17,0(16,0;18,0)	28	18,0(17,0;19,0)	82	0,054

Продолжение таблицы 10.

Диаметр НПВ (V2), мм	18,0(16,0;18,5)	28	17,5(17,0;19,0)	62	0,908
Диаметр НПВ (V3), мм	18,0(17,0;18,0)	21	17,0(17,0;18,0)	58	0,543
	p=0,852		p=0,004 p _{v1-v3} =0,021		
Спадение НПВ (V1), %	60,0(60,0;70,0)	28	60,0(60,0;70,0)	82	0,827
Спадение НПВ (V2), %	60,0(60,0;60,0)	28	60,0(60,0;70,0)	62	0,033
Спадение НПВ (V3), %	60,0(60,0;60,0)	21	60,0(60,0;70,0)	58	0,293
	p=0,085		p=0,010		

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:* Прокс. D BT – проксимальный диаметр выносящего тракта, Дист. D BT (V1) – дистальный диаметр выносящего тракта, Сист. давление в ЛА – систолическое давление в легочной артерии; ПЖ – правый желудочек, ТК – трикуспидальный клапан, TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального клапана, ОПП – объем правого предсердия, ИОПП – индекс объема правого предсердия, НПВ – нижняя полая вена.

Таким образом, сравнительный анализ лабораторно-инструментального обследования пациентов выявил ряд значимых изменений у пациентов с острым миелоидным лейкозом, получавших химиотерапевтическое лечение антрациклиновыми препаратами, и диагностированной кардиоваскулярной токсичностью. Наиболее важными лабораторными критериями являлись уровни Т-тропонина и NT-proBNP, изменявшиеся уже после 2 курсов терапии. Эхокардиографическое исследование показало динамику значений как структурных, так и функциональных параметров. Значимыми структурными

изменениями были увеличение размеров левого и правого желудочков и объема левого предсердия. Оценка сократительной способности миокарда выявила статистически значимое снижение фракции выброса и глобальной продольной деформации левого желудочка, выявляемое после 2 курсов индукционного лечения. Кроме того, анализ показал нарушение диастолической функции левого желудочка, диагностируемое после окончания терапии антрациклиновыми препаратами.

3.3 Результаты лабораторно-инструментальных методов оценки функции эндотелия у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Результаты лабораторной оценки функции эндотелия представлены на рисунках 8 и 9. До начала химиотерапевтического лечения статистически значимых отличий 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% ($p=0,01$). 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 группесравнения также отмечалось увеличение концентрации асимметричного диметиларгинина при оценке повизитно на втором и третьем визитах на 29,1% и 71,5% соответственно ($p<0,001$, $p_{v1-v2}=0,009$, $p_{v1-v3}<0,001$).

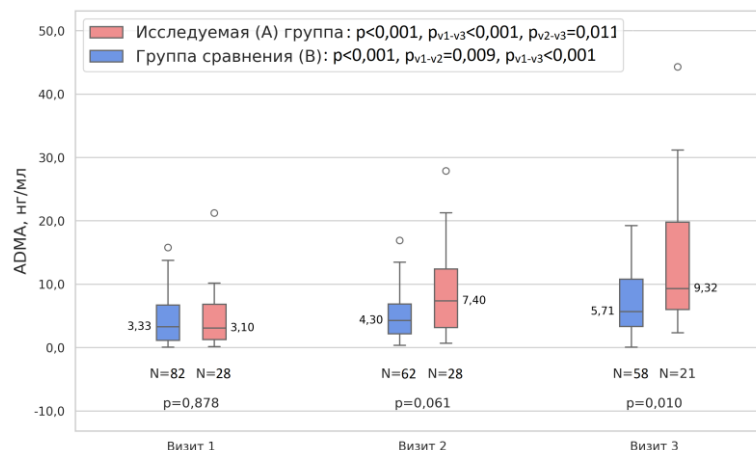


Рисунок 8. Уровни асимметричного диметиларгинина у пациентов исследуемой группы и группы сравнения.

Уровень эндотелина-1 также был выше в исследуемой группе пациентов после 2 курсов консолидирующей терапии на 33,1% ($p=0,002$). 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 различной степени.

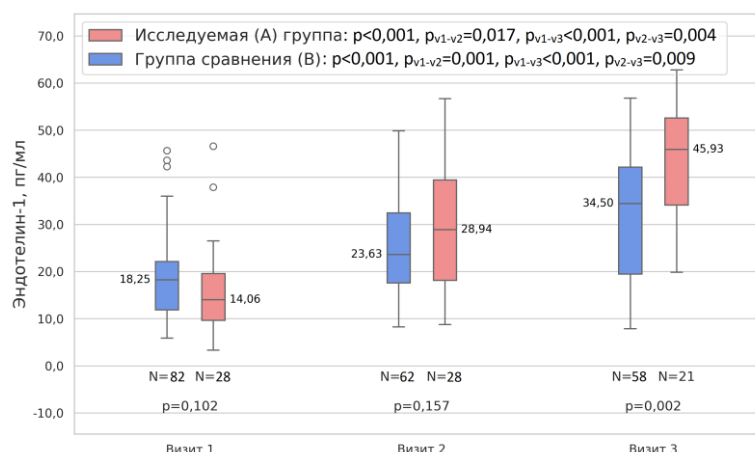


Рисунок 9. Уровни эндотелина-1 у пациентов исследуемой группы и группы сравнения.

Результаты инструментальной оценки функции эндотелия с помощью лазерной доплеровской флуометрии у пациентов, включенных в исследование, отражены в таблице 11.

Таблица 11. Параметры лазерной доплеровской флуометрии 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
М (V3), пф. ед.	16,1 (15,1; 17,1)	21	20,1 (18,4; 22,3)	58	<0,001

Продолжение таблицы 11.

	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		
Kv (V1), %	5,05 (3,9; 6,0)	28	5,3 (4,4; 6,1)	82	0,361
Kv (V2), %	4,7 (3,5; 5,25)	28	5,5 (4,9; 6,3)	62	<0,001
Kv (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 11.

Ас (V1)	0,38 (0,35; 0,43)	28	0,39 (0,37; 0,44)	82	0,080
Ас (V2)	0,35 (0,33; 0,41)	28	0,41 (0,39; 0,43)	62	<0,001
Ас (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		
ИДП (V1), %	36,3 (32,05; 39,2)	28	35,5 (30,6; 38,2)	82	0,167
ИДП (V2), %	32,2 (27,6; 35,95)	28	36,6 (33,9; 38,4)	62	0,001
ИДП (V3), %	28,9 (26,9; 39,7)	21	36,65 (34,7; 37,9)	58	0,013
	p=0,084		p=0,799		
РКК (V1), %	131,2 (123,2; 144,8)	28	127,85 (113,6; 135,9)	82	0,059
РКК (V2), %	120,75 (111,5; 143,35)	28	132,4 (127,5; 138,7)	62	0,038
РКК (V3), %	118,7 (108,6; 145,6)	21	135,1 (128,5; 142,4)	58	0,016
	p=0,050		p=0,008 p _{v1-v3} =0,009		
Sm (V1)	5,0 (4,55; 5,9)	28	5,35 (4,6; 5,9)	82	0,821
Sm (V2)	4,4 (3,6; 5,15)	28	5,5 (4,7; 5,9)	62	<0,001
Sm (V3)	3,8 (3,6; 4,2)	21	5,5 (4,7; 5,9)	58	<0,001
	p<0,001 p _{v1-v2} =0,002 p _{v1-v3} <0,001 p _{v2-v3} =0,010		p<0,001 p _{v1-v2} <0,001 p _{v1-v3} <0,001		

Примечание. *Ме (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, Ан, Ам, Аэ, Ад, Ас – нормированные значения амплитуд колебаний кровотока, связанные с нейрогенной, миогенной и эндотелиальной регуляциями, дыхательными и сердечными ритмами, ИДП – индекс дыхательной пробы, РКК – резерв капиллярного кровотока, Sm – индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке.

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. Амплитуды колебаний кровотока, связанные с нейрогенной регуляцией, А_н, и дыхательными ритмами, А_д, в обеих группах не отличались и не изменялись в процессе наблюдения. Отмечалось лишь увеличение параметра А_д в группе сравнения после 2 курсов консолидирующей терапии на 6,7% ($p = 0,018$, $p_{v1-v3} = 0,024$), находившегося тем не менее в пределах нормальных значений. Уровень миогенного компонента нормированного значения амплитуд колебаний

микрокровотока, A_m , 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 A_m выявлено не было. Показатель амплитуд вазомоций, связанных с сердечными ритмами, A_c , 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, $A_э$, 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 $A_э$ 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 ($p_{v2}<0,001$, $p_{v3}<0,001$).

Результаты дыхательной пробы в группе пациентов с диагностированной кардиоваскулярной токсичностью были ниже показателей группы сравнения на втором визите на 12% ($p_{v2}=0,001$), на третьем визите на 21,1% ($p_{v3}=0,0013$). Данные окклюзионной пробы показали прирост резерва капиллярного кровотока среди пациентов группы сравнения к третьему визиту на 5,7% ($p=0,008$, $p_{v1-v3}=0,009$), значения были выше по сравнению с исследуемой группой после 2 курсов индукционного ($p=0,038$) и 2 курсов консолидирующего лечения ($p=0,016$) на 9,7% и 13,8% соответственно.

Индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке S_{mv} исследуемой группы был статистически значимо снижен по сравнению с группой сравнения после 2 курсов индукционного лечения на 20%

($p < 0,001$) и 2 курсов консолидирующего лечения на 30,9% ($p < 0,001$). Уменьшение показателя отмечалось при сравнении внутри группы среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью на втором и третьем визитах на 12% и 24% соответственно ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} = 0,002$, $p_{v1-v3} < 0,001$, $p_{v2-v3} = 0,01$). У больных группы сравнения отмечался рост показателя после 2 курсов индукционного лечения и 2 курсов консолидирующей полихимиотерапии на 2,8% ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} < 0,001$, $p_{v1-v3} < 0,001$)

Данные сравнительного анализа типов микроциркуляции, определенные с помощью лазерной доплеровской флуометрии, у пациентов с острым миелоидным лейкозом приведены в таблице 12.

Таблица 12. Типы микроциркуляции в исследуемых группах

Визит 1			
Тип	Исследуемая (А) группа, n=28	Группа сравнения (В), n=82	р-значение
Норма	11 (39,3%)	45 (54,9%)	0,047 между каждой подгруппой р=0,036
Застойный тип	6 (21,4%)	10 (12,2%)	
Гиперемический тип	2 (7,1%)	12 (14,6%)	
Спастический тип	9 (32,1%)	10 (12,2%)	
Стазический тип	0 (0,0%)	5 (6,1%)	
Визит 2			
Тип	Исследуемая (А) группа, n=28	Группа сравнения (В), n=62	р-значение
Норма	6 (21,4%)	45 (72,6%)	<0,001 между каждой подгруппой <0,001
Застойный тип	6 (21,4%)	5 (8,1%)	
Гиперемический тип	0 (0,0%)	4 (6,5%)	
Спастический тип	3 (46,4%)	6 (9,7%)	
Стазический тип	3 (10,7%)	2 (3,2%)	
Визит 3			

Продолжение таблицы 12.

Тип	Исследуемая (А) группа, n=21	Группа сравнения (В), n=58	p-значение
Норма	2 (9,5%)	41 (70,7%)	<0,001 между каждой подгруппой <0,001
Застойный тип	3 (14,3%)	9 (15,5%)	
Гиперемический тип	0 (0,0%)	1 (1,7%)	
Спастический тип	10 (47,6%)	7 (12,1%)	
Стазический тип	6 (28,6%)	0 (0,0%)	

Примечание. p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах.

В группе сравнения на протяжении исследования превалирующим типом микроциркуляции был нормальный, среди патологических форм наиболее распространенными были застойная и спастическая. В исследуемой группе на старте наблюдения преимущественно наблюдались нормальная и спастическая форма микроциркуляции. После 2 курсов индукционной терапии спастический тип был наиболее частым выявляемым типом. Спустя 2 курса консолидирующего химиотерапевтического лечения превалирующими формами микроциркуляции были спастический и стазический типы. Данные изменения свидетельствуют о прогрессирующей эндотелиальной дисфункции и нарушении механизмов регуляции микрокровотока в группе пациентов с кардиоваскулярной токсичностью.

Таким образом, лабораторно-инструментальное обследование выявило наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих терапию антрациклиновыми препаратами. Изменение уровней асимметричного диметиларгинина и эндотелина-1 после окончания высокодозной химиотерапии свидетельствует о нарушении обмена оксида азота в эндотелии и баланса между регуляцией вазоконстрикции и вазодилатации для адаптации кровотока. Параметры лазерной доплеровской флуометрии подтверждают снижение активности процесса микроциркуляции у пациентов и

вклада эндотелия в его регуляцию. Изменения результатов функциональных проб также свидетельствуют о нарушении адаптации микрокровотока к нагрузке.

3.4 Оценка корреляционной взаимосвязи между лабораторными и инструментальными показателями функции эндотелия и миокарда

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязей между лабораторными параметрами (Т-тропонин, NT-proBNP, АДМА, эндотелин-1) и показателями эхокардиографического исследования и лазерной доплеровской флуометрии. Данные анализа корреляционной зависимости между эхокардиографическими параметрами и биомаркерами кардиального повреждения у пациентов исследуемой группы представлены в таблице 13.

После 2 курсов индукционного лечения уровень Т-тропонина коррелировал с большим количеством эхокардиографических показателей. Так, в результате статистического анализа были выявлены отрицательные взаимосвязи концентрации Т-тропонина с уровнем фракции выброса левого желудочка умеренной тесноты ($r=-0,476$, $p=0,011$) и с параметрами абсолютного ($r=-0,642$, $p<0,001$) и относительного ($r=-0,576$, $p=0,001$) снижения глобальной продольной деформации левого желудочка заметной тесноты. Также уровень Т-тропонина положительно коррелировал с конечно-систолическим ($r=0,507$, $p=0,006$) и конечно-диастолическим ($r=0,391$, $p=0,04$) объемами ЛЖ. Кроме того, выявлялись положительные корреляционные взаимосвязи с параметрами диастолической функции – индексом объема левого предсердия ($r=0,449$, $p=0,017$) и скорости трикуспидальной регургитации ($r=0,503$, $p=0,006$). После 2 курсов консолидирующего лечения сохранялись положительные корреляционные взаимосвязи уровня Т-тропонина с параметрами КДО ($r=0,483$, $p=0,027$) и КСО ($r=0,492$, $p=0,023$) и отрицательные взаимосвязи с уровнем фракции выброса левого желудочка ($r=-0,642$, $p=0,002$) и абсолютного значения GLSLЖ ($r=-0,490$, $p=0,024$).

По результатам анализа была выявлена заметной тесноты корреляционная взаимосвязь между концентрацией NT-proBNP и параметрами абсолютного ($r=-0,540$, $p=0,006$) и относительного ($r=-0,625$, $p=0,001$) снижения глобальной продольной деформации левого желудочка после 2 курсов индукционного химиотерапевтического лечения. Также статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь определялась между уровнем N-концевого натрийуретического пептида и конечно-систолическим ($r=0,656$, $p<0,001$) и конечно-диастолическим ($r=0,651$, $p=0,001$) объемами левого желудочка. Корреляционных взаимосвязей между уровнем NT-proBNP и эхокардиографическими параметрами на 3 визите выявлено не было.

Таблица 13. Корреляционный анализ взаимосвязи эхокардиографических параметров и уровня кардиальных биомаркеров в исследуемой группе.

Показатель		Т-тропонин, пг/мл		NT-proBNP, пг/мл	
		Визит 2	Визит 3	Визит 2	Визит 3
ФВЛЖ, %	r	-0,476	-0,642	-0,364	-0,286
	p	0,011*	0,002*	0,081	0,209
GLS ЛЖ, абс, %	r	-0,642	-0,490	-0,540	-0,257
	p	< 0,001*	0,024*	0,006*	0,260
GLS ЛЖ, отн, %	r	-0,576	-0,360	-0,625	-0,195
	p	0,001*	0,109	0,001*	0,397
КДР, мм	r	0,139	0,373	0,134	-0,029
	p	0,479	0,096	0,533	0,902
КСР, мм	r	0,370	0,550	0,356	0,218
	p	0,053	0,010*	0,088	0,343
КДО, мл	r	0,391	0,483	0,651	0,168
	p	0,040*	0,027*	0,001*	0,466
КСО, мл	r	0,507	0,492	0,656	0,222
	p	0,006*	0,023*	< 0,001*	0,333

Продолжение таблицы 13.

ИММ, г/м ²	r	0,276	0,426	0,307	0,245
	p	0,155	0,054	0,145	0,284
ИОЛП, г/м ²	r	0,449	0,230	0,335	0,083
	p	0,017*	0,317	0,109	0,722
Е/А	r	-0,240	-0,234	-0,199	-0,047
	p	0,218	0,307	0,350	0,839
Е/е' среднее	r	0,057	0,117	0,025	-0,049
	p	0,775	0,614	0,906	0,834
Скорость регургитации ТК, м/сек	r	0,503	0,275	0,123	-0,048
	p	0,006*	0,228	0,566	0,836
TAPSE, мм	r	-0,321	-0,156	-0,398	-0,102
	p	0,096	0,500	0,054	0,661
ИОПП, г/м ²	r	-0,007	0,277	0,048	0,191
	p	0,972	0,224	0,825	0,406
ПЖ, базальный диаметр, мм	r	0,216	0,257	0,157	0,025
	p	0,269	0,260	0,463	0,915
ПЖ, средний диаметр, мм	r	-0,107	0,138	-0,232	0,224
	p	0,587	0,551	0,275	0,330

Примечание. p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,05$; r – коэффициент корреляции; КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-диастолический объем, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, GLSLV – global longitudinal strain left ventricle, глобальная продольная деформация левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, А – максимальная скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, Е/А – соотношение данных показателей, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ТК – трикуспидальный клапан, ПЖ – правый желудочек, ИОПП – индекс объема правого предсердия, TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального клапана.

Результаты оценки корреляционной зависимости между эхокардиографическими показателями и биомаркерами функции эндотелия в группе пациентов с кардиоваскулярной токсичностью представлены в таблице 14.

Анализ выявил малое число статистически значимых корреляций. Так, уровень асимметричного диметиларгинина положительно коррелировал с параметром диастолической функции Е/А на 3 визите ($r=0,453$, $p=0,039$). Положительная корреляционная взаимосвязь умеренной тесноты выявлена между уровнем эндотелина-1 и конечно-систолическим объемом левого желудочка на втором визите ($r=0,415$, $p=0,044$). Также обнаруживалась отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем ЭТ-1 и показателем TAPSE после 2 курсов индукционного лечения ($r=-0,470$, $p=0,02$).

Таблица 14. Корреляционный анализ взаимосвязи эхокардиографических параметров и уровня биомаркеров функции эндотелия в исследуемой группе.

Показатель		АДМА, нг/мл		Эндотелин-1, пг/мл	
		Визит 2	Визит 3	Визит 2	Визит 3
ФВЛЖ, %	r	-0,336	-0,290	-0,438	-0,322
	p	0,108	0,202	0,032*	0,155
GLS ЛЖ, абс, %	r	-0,214	-0,257	-0,357	-0,329
	p	0,315	0,261	0,087	0,145
GLS ЛЖ, отн, %	r	-0,155	-0,117	-0,399	-0,242
	p	0,470	0,614	0,053	0,290
КДР, мм	r	-0,148	-0,124	-0,176	0,047
	p	0,491	0,593	0,411	0,841
КСР, мм	r	-0,100	0,018	-0,028	0,086
	p	0,641	0,938	0,897	0,711
КДО, мл	r	0,180	-0,171	0,222	-0,099
	p	0,399	0,459	0,297	0,669
КСО, мл	r	0,277	-0,106	0,415	-0,033
	p	0,189	0,648	0,044*	0,887
ИММ, г/м ²	r	-0,105	-0,030	0,093	-0,053
	p	0,626	0,897	0,665	0,818

Продолжение таблицы 14.

ИОЛП, г/м ²	r	0,111	0,156	0,330	0,244
	p	0,606	0,499	0,115	0,287
Е/А	r	-0,220	0,453	-0,080	0,332
	p	0,302	0,039*	0,710	0,142
Е/е' среднее	r	0,070	0,422	0,256	0,418
	p	0,745	0,057	0,228	0,059
Скорость регургитации и ТК, м/сек	r	-0,014	-0,048	-0,043	-0,300
	p	0,948	0,836	0,842	0,186
TAPSE, мм	r	-0,293	0,122	-0,470	0,119
	p	0,165	0,600	0,020*	0,609
ИОПП, г/м ²	r	0,169	0,041	0,204	<-0,001
	p	0,430	0,860	0,340	0,999
ПЖ, базальный диаметр, мм	r	0,199	0,138	0,028	-0,004
	p	0,352	0,550	0,897	0,987
ПЖ, средний диаметр, мм	r	-0,061	0,224	-0,099	0,143
	p	0,776	0,330	0,644	0,537

Примечание. p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,05$; r – коэффициент корреляции; КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-диастолический объем, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, GLSLV – global longitudinal strain left ventricle, глобальная продольная деформация левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е – максимальная скорость раннедиастолического наполнения левого желудочка, А – максимальная скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, Е/А – соотношение данных показателей, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ТК – трикуспидальный клапан, ПЖ – правый желудочек, ИОПП – индекс объема правого предсердия, TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального клапана.

Результаты анализа корреляционной взаимосвязи между лабораторными маркерами функции эндотелия и параметрами лазерной доплеровской флуометрии у пациентов с кардиоваскулярной токсичностью представлены в таблице 15. Выявлена умеренной тесноты обратная корреляционная связь между

уровнями асимметричного диметиларгинина и показателем микроциркуляции ($r=-0,467$, $p=0,021$), амплитудами миогенных ($r=-0,4771$, $p=0,018$), эндотелиальных вазомоций ($r=-0,48$, $p=0,018$) и колебаний кровотока, обусловленных сердечными ритмами ($r=-0,414$, $p=0,044$) после 2 курсов индукционной полихимиотерапии. Также наблюдалась обратная корреляционная взаимосвязь умеренной тесноты с результатами дыхательной пробы ($r=-0,485$, $p=0,016$). После 2 курсов консолидирующей терапии статистически значимые взаимосвязи умеренной тесноты выявлялись с амплитудой эндотелиальных вазомоций ($r=-0,54$, $p=0,011$) и результатами дыхательной ($r=-0,497$, $p=0,022$) и окклюзионной ($r=-0,449$, $p=0,041$) проб. Обратная корреляционная взаимосвязь после 2 курсов индукционной полихимиотерапии также была выявлена между уровнем эндотелина-1 и показателем микроциркуляции ($r=-0,522$, $p=0,009$), коэффициентом вариации кровотока ($r=-0,518$, $p=0,01$), амплитудой эндотелиальных вазомоций ($r=-0,5$, $p=0,013$) и данными функциональных проб (ИДП, $r=-0,456$, $p=0,025$; РКК, $r=-0,41$, $p=0,047$). На третьем визите обратная корреляционная связь умеренной тесноты наблюдалась между уровнем ЭТ-1 и амплитудой вазомоций, связанных с функцией эндотелия ($r=-0,491$, $p=0,024$). Данные изменения подчеркивают значимость определения уровня асимметричного диметиларгинина и эндотелина-1 в оценке функции эндотелия, а также необходимость проведения функциональных проб, позволяющих выявить скрытую эндотелиальную дисфункцию.

Таблица 15. Корреляционный анализ взаимосвязи маркеров функции эндотелия и параметров ЛДФ в исследуемой группе.

Показатель		АДМА, нг/мл		Эндотелин-1, пг/мл	
		Визит 2	Визит 3	Визит 2	Визит 3
М	r	-0,467	-0,414	-0,522	-0,243
	p	0,021*	0,062	0,009*	0,289
Kv	r	-0,360	0,001	-0,518	-0,186
	p	0,084	0,996	0,010*	0,420

Продолжение таблицы 15.

Ам	r	-0,477	-0,294	-0,377	-0,131
	p	0,018*	0,195	0,070	0,571
Аэ	r	-0,480	-0,540	-0,500	-0,491
	p	0,018*	0,011*	0,013*	0,024*
Ас	r	-0,414	-0,110	-0,382	-0,120
	p	0,044*	0,635	0,066	0,605
ИДП	r	-0,485	-0,497	-0,456	-0,323
	p	0,016*	0,022*	0,025*	0,153
РКК	r	-0,345	-0,449	-0,410	-0,265
	p	0,099	0,041*	0,047*	0,245

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,05$; r-коэффициент корреляции; 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, ИДП – индекс дыхательной пробы, РКК – резерв капиллярного кровотока.

В таблице 16 представлены результаты оценки корреляционной взаимосвязи между показателями лазерной доплеровской флуометрии и кардиальными биомаркерами у пациентов с кардиоваскулярной токсичностью. Уровень Т-тропонина после 2 курсов индукционного лечения отрицательно коррелировал как с основными показателями ЛДФ (М, $r = -0,695$, $p < 0,001$; Kv, $r = -0,577$, $p = 0,001$; Ам, $r = -0,647$, $p < 0,001$; Аэ, $r = -0,51$, $p = 0,006$; Ас, $r = -0,702$, $p < 0,001$), так и с результатами функциональных проб (ИДП, $r = -0,54$, $p = 0,003$; РКК, $r = -0,65$, $p < 0,001$). После 2 курсов консолидирующей полихимиотерапии обратная корреляционная взаимосвязь наблюдалась лишь с результатами функциональных проб (ИДП, $r = -0,532$, $p = 0,013$; РКК, $r = -0,564$, $p = 0,008$). На втором визите уровень NT-proBNP отрицательно коррелировал с амплитудой миогенных вазомоций ($r = 0,496$, $p = 0,014$) и результатами функциональных проб (ИДП, $r = -0,413$, $p = 0,045$; РКК, $r = -0,638$, $p = 0,001$). После 2 курсов консолидирующего лечения также была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и результатами дыхательной ($r = -0,475$, $p = 0,029$) и

окклюзионной ($r=-0,558$, $p=0,009$) проб. Таким образом, уровни кардиальных биомаркеров в большей степени отрицательно коррелируют с данными функциональных проб, показывающих нарушение адаптации эндотелия к нагрузке и снижению резервов микрокровотока.

Таблица 16. Корреляционный анализ взаимосвязи кардиальных биомаркеров и параметров ЛДФ в исследуемой группе.

Показатель		Т-тропонин, пг/мл		NT-proBNP, пг/мл	
		Визит 2	Визит 3	Визит 2	Визит 3
М	r	-0,695	-0,160	-0,367	-0,271
	p	<0,001*	0,488	0,078	0,235
Kv	r	-0,577	-0,155	-0,298	-0,406
	p	0,001*	0,502	0,157	0,068
Ам	r	-0,647	-0,046	-0,496	-0,169
	p	<0,001*	0,844	0,014*	0,463
Аэ	r	-0,510	-0,040	-0,280	0,127
	p	0,006*	0,864	0,186	0,582
Ас	r	-0,702	-0,200	-0,308	-0,023
	p	<0,001*	0,386	0,143	0,921
ИДП	r	-0,540	-0,532	-0,413	-0,475
	p	0,003*	0,013*	0,045*	0,029*
РКК	r	-0,650	-0,564	-0,638	-0,558
	p	<0,001*	0,008*	0,001*	0,009*

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,05$; r – коэффициент корреляции; 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, ИДП – индекс дыхательной пробы, РКК – резерв капиллярного кровотока.

Результаты оценки корреляционной взаимосвязи между параметрами эхокардиографического исследования и показателями лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с кардиоваскулярной токсичностью представлены в таблице 17. Показатель микроциркуляции на 2 визите положительно

коррелировал с ФВЛЖ ($r=0,601$, $p=0,001$), абсолютным значением GLSLЖ ($r=0,588$, $p=0,001$) и параметром диастолической дисфункции E ($r=0,519$, $p=0,005$). Обратная корреляционная взаимосвязь наблюдалась с относительным снижением глобальной продольной деформации левого желудочка ($r=-0,433$, $p=0,021$), КСО ЛЖ ($r=-0,391$, $p=0,04$), индексом объема левого предсердия ($r=-0,591$, $p=0,001$) и систолическим давлением в легочной артерии ($r=-0,625$, $p<0,001$). На третьем визите статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь была получена лишь с ИОЛП ($r=-0,591$, $p=0,001$). Вероятнее всего, данные изменения связаны с частым выявлением очень тяжелой симптомной кардиоваскулярной токсичности после двух курсов индукционной полихимиотерапии. Коэффициент вариации кровотока также в наибольшей степени демонстрировал корреляционные взаимосвязи после двух курсов индукционного лечения. Данный параметр положительно коррелировал с ФВЛЖ ($r=0,607$, $p=0,001$), абсолютным значением GLSLЖ ($r=0,501$, $p=0,007$) и показателем E ($r=0,416$, $p=0,028$). Отрицательная корреляционная взаимосвязь отмечалась с относительным снижением GLS левого желудочка ($r=-0,395$, $p=0,037$), конечно-систолическим объемом левого желудочка ($r=-0,432$, $p=0,022$) индексом объема левого предсердия ($r=-0,502$, $p=0,006$) и систолическим давлением в легочной артерии ($r=-0,692$, $p<0,001$). После двух курсов консолидирующего лечения наблюдалась лишь отрицательная корреляционная взаимосвязь с базальным диаметром правого желудочка ($r=-0,512$, $p=0,011$). Таким образом, исследование показателя микроциркуляции и вариации микрокровотока в большей степени отражает тяжелые сердечно-сосудистые осложнения химиотерапевтического лечения.

Таблица 17. Корреляционный анализ взаимосвязи параметров эхокардиографического исследования и лазерной доплеровской флуометрии у пациентов исследуемой группы.

Показатель		М		Kv	
		Визит 2	Визит 3	Визит 2	Визит 3
ФВЛЖ, %	r	0,601	0,121	0,607	0,258
	p	0,001*	0,601	0,001*	0,259

Продолжение таблицы 17.

GLS ЛЖ, абс, %	r	0,588	0,285	0,501	0,323
	p	0,001*	0,210	0,007*	0,154
GLS ЛЖ, отн, %	r	-0,433	0,164	-0,395	-0,047
	p	0,021*	0,476	0,037*	0,839
КДР, мм	r	0,049	0,284	-0,009	0,002
	p	0,803	0,212	0,963	0,993
КСР, мм	r	-0,243	0,037	-0,299	-0,139
	p	0,213	0,872	0,122	0,547
КДО, мл	r	-0,191	0,037	-0,225	-0,235
	p	0,331	0,873	0,250	0,306
КСО, мл	r	-0,391	0,068	-0,432	-0,247
	p	0,040*	0,769	0,022*	0,281
ИММ, г/м ²	r	-0,139	0,003	-0,207	0,003
	p	0,480	0,991	0,291	0,991
ИОЛП, г/м ²	r	-0,591	-0,624	-0,502	-0,318
	p	0,001*	0,002*	0,006*	0,161
Е, м/сек	r	0,519	0,265	0,416	0,081
	p	0,005*	0,247	0,028*	0,727
А, м/сек	r	0,144	0,353	0,190	-0,103
	p	0,465	0,117	0,334	0,657
Е/А	r	0,365	-0,042	0,288	0,159
	p	0,057	0,856	0,137	0,491
Е/с' среднее	r	-0,123	-0,180	-0,270	-0,109
	p	0,533	0,436	0,165	0,638
Сист. давление в Л.А, мм рт.ст.	r	-0,625	-0,203	-0,692	-0,140
	p	<0,001*	0,379	<0,001*	0,544

Продолжение таблицы 17.

Скорость регургитации ТК, м/сек	r	-0,359	-0,268	-0,322	-0,228
	p	0,061	0,240	0,095	0,319
TAPSE, мм	r	0,261	-0,285	0,326	-0,263
	p	0,179	0,211	0,090	0,249
ИОПП, г/м ²	r	-0,119	-0,313	-0,223	-0,330
	p	0,546	0,167	0,253	0,144
ПЖ, базальный диаметр, мм	r	-0,277	-0,237	-0,360	-0,542
	p	0,154	0,301	0,060	0,011*
ПЖ, средний диаметр, мм	r	-0,112	-0,359	-0,352	-0,298
	p	0,571	0,110	0,066	0,189

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,05$; r – коэффициент корреляции; КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-диастолический объем, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, GLSLV – global longitudinal strain left ventricle, глобальная продольная деформация левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, А – максимальная скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, Е/А – соотношение данных показателей, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ТК – трикуспидальный клапан, ПЖ – правый желудочек, ИОПП – индекс объема правого предсердия, Сист. давление в ЛА – систолическое давление в легочной артерии; TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального клапана, М – показатель микроциркуляции, пф. ед. – перфузионные единицы, Kv – коэффициент вариации микрокровотока.

В таблице 18 представлены результаты корреляционного анализа взаимосвязи между параметрами эхокардиографического исследования и амплитудами колебаний кровотока, определенными с помощью лазерной доплеровской флуометрии у пациентов исследуемой группы. Большая часть корреляционных взаимосвязей наблюдалась на втором визите, на котором часто диагностировалась очень тяжелая симптомная кардиоваскулярная токсичность. Так, показатель фракции выброса левого желудочка статистически значимо положительно коррелировал с амплитудами эндотелиальных ($r=0,483$, $p=0,009$), миогенных вазомоций ($r=0,468$, $p=0,009$) и вазомоций, связанных с сердечными ритмами ($r=0,517$, $p=0,005$) на втором визите. Аналогичная корреляционная

взаимосвязь наблюдалась между показателем абсолютного значения GLS после двух курсов индукционного лечения (Ам, $r=0,379$, $p=0,047$; Аэ, $r=0,547$, $p=0,003$; Ас, $r=0,491$, $p=0,008$). Относительное снижение GLS ЛЖ отрицательно коррелировало с амплитудой эндотелиальных колебаний кровотока ($r=-0,455$, $p=0,015$) и вазомоций, ассоциированных с сердечными ритмами ($r=-0,434$, $p=0,021$) на 2 визите. Показатели диастолической дисфункции (ИОЛП, Е, соотношение Е/А) также демонстрировали корреляционные взаимосвязи с амплитудами эндотелиальных вазомоций (ИОЛП, $r=-0,461$, $p=0,014$; Е, $r=0,48$, $p=0,01$; Е/А, $r=0,534$, $p=0,003$) и амплитудой колебаний кровотока, связанных с сердечными ритмами (ИОЛП, $r=-0,546$, $p=0,003$; Е, $r=0,459$, $p=0,014$; Е/А, $r=0,38$, $p=0,046$). Уровень систолического давления в легочной артерии на втором визите отрицательно коррелировал с параметром Ас ($r=-0,589$, $p=0,001$). После 2 курсов консолидирующего лечения статистически значимые взаимосвязи наблюдались лишь между параметром TAPSE и амплитудой миогенных вазомоций ($r=-0,501$, $p=0,021$), а также скоростью трикуспидальной регургитации и амплитудой колебаний кровотока, связанных с сердечными ритмами ($r=-0,441$, $p=0,045$). Отсутствие значимых корреляций с показателями систолической и диастолической дисфункции вероятно ассоциировано с большей частотой, выявляемой субклинической кардиоваскулярной токсичности на данном визите. Таким образом, исследование амплитуд колебаний кровотока может помочь в выявлении тяжелой симптомной кардиоваскулярной токсичности, однако не отражает субклинической сердечно-сосудистой дисфункции.

Таблица 18. Корреляционный анализ взаимосвязи параметров эхокардиографического исследования и амплитудами колебаний кровотока в исследуемой группе.

Показатель		Ам		Аэ		Ас	
		Визит 2	Визит 3	Визит 2	Визит 3	Визит 2	Визит 3
ФВЛЖ, %	r	0,468	0,020	0,483	0,267	0,517	0,100
	p	0,012*	0,933	0,009*	0,242	0,005*	0,665

Продолжение таблицы 18.

GLS ЛЖ, абс, %	r	0,379	-0,154	0,547	0,268	0,491	0,299
	p	0,047*	0,505	0,003*	0,240	0,008*	0,188
GLS ЛЖ, отн, %	r	-0,212	0,213	-0,455	0,129	-0,434	0,084
	p	0,280	0,354	0,015*	0,577	0,021*	0,716
КДР, мм	r	0,079	0,198	-0,172	-0,243	-0,123	0,071
	p	0,689	0,390	0,382	0,288	0,532	0,759
КСР, мм	r	-0,080	0,111	0,023	-0,119	-0,260	0,062,
	p	0,685	0,631	0,906	0,607	0,182	0,791
КДО, мл	r	-0,153	0,152	-0,281	-0,199	-0,218	-0,194
	p	0,436	0,509	0,147	0,387	0,264	0,398
КСО, мл	r	-0,388*	0,198	-0,479	-0,157	-0,368	-0,182
	p	0,041	0,389	0,010*	0,496	0,054	0,431
ИММ, г/м ²	r	0,021	0,233	-0,128	0,074	-0,223	0,014
	p	0,915	0,309	0,518	0,749	0,254	0,950
ИОЛП, г/м ²	r	-0,304	-0,033	-0,461	-0,333	-0,546	-0,370
	p	0,116	0,888	0,014*	0,141	0,003*	0,099
Е, м/сек	r	0,352	0,274	0,480	-0,123	0,459	0,087
	p	0,066	0,230	0,010*	0,596	0,014*	0,707
А, м/сек	r	-0,030	0,042	-0,017	-0,235	0,084	-0,009
	p	0,881	0,856	0,933	0,304	0,671	0,970
Е/А	r	0,324	0,249	0,534	-0,043	0,380	0,126
	p	0,093	0,277	0,003*	0,852	0,046*	0,586
Е/с' среднее	r	0,008	0,053	-0,264	-0,333	-0,139	-0,118
	p	0,967	0,819	0,175	0,141	0,481	0,612
Сист. давление в Л.А, мм рт.ст.	r	-0,146	0,098	-0,357	0,140	-0,589	-0,418
	p	0,458	0,671	0,062	0,546	0,001*	0,059

Продолжение таблицы 18.

Скорость регургитации ТК, м/сек	r	-0,179	0,105	-0,141	-0,012	-0,283	-0,441
	p	0,362	0,650	0,475	0,959	0,145	0,045
TAPSE, мм	r	0,297	-0,501	0,214	-0,132	0,359	-0,154
	p	0,125	0,021*	0,274	0,567	0,061	0,504
ИОПП, г/м ²	r	0,077	0,186	-0,206	0,050	-0,187	-0,187
	p	0,695	0,420	0,293	0,828	0,340	0,417
ПЖ, базальный диаметр, мм	r	0,011	-0,015	-0,122	-0,180	-0,298	-0,258
	p	0,954	0,949	0,535	0,435	0,124	0,260
ПЖ, средний диаметр, мм	r	0,108	-0,056	-0,158	-0,253	-0,149	-0,365
	p	0,585	0,808	0,422	0,269	0,450	0,104

Примечание. p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,05$; r – коэффициент корреляции, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-диастолический объем, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, GLSLV – global longitudinal strain left ventricle, глобальная продольная деформация левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, А – максимальная скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, Е/А – соотношение данных показателей, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ТК – трикуспидальный клапан, ПЖ – правый желудочек, ИОПП – индекс объема правого предсердия, Сист. давление в ЛА – систолическое давление в легочной артерии; TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального клапана, Ам, Аэ, Ас – нормированные значения амплитуд колебаний кровотока, связанные с миогенной и эндотелиальной регуляциями, сердечными ритмами.

В таблице 19 представлен корреляционный анализ взаимосвязи между параметрами эхокардиографического исследования и результатам функциональных проб, оцененных с помощью лазерной доплеровской флуометрии, у пациентов с кардиоваскулярной токсичностью. Параметр ФВЛЖ статистически значимо коррелировал с показателями дыхательной и окклюзионной проб как на втором (ИДП, $r=0,397$, $p=0,036$; РКК, $r=-0,531$, $p=0,004$), так и на третьем визите (ИДП, $r=0,696$, $p<0,001$; РКК, $r=0,617$, $p=0,003$). Абсолютное снижение глобальной продольной деформации левого желудочка демонстрировало схожие результаты на обоих визитах (V2, ИДП $r=0,583$, $p=0,001$,

РКК $r=0,693$, $p<0,001$; ВЗ, ИДП, $r=0,672$, $p=0,001$, РКК, $r=0,597$, $p=0,004$)

Отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем относительного снижения глобальной продольной деформации левого желудочка и данными функциональных проб наблюдалось после 2 курсов индукционной полихимиотерапии (ИДП, $r=-0,482$, $p=0,009$; РКК, $r=-0,534$, $p=0,003$). Показатели изменения объема ЛЖ (КДО и КСО) статистически значимо коррелировали с результатами дыхательной (КДО, $r=-0,397$, $p=0,036$; КСО, $r=-0,58$, $p=0,001$) и окклюзионной (КДО, $r=-0,571$, $p=0,002$; КСО, $r=-0,768$, $p<0,001$) проб на втором визите. Параметр же КСР демонстрировал обратные корреляционные связи с показателями ИДП ($r=-0,598$, $p=0,004$) и РКК ($r=-0,531$, $p=0,013$) после двух курсов консолидирующего лечения. ИММЛЖ отрицательно коррелировал с результатами дыхательной ($r=-0,487$, $p=0,025$) и окклюзионной ($r=-0,501$, $p=0,021$) проб на третьем визите. Параметры диастолической дисфункции (ИОЛП и Е) демонстрировали отрицательную корреляционную взаимосвязь с результатами дыхательной пробы на втором визите (ИОЛП, $r=-0,376$, $p=0,049$; Е, $r=0,418$, $p=0,027$). Показатели, отражающие размер и функцию ПЖ коррелировали с параметром ИДП после 2 курсов индукционного лечения (TAPSE, $r=0,4$, $p=0,035$; базальный диаметр правого желудочка, $r=-0,386$, $p=0,042$). Данные изменения показывают, что структурно-функциональные изменения миокарда, ассоциированным с химиотерапевтическим лечением, взаимосвязаны с скрытой эндотелиальной дисфункцией и нарушением адаптации кровотока к нагрузке, выявляемыми с помощью функциональных проб, как после индукционного лечения, так и после консолидирующей полихимиотерапии.

Таблица 19. Корреляционный анализ эхокардиографических параметров и результатов функциональных проб у пациентов исследуемой группы.

Показатель		ИДП, %		РКК, %	
		Визит 2	Визит 3	Визит 2	Визит 3
ФВЛЖ, %	r	0,397	0,696	-0,531	0,617
	p	0,036*	<0,0001*	0,004*	0,003*

Продолжение таблицы 19.

GLS ЛЖ, абс, %	r	0,583	0,672	0,693	0,597
	p	0,001*	0,001*	<0,001*	0,004*
GLS ЛЖ, отн, %	r	-0,482	-0,305	-0,534	-0,358
	p	0,009*	0,179	0,003*	0,111
КДР, мм	r	-0,130	-0,247	-0,272	-0,264
	p	0,509	0,279	0,161	0,247
КСР, мм	r	-0,165	-0,598	-0,312	-0,531
	p	0,400	0,004*	0,106	0,013*
КДО, мл	r	-0,397	-0,371	-0,571	-0,342
	p	0,036*	0,098	0,002*	0,129
КСО, мл	r	-0,580	-0,400	-0,768	-0,424
	p	0,001*	0,072	<0,001*	0,056
ИММ, г/м ²	r	-0,109	-0,487	-0,253	-0,501
	p	0,582	0,025*	0,195	0,021*
ИОЛП, г/м ²	r	-0,376	-0,222	-0,413	-0,239
	p	0,049*	0,333	0,029*	0,296
Е, м/сек	r	0,418	0,223	0,327	0,250
	p	0,027*	0,332	0,089	0,274
А, м/сек	r	0,077	0,300	0,173	0,243
	p	0,696	0,187	0,378	0,289
Е/А	r	0,323	-0,045	0,181	0,031
	p	0,094	0,846	0,356	0,894
Е/с' среднее	r	-0,175	-0,086	-0,366	-0,085
	p	0,373	0,712	0,055	0,714
Сист. давление в Л.А, мм рт.ст.	r	-0,300	0,243	-0,268	0,348
	p	0,121	0,289	0,168	0,122

Продолжение таблицы 19.

Скорость регургитации ТК, м/сек	r	-0,274	-0,077	-0,124	0,155
	p	0,158	0,741	0,530	0,501
TAPSE, мм	r	0,400	-0,179	0,311	-0,111
	p	0,035*	0,438	0,107	0,633
ИОПП, г/м ²	r	-0,203	0,023	-0,003	-0,027
	p	0,299	0,922	0,987	0,906
ПЖ, базальный диаметр, мм	r	-0,386	-0,040	-0,295	-0,101
	p	0,042*	0,864	0,127	0,663
ПЖ, средний диаметр, мм	r	-0,326	-0,242	-0,260	-0,266
	p	0,091	0,292	0,182	0,244

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,05$; r – коэффициент корреляции. КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-диастолический объем, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, GLSLV – global longitudinal strain left ventricle, глобальная продольная деформация левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, А – максимальная скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, Е/А – соотношение данных показателей, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ТК – трикуспидальный клапан, ПЖ – правый желудочек, ИОПП – индекс объема правого предсердия, Сист. давление в ЛА – систолическое давление в легочной артерии; TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального клапана, ИДП – индекс дыхательной пробы, РКК – резерв капиллярного кровотока.

Таким образом, наличие заметных корреляционных взаимосвязей между уровнями Т-тропонина и NT-proBNP и показателями систолической функции миокарда ЛЖ подтверждает их значимость в диагностике кардиоваскулярной токсичности. Взаимосвязи между биомаркерами повреждения эндотелия и параметрами лазерной доплеровской флоуметрии, в частности с амплитудой эндотелиальных вазомоций, свидетельствуют о необходимости оценки данных показателей для выявления эндотелиальной дисфункции. Выявление корреляционных взаимосвязей между уровнями кардиальных биомаркеров, эхокардиографическими параметрами и показателями работы микрокровоотока говорит о патогенетической взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и функцией миокарда.

3.5 Разработка регрессионной модели оценки риска развития кардиоваскулярной токсичности у пациентов с острым миелоидным лейкозом в процессе химиотерапевтического лечения

Для анализа времени до развития кардиоваскулярной токсичности химиотерапевтического лечения антрациклиновыми препаратами была применена модель пропорциональных рисков Кокса, которая позволяет оценить влияние различных факторов на вероятность наступления события (в данном случае – кардиотоксичности).

Для построения модели проведена оценка факторов, ассоциированных с развитием кардиотоксичности у пациентов, получающих лечение. Исходные данные включали динамику лабораторных показателей и параметров эхокардиографии и лазерной доплеровской флуометрии, зарегистрированных на трёх визитах. Для каждого пациента был определён показатель «длительность» – время от 1-го визита до даты развития кардиотоксичности или последнего наблюдения, а также событие (наличие/отсутствие кардиотоксичности).

На первом этапе проведён однофакторный (univariate) анализ, по результатам которого были выбраны наиболее значимые признаки ($p < 0,05$), которые затем вошли в многовариантный анализ. Таблица 20 демонстрирует результаты многовариантного анализа, включая значения коэффициентов (в терминах экспоненты – Hazard Ratio), доверительные интервалы, p -значения и интерпретации влияния признаков. Статистически значимыми признаками для построения модели ($p < 0,05$) были параметры систолической (GLS ЛЖ) и диастолической (ИОЛП) функции миокарда, а также уровень Т-тропонина.

Таблица 20. Результаты многовариантного анализа Кокса: влияние клинико-инструментальных признаков на риск развития кардиотоксичности

Признак	Описание	HR	95% CI Lower	95% CI Upper	z	p	Влияние
---------	----------	----	--------------------	--------------------	---	---	---------

Продолжение таблицы 20.

gls_3_1	Относительное изменение глобальной продольной деформации (GLS) между визитами 1 и 3	0,90	0,879	0,934	6,424	<0,001	Увеличение значения GLS (т.е. улучшение сократительной функции миокарда) связано со снижением риска КВТ
trop_3_1	Относительное изменение уровня Т-тропонина между визитами 1 и 3	1,01	1,004	1,016	3,079	0,002	Повышение уровня Т-тропонина указывает на повреждение миокарда и связано с ростом риска КВТ
iolp_3_1	Относительное изменение индекса объема левого предсердия между визитами 1 и 3	1,03	1,001	1,053	2,991	0,003	Увеличение ИОЛП является признаком диастолической дисфункции и ассоциировано с повышением риска КТ

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах.

Для оценки влияния лабораторно-инструментальных показателей на риск развития кардиотоксичности была построена многовариантная модель пропорциональных рисков на основании признаков, выявленных на этапе многовариантного анализа. Каждый коэффициент модели (β) отражает вклад соответствующего признака в риск развития события: положительное значение коэффициента увеличивает риск, отрицательное – снижает. 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 (кардиоваскулярной 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 ($HR = 0,906$; $p < 0,001$). Значение $HR = 0,906$ означает, что каждые дополнительные 1% относительного снижения GLS приводят к увеличению риска кардиотоксичности на 9,4%. Таким образом, меньшее относительное снижение GLS играет протективную роль, в свою очередь, чем выше его снижение, тем выше риск развития кардиоваскулярной токсичности. 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%.

На рисунке 10 изображены оценки влияния значимых признаков модели на риск развития кардиотоксичности у пациентов с острыми миелоидными лейкозами, получающих химиотерапевтическое лечение антрациклиновыми препаратами. По вертикальной оси – переменные, вошедшие в итоговую модель. По горизонтальной оси – значение отношения рисков (Hazard Ratio, HR) с 95% доверительным интервалом. Красная вертикальная линия соответствует $HR = 1$, то есть нейтральному влиянию. Если доверительный интервал пересекает линию $HR = 1$, это означает, что эффект не является статистически значимым. В данной модели все переменные имеют доверительные интервалы, не пересекающие эту линию, что свидетельствует о статистической значимости.

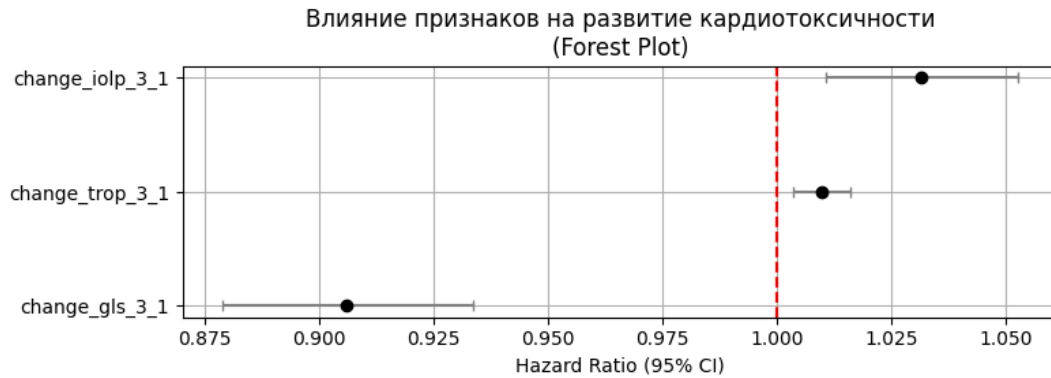


Рисунок 10. Влияние признаков на развитие кардиоваскулярной токсичности у пациентов с острыми миелоидными лейкозами.

На рисунке 11 показана базовая функция выживания (baseline survival function) модели Кокса. Она отражает вероятность выживания без события (кардиотоксичности) во времени при условии нулевых значений всех ковариат (или их среднего значения). $S_0(t)$ является основой для индивидуального прогнозирования: итоговая вероятность выживания для конкретного пациента рассчитывается как произведение $S_0(t)$ на экспоненту от линейной комбинации признаков, умноженных на их коэффициенты $\exp(X\beta)$. Если значения признаков пациента больше средних, то риск будет выше (при положительном β), и наоборот. Это позволяет сравнивать влияние факторов в относительных величинах и рассчитывать индивидуальные вероятности развития события на заданный срок наблюдения. На графике видно, что функция выживания имеет плавно убывающий характер, что отражает постепенное нарастание совокупного риска во времени.

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. Этот индекс отражает долю пар пациентов, для которых модель правильно предсказала более высокий риск события для того, у кого событие произошло раньше. Значения выше 0,8 обычно рассматриваются как свидетельство отличной дискриминации модели.

– Критерий Акаике (AIC) равен 106,56, что подтверждает хорошую согласованность модели с данными при разумном числе параметров. Этот критерий используется для оценки относительного качества статистических моделей. Более низкие значения AIC свидетельствуют о лучшем балансе между точностью модели и её сложностью, предотвращая переобучение.

– 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.

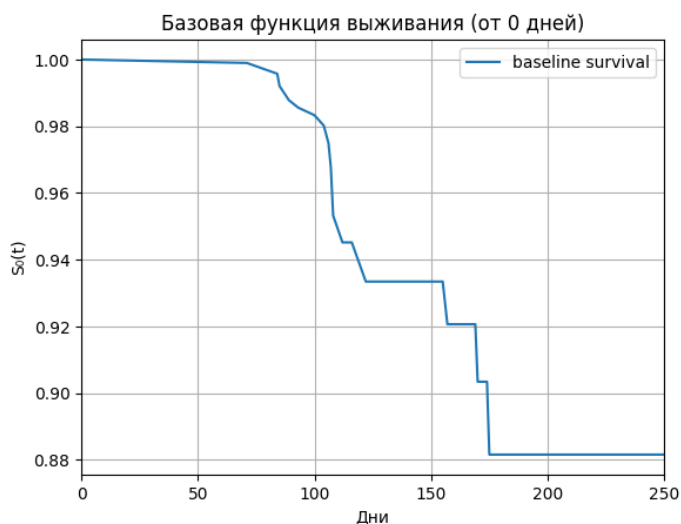


Рисунок 11. Базовая функция выживанию пациентов с острыми миелоидными лейкозами.

Таким образом, совокупность оценок указывает на надежность, статистическую обоснованность и высокую прогностическую ценность разработанной модели пропорциональных рисков для оценки вероятности развития кардиотоксичности.

На рисунке 12 изображены кривые выживаемости по Kaplan-Meier для двух групп пациентов: с высоким и низким риском кардиоваскулярной токсичности. Данный график позволяет визуально 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.

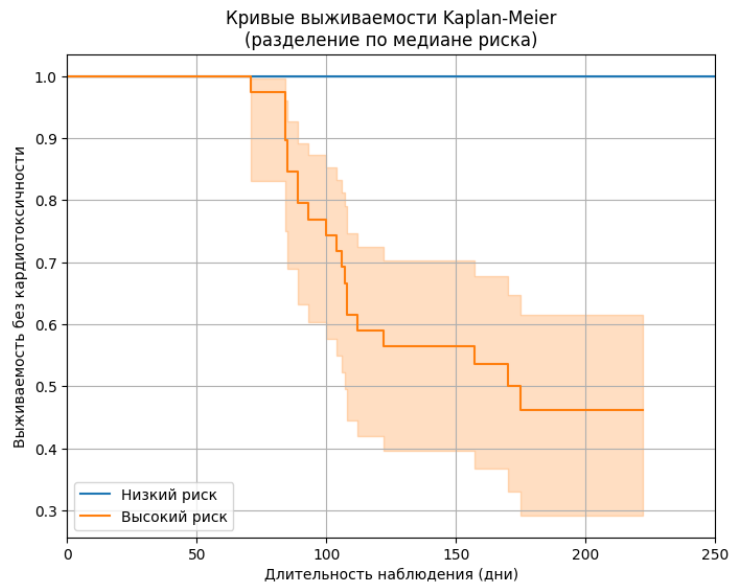


Рисунок 12. Кривые выживаемости Kaplan-Meier пациентов с острыми миелоидными лейкозами

Из графика видно, что пациенты с высоким риском значительно чаще сталкивались с кардиоваскулярной токсичностью в течение периода наблюдения и демонстрировало более быстрое снижение выживаемости. Разделение кривых свидетельствует о хорошей дискриминативной способности модели.

Абсолютный базовый риск развития кардиотоксичности (КТ) отражает вероятность наступления события у пациента со средним профилем риска, то есть гипотетического пациента, для которого все значения факторов риска равны средним значениям по обучающей выборке. В модели Кокса такая вероятность оценивается на основании базовой функции выживания (Survival Function) $S_0(t)$.

Функция $S_0(t)$ представляет собой вероятность того, что событие (в данном случае – развитие кардиотоксичности) не произойдёт до момента времени t для условного среднего пациента. Следовательно, абсолютный риск определяется по формуле (2):

$$R_0(t) = 1 - S_0(t),$$

где $R_0(t)$ – вероятность развития события к моменту времени t ,

$S_0(t)$ – вероятность «выживания» (отсутствия события) к этому моменту.

В таблице 21 представлены результаты расчёта базового риска на различных временных срезах.

Таблица 21. 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.

3.6 Клинические примеры

Клинический пример 1. Пациентка М., 48 лет. Направлена на консультацию врача-гематолога в связи с выявлением в общем анализе крови панцитопении. По данным стеральной пункции выявлено 95% бластных клеток, цитохимический анализ выявил положительную реакцию на миелопероксидазу в 80% бластных клеток. Проведено иммунофенотипирование костного мозга, верифицирован диагноз: острым миелоидный лейкоз, вариант с созревaniem.

При осмотре пациентка предъявляет жалобы на выраженную общую слабость, головокружение, периодическое повышение температуры до 38°C. По данным медицинской документации сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе отсутствуют, пациентка не курит, ИМТ 22,68 кг/м². Пациентка была отнесена к группе низкого риска по шкале SCOREи умеренного риска по шкале SCORE2. При проведении стресс-эхокардиографии получен отрицательный результат. Согласно рекомендациям, ESC риск кардиоваскулярной токсичности определялся как низкий, на основании «Согласованного мнения российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии» был установлен высокий риск КВТ, в связи с чем до начала химиотерапевтического лечения была инициирована

кардиопротективная терапия эналаприлом 10 мг в сутки и бисопрололом 5 мг в сутки.

Согласно национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов пациентке было показано проведение индукционного химиотерапевтического лечения по схеме «7+3» с даунорубицином. До начала терапии у пациентки были зафиксированы следующие показатели: общий холестерин 3,64 ммоль/л, АЛАТ 25,7 Ед/л, АСАТ 20,93 Ед/л, ЛДГ 553,09 Ед/л, глюкоза 6,12 ммоль/л, мочева кислота 275,9 мкмоль/л, С-реактивный белок 5,41 мг/л, фибриноген 2,16 г/л, Т-тропонин 19,5 пг/мл, NT-proBNP 197,6 пг/мл, АДМА 6,9 нг/мл, эндотелин-1 29,7 пг/мл. По данным электрокардиограммы: PQ 147 мсек, ORS 83 мсек, QT 378 мсек, ЧСС 86/мин. Параметры эхокардиографического исследования: КДР 48 мм, КДО 111 мл, КДО/BSA 67 мл/м², КСР 27 мм, КСО 48 мл, КСО/BSA 29 мл/м², ИММЛЖ 74 г/м², ФВЛЖ 56%, GLS 19,3%, E 0,87 м/с, A 0,96 м/с, E/A 0,9, e' септальный 0,06 м/с, E/e' септальный 13,3, e' латеральный 0,08 м/сек, E/e' латеральный 10, E/e' среднее 12, размер ЛП 35 мм, ОЛП 54 мл, ИОЛП 32,3 мл/м², средний диаметр ПЖ 26 мм, базальный диаметр ПЖ 35 мм, систолическое давление в ЛА 29 мм рт.ст., скорость регургитации ТК 2,36 м/с, TAPSE 21 мм, ОПП 38 мл, ИОПП 22,8 мл/м². По результатам лазерной доплеровской флоуметрии: M 23,7 пф.ед., Kv 6,2, As 0,42, Ad 0,35, An 0,48, Ae 0,43, Am 0,37, ИДП 37,7%, РКК 127,8%, Sm 5,7, тип микроциркуляции – норма.

После первого курса индукционной терапии по данным миелограммы было выявлено 5,2% бластных клеток, ремиссия не достигнута, пациентке было показано проведение второго курса индукционного лечения по схеме «7+3» с даунорубицином. Суммарная дозировка даунорубицина, примененного для проведения 2 курсов индукции ремиссии – 595 мг.

При лабораторном обследовании после 2 курсов индукционной терапии были получены показатели: общий холестерин 4,6 ммоль/л, АЛАТ 37,8 Ед/л, АСАТ 13,6 Ед/л, ЛДГ 341 Ед/л, глюкоза 6,41 ммоль/л, мочева кислота 312,3 мкмоль/л, С-реактивный белок 4,2 мг/л, фибриноген 3,14 г/л, Т-тропонин 11,8

пг/мл, NT-proBNP 144,8 пг/мл, АДМА 3,7 нг/мл, эндотелин-1 32,5 пг/мл. Параметры электрокардиограммы: PQ 129 мсек, ORS 94 мсек, QT 364 мсек, ЧСС 83/мин. По результатам эхокардиографического исследования: КДР 44 мм, КДО 94 мл, КДО/BSA 57 мл/м², КСР 25 мм, КСО 44 мл, КСО/BSA 27 мл/м², ИММЛЖ 65 г/м², ФВЛЖ 59%, GLS 18,8% (относительное снижение 2,6%), E 0,93 м/с, A 1 м/с, E/A 0,93, e' септальный 0,08 м/с, E/e' септальный 11,6, e' латеральный 0,09 м/сек, E/e' латеральный 10,3, E/e' среднее 11, размер ЛП 32 мм, ОЛП 48 мл, ИОЛП 29,3 мл/м², средний диаметр ПЖ 24 мм, базальный диаметр ПЖ 33 мм, систолическое давление в ЛА 26 мм рт.ст., скорость регургитации ТК 2,27 м/с, TAPSE 23 мм, ОПП 32 мл, ИОПП 19,5 мл/м². По данным лазерной доплеровской флуометрии: M 21,5 пф.ед., Kv 6,5, As 0,4, Ад 0,33, Ан 0,45, Аэ 0,41, Ам 0,38, ИДП 38,7%, РКК 135,6%, Sm 5,3, тип микроциркуляции – норма. Так как относительное снижение GLS составило менее 15%, пациентка была распределена в группу сравнения (группа В).

После 2 курсов индукционного лечения в миелограмме обнаружено 2% бластных клеток, диагностирована ремиссия заболевания, в связи с чем пациентке было показано проведение консолидирующей терапии по схеме «7+3» с идарубицином. После первого курса консолидации в миелограмме выявлено 1,3% бластных клеток, сохранялась ремиссия заболевания, вследствие чего был проведен второй курс консолидирующего лечения по схеме «7+3» с идарубицином.

После проведения двух курсов консолидирующей терапии по результатам лабораторного обследования получены следующие данные: общий холестерин 4,31 ммоль/л, АЛАТ 138 Ед/л, АСАТ 14,6 Ед/л, ЛДГ 384,7 Ед/л, глюкоза 8,78 ммоль/л, мочева кислота 293,7 мкмоль/л, С-реактивный белок 11,7 мг/л, фибриноген 3,17 г/л, Т-тропонин 9,3 пг/мл, NT-proBNP 114,38 пг/мл, АДМА 1,39 нг/мл, эндотелин-1 38,73 пг/мл. Параметры электрокардиограммы: PQ 136 мсек, ORS 91 мсек, QT 369 мсек, ЧСС 80/мин. По результатам эхокардиографического исследования: КДР 45 мм, КДО 98 мл, КДО/BSA 59 мл/м², КСР 26 мм, КСО 46 мл, КСО/BSA 28 мл/м², ИММЛЖ 70 г/м², ФВЛЖ 58%, GLS 19% (относительное

снижение по сравнению с визитом 1 – 1,6%), E 0,9 м/с, A 1,1 м/с, E/A 0,82, e' септальный 0,08 м/с, E/e' септальный 11,3, e' латеральный 0,1 м/сек, E/e' латеральный 9, E/e' среднее 7, размер ЛП 33 мм, ОЛП 50 мл, ИОЛП 30,3 мл/м², средний диаметр ПЖ 25 мм, базальный диаметр ПЖ 32 мм, систолическое давление в ЛА 25 мм рт.ст., скорость регургитации ТК 2,45 м/с, TAPSE 22 мм, ОПП 34 мл, ИОПП 20,6 мл/м². По данным лазерной доплеровской флуометрии получены следующие результаты: M 22,3 пф.ед., Kv 6,4, As 0,43, Ад 0,31, Ан 0,46, Аэ 0,37, Ам 0,35, ИДП 39,1%, РКК 144,6%, Sm 5,5, тип микроциркуляции – норма.

По данным контрольной стеральной пункции после второго курса консолидирующего лечения выявлено 1,5% бластов, сохранялась ремиссия заболевания. В дальнейшем пациентке показано проведение поддерживающей терапии.

Таким образом, на протяжении наблюдения у пациентки не было зафиксировано клинических или лабораторно-инструментальных признаков сердечно-сосудистой токсичности химиотерапевтического лечения.

Клинический пример 2. Пациент Р., 65 лет. Обратился к терапевту в связи с появлением жалоб на одышку, возникающую при физической нагрузке, общую слабость, головокружение. При дообследовании в общем анализе крови выявлена панцитопения, в связи с чем пациент был направлен на консультацию врача-гематолога. Проведена стеральная пункция, в миелограмме обнаружено 93,2% бластных клеток, по результатам цитохимического анализа выявлена положительная реакция на миелопероксидазу в 100% бластных клеток. По данным иммунофенотипирования костного мозга подтверждена миелоидная направленность бластных клеток, установлен диагноз: острый миелоидный лейкоз, вариант без созревания.

При осмотре пациент предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, головокружение, одышку при физической нагрузке. По данным медицинской документации у пациента диагностирована гипертоническая болезнь I стадии, степень АГ 1, риск 2, ожирение 1 степени. Пациент не курит, ИМТ 30,37 кг/м².

Пациент была отнесен к группе высокого риска по шкалам SCOREи SCORE2. При проведении стресс-эхокардиографии получен отрицательный результат. На основании рекомендаций ESC риск кардиоваскулярной токсичности определялся как умеренный, в соответствии с «Согласованным мнением российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии» риск КВТ определялся как высокий, вследствие чего пациенту была инициирована кардиопротективная терапия эналаприлом 10 мг в сутки и бисопрололом 5 мг в суткина старте химиотерапевтического лечения.

В соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов пациенту было показано проведение индукционной полихимиотерапии по схеме «7+3» с даунорубицином. При включении в исследования у пациента по данным лабораторного обследования были получены следующие результаты: общий холестерин 2 ммоль/л, АЛАТ 5,1 Ед/л, АСАТ 19,1 Ед/л, ЛДГ 462 Ед/л, глюкоза 6,9 ммоль/л, мочева кислота 381,65 мкмоль/л, С-реактивный белок 45,6 мг/л, фибриноген 2,54 г/л, Т-тропонин 8,67 пг/мл, NT-proBNP 101,87 пг/мл, АДМА 10,2 нг/мл, эндотелин-1 26,55 пг/мл. Параметры электрокардиограммы: PQ 166 мсек, ORS 84 мсек, QT 427 мсек, ЧСС 73/мин. Эхокардиографические показатели: КДР 52 мм, КДО 142 мл, КДО/BSA 67 мл/м², КСР 49 мм, КСО 67 мл, КСО/BSA 32 мл/м², ИММЛЖ 68 г/м², ФВЛЖ 53%, GLS 20,8%, E 0,66 м/с, A 0,64 м/с, E/A 1, e'септальный 0,07 м/с, E/e' септальный 9,4, e' латеральный 0,11 м/сек, E/e' латеральный 6, E/e' среднее 8, размер ЛП 34 мм, ОЛП 52 мл, ИОЛП 25 мл/м², средний диаметр ПЖ 28 мм, базальный диаметр ПЖ 36 мм, систолическое давление в ЛА 49 мм рт.ст., скорость регургитации ТК 3,2 м/с, TAPSE 25 мм, ОПП 37 мл, ИОПП 17 мл/м². По данным лазерной доплеровской флуометрии получены результаты: M 16,4 пф.ед., Kv 4,1, As 0,35, Ад 0,21, Ан 0,34, Аэ 0,24, Ам 0,27, ИДП 35,7%, РКК 163,4%, Sm 4,4, тип микроциркуляции – ишемическая форма.

После проведения первого курса индукционной химиотерапии по данным контрольной стеральной пункции было выявлено 2,3% бластных клеток, достигнута ремиссия заболевания, пациенту показано проведение второго курса индукционного лечения по схеме «7+3» с даунорубицином. Суммарная дозировка даунорубицина, примененного для проведения 2 курсов индукции ремиссии – 720 мг.

По данным лабораторного обследования, проведенного после 2 курсов индукционного лечения получены следующие результаты: общий холестерин 3,3 ммоль/л, АЛАТ 23,9 Ед/л, АСАТ 22,9 Ед/л, ЛДГ 430 Ед/л, глюкоза 6,47 ммоль/л, мочевиная кислота 207,25 мкмоль/л, С-реактивный белок 13,3 мг/л, фибриноген 4,3 г/л, Т-тропонин 8,28 пг/мл, NT-proBNP 105,96 пг/мл, АДМА 10,21 нг/мл, эндотелин-1 30,26 пг/мл. Параметры электрокардиограммы: PQ 177 мсек, ORS 93 мсек, QT 432 мсек, ЧСС 80/мин. По данным эхокардиографического исследования: КДР 47 мм, КДО 96 мл, КДО/BSA 47 мл/м², КСР 33 мм, КСО 44 мл, КСО/BSA 22 мл/м², ИММЛЖ 57 г/м², ФВЛЖ 59%, GLS 17,5% (относительное снижение 15,9%), E 0,58 м/с, A 0,86 м/с, E/A 0,7, e'септальный 0,07 м/с, E/e' септальный 8,3, e' латеральный 0,09 м/сек, E/e' латеральный 6,4, E/e' среднее 7, размер ЛП 41 мм, ОЛП 70 мл, ИОЛП 34 мл/м², средний диаметр ПЖ 34 мм, базальный диаметр ПЖ 41 мм, систолическое давление в ЛА 33 мм рт.ст., скорость регургитации ТК 2,76 м/с, TAPSE 18 мм, ОПП 62 мл, ИОПП 30 мл/м². По данным лазерной доплеровской флуометрии: M 15,7 пф.ед., Kv 3,6, Ac 0,32, Ад 0,23, Ан 0,32, Аэ 0,21, Ам 0,29, ИДП 26,4%, РКК 155,9%, Sm 3,2, тип микроциркуляции – ишемическая форма. Так как относительное снижение GLS составило более 15%, что свидетельствует о развитии субклинической кардиотоксичности, больной был распределен в исследуемую группу (группа А). Пациент не предъявлял жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы.

После 2 курсов индукционного лечения в миелограмме обнаружено 1,8% бластных клеток, сохранялась ремиссия заболевания, ввиду чего пациенту было показано проведение консолидирующей терапии по схеме «7+3» с идарубицином. Редукция дозы идарубицина не проводилась в связи с сохранной фракцией

выброса левого желудочка, а также риском рецидивирования острого миелоидного лейкоза. После первого курса консолидирующей химиотерапии по результатам стеральной пункции обнаруживалось 1,6% бластных клеток, сохранялась ремиссия заболевания, вследствие чего был проведен второй курс консолидирующего лечения по схеме «7+3» с идарубицином.

После проведения двух курсов консолидирующей полихимиотерапии по результатам лабораторного обследования получены следующие данные: общий холестерин 3,07 ммоль/л, АЛАТ 33,6 Ед/л, АСАТ 25 Ед/л, ЛДГ 379 Ед/л, глюкоза 5,9 ммоль/л, мочевиная кислота 118,96 мкмоль/л, С-реактивный белок 64 мг/л, фибриноген 2,6 г/л, Т-тропонин 12,79 пг/мл, NT-proBNP 114,15 пг/мл, АДМА 7,25 нг/мл, эндотелин-1 30,73 пг/мл. Параметры электрокардиограммы: PQ 188 мсек, QRS 105 мсек, QT 435 мсек, ЧСС 78/мин. По данным эхокардиографического исследования: КДР 47 мм, КДО 135 мл, КДО/BSA 66 мл/м², КСР 31 мм, КСО 58 мл, КСО/BSA 28 мл/м², ИММЛЖ 75 г/м², ФВЛЖ 56%, GLS 16,7% (относительное снижение по сравнению с визитом 19,7%, что подтверждает наличие субклинической кардиотоксичности), E 0,41 м/с, A 0,67 м/с, E/A 0,6, e' септальный 0,11 м/с, E/e' септальный 3,7, e' латеральный 0,1 м/сек, E/e' латеральный 4,1, E/e' среднее 4, размер ЛП 40 мм, ОЛП 77 мл, ИОЛП 38 мл/м², средний диаметр ПЖ 30 мм, базальный диаметр ПЖ 40 мм, систолическое давление в ЛА 44 мм рт.ст., скорость регургитации ТК 3,3 м/с, TAPSE 20 мм, ОПП 56 мл, ИОПП 27 мл/м². По данным лазерной доплеровской флоуметрии получены следующие результаты: M 15,1 пф.ед., Kv 3,4, As 0,33, Ad 0,26, An 0,31, Az 0,15, Am 0,31, ИДП 30,7%, РКК 155,6%, Sm 3,6, тип микроциркуляции – стагическая форма.

По данным контрольной стеральной пункции после второго курса консолидирующего лечения выявлено 0,8% бластов, сохранялась ремиссия заболевания. По окончании консолидирующего лечения пациенту показано проведение поддерживающей терапии.

Таким образом, на протяжении наблюдения у пациента была зафиксирована субклиническая кардиоваскулярная токсичность легкой степени без выявления жалоб и клинических признаков со стороны сердечно-сосудистой системы.

Дальнейшее лечение и наблюдение будут проводиться совместно врачом-гематологом и врачом-кардиологом.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

С каждым годом в мире диагностируется все большее количество злокачественных новообразований [117]. Однако отмечается и рост выживаемости пациентов, что связано с широкой доступностью ранней диагностики и внедрением в клиническую практику новых лекарственных средств и методов лечения [117]. Тем не менее, увеличение продолжительности жизни пациентов влечет за собой возникновение проблемы отдаленных последствий противоопухолевого лечения, наиболее распространенными из которых являются заболевания сердечно-сосудистой системы, влияющие как на качество, так и продолжительность жизни больных после терапии злокачественного новообразования. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевого лечения занимают лидирующие позиции среди неонкологических причин заболеваемости и смертности пациентов [130, 188].

Данная тенденция особенно отчетливо наблюдается среди пациентов с острыми миелоидными лейкозами. Стандартом химиотерапевтического лечения данной нозологии является применение антрациклиновых препаратов, обладающих кардиотоксическим действием, проявляющимся как в ранние сроки, так и спустя месяцы и годы после окончания терапии [35, 170]. В связи с этим ранняя диагностика антрациклин-индуцированных сердечно-сосудистых осложнений химиотерапевтического лечения является актуальной клинической проблемой. Кроме того, в основе патогенеза кардиотоксического действия антрациклиновых препаратов лежит эндотелиальная дисфункция, наблюдающаяся на ранних стадиях развития сердечно-сосудистой патологии, что приводит к необходимости проведения оценки и своевременного выявления эндотелиальной дисфункции [4]. Целью данного исследования являлся поиск наиболее значимых клинических, лабораторных и инструментальных критериев кардиоваскулярной токсичности, позволяющих оптимизировать раннее выявление нарушения функции эндотелия и сократительной способности миокарда левого желудочка у больных острым миелобластным лейкозом в процессе химиотерапевтического лечения.

В исследование было включено 110 пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом, которым показано проведение химиотерапевтического лечения антрациклин-содержащими схемами терапии. Намечены 3 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. Всем пациентам проводилось исследование структурно-функциональных изменений миокарда с помощью трансторакальной ЭхоКГс применением методики «Speckle tracking», анализ уровней кардиоферментов (тропонин Т, NT-proBNP), а также оценка функции эндотелия с помощью лазерной доплеровской флуометрии в покое и с помощью функциональных проб (дыхательной, окклюзионной) и исследования уровней эндотелиальных биомаркеров (эндотелин-1, асимметричный диметиларгинин). До начала лечения у пациентов была проведена оценка риска развития кардиоваскулярной токсичности, как в соответствии со шкалой, приведенной в «Согласованном мнении российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению кардиоваскулярной токсичности», так и согласно шкале HF-A-ICOS, разработанной ассоциацией по борьбе с сердечной недостаточностью и Международным кардиоонкологическим обществом, представленной в рекомендациях европейского общества кардиологов по кардиоонкологии [25, 35]. Согласно российским рекомендациям пациенты, получающие лечение антрациклиновыми препаратами, не имеющие сопутствующих факторов риска, относятся к группе промежуточного риска. К группе высокого риска больные относятся при наличии 1-2 дополнительных критериев: возраст более 65 лет, женский пол, наличие сердечно-сосудистого заболевания (ИБС, ХСН, АГ), сахарного диабета, предшествующая или сочетанная лучевая терапия на грудную клетку, терапия антрациклиновыми препаратами в анамнезе. В соответствии с российскими рекомендациями пациентам группы высокого риска была назначена кардиопротективная терапия.

Распределение пациентов на группы проводилось ретроспективно на основании значений относительного снижения глобальной продольной

деформации левого желудочка. Исследуемую группу (группа А) составили пациенты с диагностированным относительным снижением GLS более 15% на втором или третьем визите, в группу сравнения (группа В) вошли пациенты, относительное снижение параметра GLS у которых составило менее 15% на всех этапах наблюдения.

В качестве индукционной полихимиотерапии у пациентов применялась схема «7+3» с даунорубицином, консолидирующее лечение проводилось по схеме «7+3» с идарубицином. Дозировки препаратов приведены в таблице 2. Редукция дозы препаратов у пациентов с кардиоваскулярной токсичностью не проводилась в связи с риском рецидивирования острого миелоидного лейкоза. В ходе исследования сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения были диагностированы у 28 пациентов, что согласуется с данными литературы[84, 170, 187]. При этом согласно статистическому анализу дозировка применяемых антрациклиновых препаратов и проводимая кардиопротективная терапия не оказали статистически значимого влияния на развитие кардиоваскулярной токсичности.

У пациентов исследуемой группы в ходе исследования были зафиксированы артериальная гипертензия, нарушения ритма, сосудистая токсичность, а также симптомная и бессимптомная сердечная дисфункция, связанная с противоопухолевой терапией, наблюдающаяся самостоятельно либо в сочетании с вышеперечисленными клиническими формами. Наиболее частыми вариантами сердечно-сосудистой токсичности среди пациентов группы А как на втором, так и на третьем визитах были субклиническая сердечная дисфункция, связанная с противоопухолевой терапией (V2 – 39%, V3 – 47,6%) и сочетание симптомной сердечной дисфункции с прочими клиническими формами – смешанный фенотип (V2 – 39,3%, V3 – 33,3%). Данные изменения подчеркивают важность обнаружения бессимптомных сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевого лечения для интенсификации кардиопротективного лечения и проведения активного мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы.

Патологическое действие антрациклиновых препаратов на обмен холестерина продемонстрировано в ряде клинических исследований [76, 77]. Увеличение уровня данного параметра оказывает негативное действие на развитие и прогрессирование как эндотелиальной дисфункции, так и атеросклероза, являющегося одним из пусковых механизмов в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы [31]. Статистический анализ данных лабораторных исследований показал достоверный рост уровня общего холестерина в исследуемой группе на 29% в ходе наблюдения ($p=0,015$, $p_{v1-v3}=0,013$).

Согласно данным литературы увеличение концентрации лактатдегидрогеназы и мочевой кислоты ассоциировано с угрозой развития синдрома опухолевого лизиса, в то время как снижение уровня данных показателей связано с достижением ремиссии ОМЛ и является фактором прогноза выживаемости пациентов [3, 62, 86, 89]. Снижение уровня ЛДГ наблюдалось в обеих группах: в исследуемой группе на 31% к третьему визиту ($p=0,023$, $p_{v1-v3}=0,026$), в группе сравнения на 43,4% и 41,7% на втором и третьем визитах соответственно ($p<0,001$, $p_{v1-v2}<0,001$, $p_{v1-v3}<0,001$), что может свидетельствовать о достижении ремиссии острого миелоидного лейкоза среди пациентов. Аналогичная тенденция отмечалась и при анализе концентрации мочевой кислоты в обеих группах (в группе А $p=0,044$, $p_{v1-v3}=0,041$, в группе В $p=0,001$, $p_{v1-v2}=0,002$, $p_{v1-v3}=0,007$).

Являясь маркером воспаления, фибриноген, тем не менее, играет важную роль в развитии и прогрессировании эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, влияя на прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и ОНМК [185]. В настоящем исследовании в исследуемой группе пациентов уровень фибриногена был статистически значимо выше как после 2 курсов индукционной терапии на 17,6% ($p=0,032$), так и после 2 курсов консолидирующей терапии на 10,1% ($p=0,043$), что может являться признаком как активного системного воспалительного процесса, так и нарушения функции эндотелия и формирования кардиальной патологии.

Определение уровня Т-тропонина играет важную роль в диагностике кардиоваскулярной токсичности. В ряде клинических исследований подтверждено прогностическое значение увеличения концентрации Т-тропонина после применения кардиотоксичных препаратов для развития систолической дисфункции миокарда в дальнейшем, что позволяет выявить группу пациентов, которым показан более тщательный эхокардиографический мониторинг [7, 197]. Так, в исследовании Демиссей Б. 2020 года [75], было показано, что значения Т-тропонина более 14 нг/мл ассоциировано с двукратным увеличением риска развития сердечной дисфункцией, связанной с терапией антрациклинами. В проведенном нами исследовании уровень Т-тропонина среди пациентов группы А был статистически значимо выше на втором ($p < 0,001$) и третьем визитах ($p < 0,001$) 93,5% и 194,2% соответственно относительно группы сравнения. При этом рост показателя отмечался в обеих группах (в группе А на 235,8% на третьем визите, $p < 0,001$, $p_{v1-v3} < 0,001$, $p_{v2-v3} = 0,006$, в группе В на втором визите на 2,2%, на третьем визите на 6,1%, $p = 0,002$, $p_{v1-v2} = 0,004$, $p_{v1-v3} = 0,01$). Тем не менее, медиана показателя у пациентов без верифицированной КВТ оставалась в пределах нормальных значений, в то время как медиана уровня Т-тропонина в группе пациентов с сердечно-сосудистой токсичностью была выше 99-го перцентиля верхней границы нормы как после 2 курсов индукционного лечения, так и после 2 курсов консолидации ремиссии.

Значение определения уровня Т-тропонина в диагностике кардиоваскулярной токсичности подтверждается с помощью статистического анализа корреляционных взаимосвязей. Нами были выявлены отрицательные взаимосвязи концентрации Т-тропонина с уровнем фракции выброса левого желудочка умеренной тесноты ($r = -0,476$, $p = 0,011$) и с параметрами абсолютного ($r = -0,642$, $p < 0,001$) и относительного ($r = -0,576$, $p = 0,001$) снижения глобальной продольной деформации левого желудочка заметной тесноты. Кроме того, уровень Т-тропонина положительно коррелировал с конечно-систолическим ($r = 0,507$, $p = 0,006$) и конечно-диастолическим ($r = 0,391$, $p = 0,04$) объемами ЛЖ. Концентрация Т-тропонина положительно коррелировала с параметрами

диастолической функции – индексом объема левого предсердия ($r=0,449$, $p=0,017$) и скорости трикуспидальной регургитации ($r=0,503$, $p=0,006$). После 2 курсов консолидирующего лечения также выявлялась положительная взаимосвязь уровня Т-тропонина с параметрами КДО ($r=0,483$, $p=0,027$) и КСО ($r=0,492$, $p=0,023$) и отрицательные взаимосвязи с уровнем фракции выброса левого желудочка ($r=-0,642$, $p=0,002$) и абсолютного значения GLS ЛЖ ($r=-0,490$, $p=0,024$). Таким образом, Т-тропонин является значимым маркером кардиоваскулярной токсичности, его увеличение отмечается уже после 2 курсов индукционного лечения и сохраняется при последующем наблюдении.

На втором визите был выявлен ряд статистически значимых отрицательных корреляционных взаимосвязей уровня Т-тропонина с параметрами лазерной доплеровской флуометрии: показателем микроциркуляции ($r=-0,695$, $p<0,001$), коэффициентом вариации кровотока ($r=-0,577$, $p=0,001$), амплитудами эндотелиальных ($r=-0,51$, $p=0,006$) и миогенных ($r=-0,647$, $p<0,001$) вазомоций, колебаний кровотока, связанных с сердечными ритмами ($r=-0,702$, $p<0,001$), результатами дыхательной ($r=-0,54$, $p=0,003$) и окклюзионной ($r=-0,65$, $p<0,001$) проб. Однако на третьем визите концентрация Т-тропонина отрицательно коррелировала лишь с результатами функциональных проб (ИДП, $r=-0,532$, $p=0,013$; РКК, $r=-0,654$, $p=0,008$). Взаимосвязи на втором визите вероятно объясняются большой частотой выявляемых тяжелых случаев симптомной кардиоваскулярной токсичности, что подтверждается наличием сильной корреляционной зависимости между уровнем Т-тропонином и амплитудой вазомоций, связанных с сердечными ритмами. На третьем же визите статистически значимыми были лишь корреляции с результатами функциональных проб, что, вероятно, связано с нарушением адаптационных резервов микрокровоотока.

В качестве маркера кардиоваскулярной токсичности широко используется исследование уровня натрийуретических пептидов. Так, согласно исследованию Химено 2011 года [145] увеличение уровня NT-proBNP более 900 пг/мл ассоциировано с риском внезапной сердечной смерти у пациентов, получавших

терапию доксорубицином. В исследовании 2023 года [159] относительное увеличение NT-proBNP более 125 пг/мл от исходного уровня после лечения антрациклиновыми препаратами коррелировало в дальнейшем с развитием кардиоваскулярной токсичности, определявшейся как снижение ФВЛЖ более 10% ниже пороговых значений. Однако чувствительность метода ограничено возможным ростом значений данного параметра вследствие различных факторов, не связанных непосредственно с химиотерапевтическим лечением (возраст, клапанные пороки, фибрилляция предсердий, почечная недостаточность, сепсис) [111, 146]. Также злокачественные клетки способны продуцировать вазоактивные пептиды, такие как натрийуретический пептид, что вызывает увеличение его концентрации в крови, не связанное с кардиальной патологией [123]. В данном исследовании отмечалось увеличение концентрации NT-proBNP в исследуемой группе как после 2 курсов индукционной химиотерапии ($p < 0,001$), так и 2 курсов консолидирующей химиотерапии ($p < 0,001$) на 160,1% и 300,5% соответственно по сравнению с пациентами без кардиоваскулярной токсичности. В группе сравнения отмечался рост концентрации показателя к третьему визиту на 14,2% ($p = 0,029$, $p_{v1-v3} = 0,029$), однако медиана его уровня находилась в пределах референсных значений. Увеличение концентрации NT-proBNP в исследуемой группе наблюдалось как на втором, так и на третьем визите на 150% и 310,2% соответственно ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} < 0,001$, $p_{v1-v3} = 0,006$, $p_{v2-v3} = 0,026$) и превышало референсные показатели.

Корреляционный анализ выявил статистически значимую положительную корреляционную взаимосвязь между уровнем N-концевого натрийуретического пептида и конечно-систолическим ($r = 0,656$, $p < 0,001$) и конечно-диастолическим ($r = 0,651$, $p = 0,001$) объемами левого желудочка, что объясняется высвобождением NT-proBNP в кровоток в ответ на перегрузку объемом [71]. Взаимосвязь заметной тесноты между уровнем NT-proBNP и параметрами абсолютного ($r = -0,540$, $p = 0,006$) и относительного ($r = -0,625$, $p = 0,001$) снижения GLS левого желудочка была выявлена после 2 курсов индукционного химиотерапевтического лечения. Однако корреляционных взаимосвязей между уровнем NT-proBNP и

эхокардиографическими параметрами на 3 визите выявлено не было, из чего можно сделать вывод о том, что необходимы дальнейшие исследования для определения прогностической значимости оценки уровня NT-proBNP в диагностике КВТ у пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение.

Уровень NT-proBNP отрицательно коррелировал с результатами функциональных проб по данным лазерной доплеровской флуометрии как после 2 курсов индукционного лечения, так и после 2 курсов консолидирующей полихимиотерапии. Таким образом, уровень NT-proBNP вероятно связан с нарушением вазореактивности и адаптационных резервов микрокровотока.

Электрокардиография является важным скрининговым инструментом, позволяющим выявить кардиальную патологию у пациентов, получавших терапию потенциально кардитоксичными препаратами. Согласно литературным данным электрокардиографические изменения у пациентов, получавших терапию антрациклиновыми препаратами, могут проявляться нарушениями ритма и проводимости [21, 24]. Одним из наиболее значимых ЭКГ-изменений является удлинение комплекса QT, ассоциированного с задержкой реполяризации миокарда, что может привести к развитию жизнеугрожающих нарушений ритма [21]. Так, в исследовании Карпуть и др. 2024 года [21] было показано удлинение интервалов PQи QT у пациентов с кардиоваскулярной токсичностью, развившейся вследствие применения антрациклиновых препаратов. Данные электрокардиографического обследования больных обеих групп, полученные в процессе исследования, отражены в таблице 7. Так, среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью отмечалось увеличение продолжительности интервала PQна втором визите на 10,7% и на третьем визите на 9,4% ($p<0,001$, $p_{v1-v2}<0,001$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}<0,001$). При этом значения данного параметра были статистически значимо выше на 14,2%, чем в группе сравнения после 2 курсов консолидирующей терапии($p=0,02$), тем не менее медиана показателя не превышала верхних допустимых границ (200 мсек). Продолжительность комплекса QRS также была статистически значимо выше в исследуемой группе в

процессе наблюдения на втором визите на 19,9%, на третьем визите на 19% (уровень значимости для визитов 2 и 3 составлял $<0,001$), но при этом медиана уровня показателя находилась в пределах нормальных значений (не более 100 мсек). Прогрессивное увеличение продолжительности комплекса QRS на протяжении исследования наблюдалось как в исследуемой группе после 2 курсов индукционного лечения на 9,4%, так и после 2 курсов консолидирующей химиотерапии на 9,9% ($p<0,001$, $p_{v1-v2}<0,001$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}<0,001$), так и в группе сравнения на 3,7% и 2,5% на втором и третьем визитах соответственно ($p<0,001$, $p_{v1-v2}=0,033$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}=0,031$). Продолжительность интервала QT среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью также была выше до начала лечения на 4,7% ($p=0,005$) и в процессе терапии на втором визите и третьем визитах на 8,2% и 11,1% соответственно ($p_{v2}<0,001$, $p_{v3}<0,001$). Тенденция к прогрессивному увеличению данного параметра отмечалась на протяжении всего наблюдения ($p<0,001$, $p_{v1-v2}<0,001$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}<0,001$) на втором визите на 2,6%, на третьем визите на 3,6%. Тем не менее значений, превышающих пороговое (450 мсек), в исследуемой группе зафиксировано не было. Также на старте терапии ($p=0,026$) и в ходе наблюдения среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью наблюдалось статистически значимое увеличение уровня ЧСС (8,3%, $p_{v2}=0,001$, 7,6%, $p_{v3}=0,034$). Таким образом, выявленные изменения согласуются с литературными данными [21, 24] и свидетельствуют о развитии нарушения проводимости и реполяризации миокарда у пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих терапию антрациклиновыми препаратами.

Трансторакальная эхокардиография является общепризнанным стандартом диагностики сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии, позволяющим выявить структурные и функциональные изменения в миокарде [26, 106]. Однако недостатком метода является вариабельность показателей, зависящая от методов, применяемых для измерения параметров, и специалиста, проводящего исследование [169]. Кроме того, возможность применения эхокардиографии в диагностике субклинической кардиоваскулярной токсичности ограничена, так как значимые изменений показателей зачастую проявляются на

поздних стадиях развития сердечно-сосудистой патологии при истощении функциональных резервов миокарда [69, 118]. В проведенном нами исследовании уровень фракции выброса ЛЖ был статистически значимо ниже в исследуемой группе как после 2 курсов индукционной химиотерапии на 5,1% ($p < 0,001$), так и после 2 курсов консолидирующей терапии на 11,9% ($p < 0,001$) относительно групп сравнения. Однако, медиана показателя на 2 визите находилась в пределах нормальных значений. Кроме того, при сравнении внутри группы статистически значимое увеличение на 14,1% наблюдалось лишь после 2 курсов консолидирующего лечения ($p_{v1-v3} < 0,001$, $p_{v2-v3} = 0,004$).

В связи с недостаточностью трансторакальной эхокардиографии для диагностики субклинической сердечно-сосудистой токсичности, рациональным является дополнение данного исследования методикой speckle-tracking, позволяющей оценить глобальную продольную деформацию левого желудочка – показателя, отражающего раннее изменение в миокарде, зачастую опережающее изменение фракции выброса левого желудочка [203]. Так, в ряде клинических исследований было показано, что применение терапии антрациклиновыми препаратами не приводит к снижению фракции выброса левого желудочка, однако сопровождается значительным снижением глобальной продольной деформации левого желудочка [49, 196]. Согласно проведенному нами исследованию значения GLS были статистически значимо ниже в исследуемой группе после 2 курсов индукционного лечения на 25,8% ($p < 0,001$) и 2 курсов консолидирующей терапии на 25,4% ($p < 0,001$). При этом снижение данного параметра на протяжении исследования наблюдалось в обеих группах наблюдения: исследуемой на втором визите и третьем визите на 27,7% и 27% соответственно ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} < 0,001$, $p_{v1-v3} < 0,001$) и группе сравнения ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} < 0,001$, $p_{v1-v3} < 0,001$) на 1,5% на третьем визите и на 1% на третьем визите ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} < 0,001$, $p_{v1-v3} < 0,001$). Однако медиана значения GLS ЛЖ среди пациентов без кардиоваскулярной токсичности находилась в пределах нормальных значений. Таким образом, снижение глобальной продольной деформации выявляется у пациентов раньше снижения ФВЛЖ и позволяет

выделить когорту пациентов с субклинической кардиоваскулярной токсичностью[203].

Данные о динамике размеров и объема левого желудочка после воздействия антрациклиновых препаратов в литературе варьируют от небольшого изменения параметров [97] до значимого увеличения [70]. Среди пациентов исследуемой группы отмечалось увеличение показателей, отражающих размер и объем ЛЖ в конце диастолы (КДР, КДО, КДО/BSA), на втором (КДР, 18,7%, $p=0,016$) и на третьем визитах (КДР, 8,5%, $p=0,03$; КДО, 16,7%, $p=0,026$; КДО/BSA, 18%, $p=0,024$) относительно показателей пациентов группы сравнения, при этом медиана уровня КДО после 2 курсов консолидирующего лечения превышала нормальные значения. Показатели размера и объема ЛЖ в конце систолы (КСР, КСО, КСО/BSA) также были статистически значимо выше у пациентов с кардиоваскулярной токсичностью на втором (КСР, 7,8%, $p=0,003$; КСО, 36%, $p<0,001$; КДО/BSA, 10,7%, $p=0,001$) и третьем (КСР, 8,2%, $p=0,024$; КСО, 31,8% $p=0,008$; КДО/BSA, 17,7%, $p=0,009$) визитах. Прогрессивный рост уровня данных параметров отмечался внутри группы на протяжении исследования (КСР, $p=0,001$, $p_{v1-v2}=0,005$, $p_{v1-v3}=0,003$; КСО, $p=0,002$, $p_{v1-v2}=0,05$, $p_{v1-v3}=0,002$; КСО/BSA, $p=0,007$, $p_{v1-v3}=0,006$). Увеличение параметров КСР и КСО наблюдалось на втором визите на 15% и 39,15 соответственно, на третьем визите на 10% и 33,3% соответственно. Увеличение параметра КСО/BSA на 21,7% выявлялось к третьему визиту ($p=0,007$, $p_{v1-v3}=0,006$). Медианы показателей не превышали верхних границ нормальных значений. Параметр ИММ ЛЖ у пациентов исследуемой группы также демонстрировал увеличение на 3,2% после 2 курсов консолидирующего лечения ($p=0,013$, $p_{v1-v3}=0,01$), однако статистически значимо не отличался от группы сравнения.

Диастолическая дисфункция согласно данным литературы ассоциирована с развитием сердечной недостаточности и смертности пациентов от сердечно-сосудистых заболеваний [66, 124]. Оценка диастолической дисфункции, развивающейся вследствие применения антрациклиновых препаратов, проводилась во многих клинических исследованиях. Так, в крупном

исследовании 2020 года [80], в котором приняли участие 362 пациентки с раком молочной железы, проходившие адъювантную терапию доксорубицином, трастузумабом или доксорубицином с последующим применением трастузумаба, было показано, что лечение пациентов доксорубицином $\pm$ трастузумабом приводило к снижению соотношения E/A и латеральной и септальной скоростей e' . Согласно данному исследованию, нарушение или ухудшение диастолической функции после терапии предшествовало снижению фракции выброса и GLS левого желудочка в дальнейшем. Увеличение давления наполнения (соотношение $E/e' > 14$) наблюдалось лишь в редких случаях, что соответствовало диастолической дисфункции I степени [30], и не коррелировало с последующим снижением ФВЛЖ. Подобные эхокардиографические изменения (снижение E/A, e' септального и латерального сегментов митрального кольца, увеличение соотношения E/e') подтверждались в различных клинических исследованиях [92, 193].

В проведенном нами исследовании значение параметра E среди пациентов исследуемой группы было статистически значимо ниже на 13% после 2 курсов индукции ремиссии ($p=0,044$) и на 20,6% после 2 курсов консолидации ремиссии ($p=0,003$), при этом изменение показателя в группе наблюдалось на втором и третьем визитах на 13% и 24,7% соответственно ($p=0,002$, $p_{v1-v2}=0,017$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}<0,001$). Прогрессивное снижение параметра A фиксировалось среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью в ходе исследования (V2 17,7%, V3 23,5%; $p<0,001$, $p_{v1-v2}=0,016$, $p_{v1-v3}<0,001$) и в группе сравнения после 2 курсов консолидирующего лечения (14,6%, $p<0,001$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}=0,024$). Тем не менее, показатель статистически значимо не отличался между исследуемыми группами. Наиболее значимым маркером диастолической дисфункции является соотношение параметров E/A. Среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью статистически значимое снижение при повизитном сравнении отмечалось после 2 курсов консолидирующей терапии на 11,1% ($p=0,005$, $p_{v1-v3}=0,01$, $p_{v2-v3}=0,05$), значение E/A на 3 визите было ниже относительно группы

сравнения на 7% ($p=0,013$). Данные изменения свидетельствует о развитии диастолической дисфункции и согласуются с данными литературы [80].

Ряд дополнительных показателей, отражающих диастолическую дисфункцию миокарда, также изменялся на протяжении наблюдения. Так снижение параметра e' латеральный на 18,2% наблюдалось в исследуемой группе на протяжении наблюдения ($p<0,001$, $p_{v1-v2}<0,001$, $p_{v1-v3}<0,001$), в группе сравнения после 2 курсов консолидации ремиссии на 9,1% ($p<0,001$, $p_{v1-v3}<0,001$). Уровень показателя был статистически значимо ниже среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью как на втором (18,2%, $p=0,025$), так и на третьем (10%, $p=0,028$) визитах. Прогрессивное снижение параметра e' септальный также выявлялось в ходе исследования в исследуемой группе на 22,2% ($p<0,001$, $p_{v1-v2}=0,006$, $p_{v1-v3}=0,002$) и группе сравнения ($p<0,001$, $p_{v1-v2}=0,032$, $p_{v1-v3}<0,001$), при этом показатель был статистически значимо ниже у пациентов с кардиоваскулярной токсичностью после 2 курсов индукционной химиотерапии ($p=0,007$). Соотношение E/e' септальный снижалось на 17,9% в исследуемой группе после 2 курсов консолидирующей терапии ($p=0,018$, $p_{v1-v3}=0,016$). Выявленные изменения аналогичны данным мировой литературы [47] и подтверждают развитие диастолической дисфункции у пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих терапию антрациклиновыми препаратами.

Снижение сократительной способности миокарда левого желудочка, может привести к увеличению конечно-диастолического объема левого желудочка, что ассоциировано с повышением конечно-диастолического давления в левом желудочке и, в конечном итоге, к повышению давления при наполнении левого желудочка, т.е. диастолической дисфункции [195]. В свою очередь нарушение диастолической функции левого желудочка приводит к увеличению объемной нагрузки и структурному ремоделированию левого предсердия. Согласно данным литературы данные, изменения размера и объема ЛП являются общепризнанным фактором риска развития фибрилляции предсердий [109]. В ряде отечественных и зарубежных исследований показано увеличение размеров и объема левого предсердия у пациентов, получающих терапию антрациклиновыми препаратами

[6, 195]. Согласно проведенному нами анализу в исследуемой группе объем левого предсердия по сравнению с группой сравнения был выше на втором ($p=0,002$) и третьем ($p=0,003$) визитах на 30,6 и 27,2% соответственно. Значимое увеличение данного параметра на 18,9% среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью отмечалось после 2 курсов консолидирующего лечения ($p=0,009$, $p_{v1-v3}=0,006$). Увеличение индекса объема левого предсердия на 18% также отмечалось в исследуемой группе на третьем визите ($p=0,009$, $p_{v1-v3}=0,006$). Статистически значимая разница в значениях ИОЛП между группами отмечалась после 2 курсов индукции ремиссии (24,1%, $p=0,003$) и 2 курсов консолидации ремиссии (28,6%, $p=0,002$).

Диагностика КВТ в основном основана на выявлении систолической дисфункции левого желудочка, однако правый желудочек также может подвержен кардиотоксическому действию противоопухолевого лечения, вследствие его более тонкой структуры с меньшим количеством миофибрилл [172]. Согласно литературным данным ремоделирование правого желудочка происходит одновременно с ремоделированием левого желудочка, а механика деформации ЛЖ и ПЖ имеет схожие временные закономерности и степень нарушения во время химиотерапии [132]. В проведенном нами исследовании базальный и средний диаметры правого желудочка были статистически значимо больше в исследуемой группе после 2 курсов индукционного лечения (6,1%, $p=0,031$ и 12,7%, $p=0,003$ соответственно) и 2 курсов консолидирующей терапии (7,5%, $p=0,008$ и 13,2%, $p=0,004$ соответственно). Скорость трикуспидальной регургитации в клинической практике наиболее часто используется для диагностики легочной гипертензии [11]. Данные о воздействии антрациклиновых препаратов на скорость трикуспидальной регургитации варьируют от снижения данного параметра [36, 54] до отсутствия изменений [88]. При этом повышение систолического давления в легочной артерии является общепризнанным проявлением кардиоваскулярной токсичности противоопухолевого лечения [9]. Уровень трикуспидальной регургитации в проведенном нами исследовании среди пациентов исследуемой группы значения был статистически значимо выше на 10,7% после 2 курсов консолидирующей

терапии ($p=0,008$). При этом рост уровня данного параметра на 8% при сравнении внутри группы фиксировался также на 3 визите ($p=0,007$, $p_{v1-v3}=0,013$, $p_{v2-v3}=0,041$), аналогичные изменения наблюдались также в группе сравнения (0,8%, $p=0,018$, $p_{v1-v3}=0,032$). Уровень систолического давления в легочной артерии среди пациентов с сердечно-сосудистой токсичностью также превышал значения группы сравнения на 14,8% на 3 визите ($p=0,011$). Показатель систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана TAPSE является одним из маркеров систолической функции правого желудочка. Его снижение в процессе терапии антрациклиновыми препаратами продемонстрировано в ряде клинических исследований [36, 55]. Среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью был статистически значимо меньше на 14,9% на втором визите ($p=0,004$), при этом прогрессивное снижение показателя после 2 курсов консолидирующего лечения наблюдалось как внутри исследуемой группы ($p<0,001$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}=0,003$), так и в группе сравнения ($p<0,001$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}=0,028$) на 14,9% и 4,4% соответственно.

Одним из наиболее изученных биомаркеров функции эндотелия является эндотелин-1, экспрессируемый эндотелиоцитами, основной эффект которого заключается в поддержании артериального давления и регулировании клубочковой фильтрации [60]. Увеличение уровня эндотелина-1 ассоциировано с развитием и прогрессированием артериальной, почечной и легочной гипертензии. Повышение концентрации эндотелина-1 у пациентов, получавших терапию антрациклиновыми препаратами, ассоциировано со снижением ФВЛЖ в дальнейшем и является дозозависимым [201]. В исследуемых группах наблюдался рост уровня эндотелина-1 среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью на протяжении наблюдения ($p<0,001$, $p_{v1-v2}=0,017$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}=0,004$) и после 2 курсов консолидирующего лечения превышал значения группы сравнения ($p=0,002$). Однако увеличение концентрации эндотелина-1 наблюдалось также и среди пациентов группы В ($p<0,001$, $p_{v1-v2}=0,001$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}=0,009$). Подобная тенденция свидетельствует о эндотелиотоксичном действии антрациклиновых препаратов и развивающейся эндотелиальной дисфункции у

пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение.

Уровень эндотелина-1 отрицательно коррелировал на втором визите как с показателем микроциркуляции ($r=-0,522$, $p=0,009$), так и с коэффициентом корреляции кровотока ($r=-0,518$, $p=0,01$), что подчеркивает его вклад в развитие ЭД. Также параметр ЭТ-1 отрицательно коррелировал с амплитудой вазомоций, ассоциированных с функцией эндотелия ($V2$, $r=-0,5$, $p=0,013$; $V3$, $r=-0,491$, $p=0,024$), таким образом увеличение концентрации эндотелина-1 нарушает вклад эндотелия в регуляцию работы микроциркуляторного русла. Кроме того, повышение концентрации ЭТ-1 было статистически значимо ассоциировано с нарушением вазореактивности при проведении функциональных проб после 2 курсов индукционного лечения (ИДП, $r=-0,456$, $p=0,025$; РКК, $r=-0,41$, $p=0,047$).

Согласно литературным данным, главным показателем эндотелиальной дисфункции является нарушение выработки оксида азота эндотелиоцитами [5, 200], в связи с чем исследование уровней продуктов метаболизма NO может быть вспомогательным методом в оценке функции эндотелия. Одним из них является асимметричный диметиларгинин, ингибирующий эндотелиальную синтазу оксида азота, экспрессия которого увеличивается в условиях оксидативного стресса, наблюдающегося у пациентов, получающих терапию антрациклиновыми препаратами [103, 129]. Увеличение уровня АДМА является признаком дисфункции эндотелия и ассоциировано с развитием сердечно-сосудистых патологий, таких как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца [20, 59]. В исследовании 2017 года [207] повышение концентрации асимметричного диметиларгинина фиксировалось через 1 месяц после терапии антрациклиновыми препаратами и коррелировало со степенью тяжести кардиоваскулярной токсичности. Согласно нашему исследованию, увеличение уровня АДМА отмечалось у пациентов как исследуемой группы ($p<0,001$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}=0,011$), так и группы сравнения ($p<0,001$, $p_{v1-v2}=0,009$, $p_{v1-v3}<0,001$) на протяжении наблюдения. Однако среди больных с кардиоваскулярной токсичностью значения АДМА были статистически значимо выше после 2 курсов

консолидирующей полихимиотерапии ($p=0,01$). Данные изменения подтверждают развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов, получающих терапию антрациклиновыми препаратами.

Уровень асимметричного диметиларгинина демонстрировал умеренной тесноты отрицательную корреляционную взаимосвязь с показателем микроциркуляции на втором ($r=-0,467$, $p=0,021$) визите у пациентов с кардиоваскулярной токсичностью, что подтверждает его значимость в оценке эндотелиальной дисфункции. Это подтверждается наличием отрицательной корреляционной взаимосвязи с амплитудой эндотелиальных вазомоций как после 2 курсов консолидирующей полихимиотерапии ($r=-0,48$, $p=0,018$), так и после 2 курсов консолидирующего лечения ($r=-0,54$, $p=0,011$). Результаты функциональных проб, демонстрирующие реактивность микрокровотока, также отрицательно коррелировали с уровнем АДМА (ИДП (V2), $r=-0,485$, $p=0,016$; ИДП (V3), $r=-0,497$, $p=0,022$, РКК (V3), $r=-0,416$ $p=0,047$).

Лазерная доплеровская флуометрия представляет собой неинвазивный метод оценки функции эндотелия и позволяет оценить состояние микроциркуляторного русла, вклад в его регуляцию различных механизмов, не только в покое, но и с помощью различных функциональных проб [13, 14]. Согласно проведенному исследованию с группе пациентов с кардиоваскулярной токсичностью отмечалось статистически значимое снижение показателя микроциркуляции по сравнению с группой сравнения как после 2 курсов индукционной терапии ($p<0,001$), так и спустя 2 курса консолидации ремиссии ($p<0,001$). На протяжении наблюдения в исследуемой группе наблюдалось прогрессивное снижение данного показателя ($p<0,001$, $p_{v1-v2}=0,01$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}=0,002$). Схожая тенденция наблюдалась в группе сравнения ($p=0,003$, $p_{v1-v2}=0,007$, $p_{v1-v3}=0,016$), однако медиана показателя находилась в пределах референсных значений. Исследование корреляции показателя микроциркуляции выявило большее число взаимосвязей после двух курсов индукционного лечения и вероятно было ассоциировано с более тяжелыми проявлениями кардиоваскулярной токсичности. Положительные корреляционные

взаимосвязи были выявлены с ФВЛЖ ($r=0,601$, $p=0,001$), абсолютным значением GLSLЖ ($r=0,588$, $p=0,001$) и параметром диастолической дисфункции E ($r=0,519$, $p=0,005$). Отрицательная корреляция обнаруживалась с параметрами относительного снижения глобальной продольной деформации левого желудочка ($r=-0,433$, $p=0,021$), КСО ЛЖ ($r=-0,391$, $p=0,04$), индексом объема левого предсердия ($r=-0,591$, $p=0,001$) и систолическим давлением в легочной артерии ($r=-0,625$, $p<0,001$).

В исследуемой группе отмечалось снижение коэффициента вариации микрокровотока в ходе наблюдения относительно группы сравнения ($p_{v2}<0,001$, $p_{v3}<0,001$). Прогрессивное снижение показателя при этом отмечалось как среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью ($p<0,001$, $p_{v1-v2}=0,05$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}=0,003$), так в группе пациентов без нее ($p=0,017$, $p_{v2-v3}=0,016$). Снижение показателя микроциркуляции и коэффициента вариации кровотока свидетельствуют о развивающейся эндотелиальной дисфункции у пациентов, получающих терапию антрациклиновыми препаратами, а также о нарушении активности микрокровотока. Корреляционные взаимосвязи коэффициента вариации кровотока аналогично показателю микроциркуляции также наблюдались наиболее часто после двух курсов индукционного лечения. Параметр Kv положительно коррелировал уровнем ФВЛЖ ($r=-0,607$, $p=0,001$), абсолютным значением GLSLЖ ($r=0,501$, $p=0,007$), показателем диастолической дисфункции E ($r=0,416$, $p=0,028$) и отрицательно коррелировал с относительным снижением GLС левого желудочка ($r=-0,395$, $p=0,037$), конечно-систолическим объемом левого желудочка ($r=-0,432$, $p=0,022$), индексом объема левого предсердия ($r=-0,502$, $p=0,006$) и систолическим давлением в легочной артерии ($r=-0,692$, $p<0,001$).

Оценка амплитуды колебаний кровотока показывает вклад различных механизмов в регуляцию функционирования микроциркуляторного русла [13, 14]. Изменением, выявленным в группе пациентов с кардиоваскулярной токсичностью, являлось снижение амплитуд вазомоций, связанных с сердечными ритмами в процессе наблюдения ($p<0,001$, $p_{v1-v3}<0,001$), при этом значения были

статистически значимо ниже показателей группы сравнения как после 2 курсов индукционной терапии ($p_{v2}<0,001$), так и спустя 2 курса консолидирующего лечения ($p_{v3}<0,001$). Также среди пациентов исследуемой группы отмечалось прогрессивное снижение показателя амплитуд колебания кровотока, связанных с функцией эндотелия ($p<0,001$, $p_{v1-v2}=0,041$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}=0,021$), при этом уровень данного параметра был статистически значимо ниже относительно группы сравнения ($p_{v2}<0,001$, $p_{v3}<0,001$). Среди пациентов без кардиоваскулярной токсичности также наблюдалось снижение показателя Аэ ($p<0,001$, $p_{v1-v2}=0,01$, $p_{v1-v3}<0,001$, $p_{v2-v3}<0,001$), однако его медиана оставалась в пределах нормальных значений. Кроме того, в группе сравнения отмечалось увеличение параметра амплитуда колебаний кровотока, связанных с миогенной регуляцией ($p=0,001$, $p_{v1-v3}=0,001$, $p_{v2-v3}=0,024$), при этом показатель был статистически значимо выше на втором визите по сравнению с исследуемой группой. ($p=0,025$). Снижение амплитуд миогенной и эндотелиальной регуляции кровотока, относящихся к активным механизмам, свидетельствует о гипореактивности микроциркуляторного русла и снижении функциональных возможностей эндотелия.

Корреляционные взаимосвязи амплитуд вазомоций чаще наблюдались после 2 курсов индукционного лечения. Показатели систолической дисфункции миокарда (ФВЛЖ и абсолютные значение глобальной продольной деформации левого желудочка) демонстрировали положительные корреляционные взаимосвязи с параметрами Аэ (ФВЛЖ, $r=0,483$, $p=0,009$; GLSLЖ, $r=0,547$, $p=0,003$), Ас (ФВЛЖ, $r=0,517$, $p=0,005$; GLSLЖ, $r=0,491$, $p=0,008$) и Ам (ФВЛЖ, $r=0,468$, $p=0,012$; GLSLЖ, $r=0,379$, $p=0,047$). Критерий КВТ, относительное снижение GLS ЛЖ, отрицательно коррелировал с амплитудой эндотелиальных колебаний кровотока ($r=-0,455$, $p=0,015$) и вазомоций, ассоциированных с сердечными ритмами ($r=-0,434$, $p=0,021$) на 2 визите. Отрицательные корреляционные взаимосвязи параметров диастолической дисфункции (ИОЛП, Е, соотношение Е/А) наблюдались с амплитудами эндотелиальных вазомоций (ИОЛП, $r=-0,461$, $p=0,014$; Е, $r=0,048$, $p=0,01$; Е/А,

$r=0,534$, $p=0,003$) и амплитудой колебаний кровотока, связанных с сердечными ритмами (ИОЛП, $r=-0,546$, $p=0,003$; E, $r=0,459$, $p=0,014$; E/A, $r=0,380$, $p=0,046$). Также обратная корреляционная взаимосвязь была выявлена между уровнем систолического давления в легочной артерии и показателем Ас ($r=-0,589$, $p=0,001$). Однако на третьем визите статистически значимых корреляций между данными амплитуд колебаний кровотока и параметрами систолической и диастолической дисфункции левого желудочка выявлено не было. После 2 курсов консолидирующего лечения статистически значимые взаимосвязи наблюдались лишь между показателями функции правых отделов миокарда: параметром TAPSE и амплитудой миогенных вазомоций ($r=-0,501$, $p=0,021$), скоростью трикуспидальной регургитации и амплитудой колебаний кровотока, связанных с сердечными ритмами ($r=-0,441$, $p=0,045$). Таким образом, корреляции значений амплитуд вазомоций с эхокардиографическими параметрами были значимы у пациентов только на втором визите с наблюдающимся большим числом пациентов с тяжелой кардиоваскулярной токсичностью.

Функциональные пробы позволяют оценить резерв и реактивность микроциркуляторного русла, а также его способность к адаптации в условиях нагрузки. При проведении дыхательной пробы осуществляется анализ реакции микрокровотока на вазоконстрикцию, проявляющейся в снижении показателя микроциркуляции в процессе задержки дыхания и последующем восстановлении его до исходных значений [13, 15]. Результаты дыхательной пробы среди исследуемой группы пациентов были статистически значимо ниже показателей группы сравнения как после 2 курсов индукционной терапии ($p_{v2}=0,001$), так и спустя 2 курсов консолидирующего лечения ($p_{v3}=0,013$). Данные изменения показывают нарушение реакции микроциркуляторного русла на вазоконстрикцию и снижение его реактивности. Оклюзионная проба позволяет отследить снижение показателя микроциркуляции во время артериальной окклюзии, а также последующую постокклюзионную гиперемию, что свидетельствует о состоянии резерва капиллярного кровотока [13, 15]. Результаты окклюзионной пробы показали снижение РКК в исследуемой группе пациентов относительно группы

сравнению в ходе исследования ($p_{v2}=0,038$, $p_{v3}=0,016$), что свидетельствует о нарушении вазореактивности и снижении адаптации кровотока к нагрузке среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью. Также отмечался рост резерва капиллярного кровотока в группе сравнения ($p=0,008$, $p_{v1-v3}=0,009$) в пределах референсных значений.

Статистически значимая прямая корреляционная взаимосвязь была выявлена между уровнем ФВЛЖ и глобальной продольной деформации ЛЖ и результатами дыхательной и окклюзионной проб после 2 курсов индукционного лечения и 2 курсов консолидирующей полихимиотерапии. Относительное снижение GLSLЖ отрицательно коррелировало с параметрами ИДП и РКК на втором визите. Данные изменения свидетельствуют о взаимосвязи между систолической функцией левого желудочка и вазореактивностью. Показатели структурных изменений миокарда также коррелировали с результатами функциональных проб как после 2 курсов индукционного лечения (КДО, ИДП, $r=-0,397$, $p=0,036$, РКК, $r=-0,571$, $p=0,002$; КСО, ИДП, $r=-0,58$, $p=0,001$, РКК, $r=-0,768$, $p<0,001$), так и после 2 курсов консолидирующей терапии (КСР, ИДП, $r=-0,598$, $p=0,004$, РКК, $r=-0,531$, $p=0,013$; ИММ, ИДП, $r=-0,487$, $p=0,025$, РКК, $r=-0,501$, $p=0,021$). Выявлялась отрицательная корреляционная взаимосвязь между показателями диастолической дисфункции (ИОЛП и E) результатами дыхательной пробы на втором визите, что говорит о ассоциации данных изменений с эндотелиальной дисфункцией. После двух курсов индукционной полихимиотерапии параметр TAPSE положительно коррелировал с результатами дыхательной пробы, базальный размер правого желудочка демонстрировал отрицательную взаимосвязь с параметром ИДП, данные изменения могут являться признаком демонстрировать ассоциацию между состоянием правых отделов миокарда и адаптационными резервами кровотока. Таким образом, структурно-функциональные параметры миокарда у пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение с применением антрациклиновых препаратов, взаимосвязаны с реактивностью и адаптационными возможностями микроциркуляторного русла.

Индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровоотоке S_m в группе пациентов с кардиоваскулярной токсичностью был статистически значимо ниже относительно группы сравнения как спустя 2 курса индукционной полихимиотерапии ($p < 0,001$), так и после 2 курсов консолидирующего лечения ($p < 0,001$). При этом снижение уровня параметра отмечалось на протяжении наблюдения и в исследуемой группе ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} = 0,002$, $p_{v1-v3} < 0,001$, $p_{v2-v3} = 0,01$), и в группе сравнения ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} < 0,001$, $p_{v1-v3} < 0,001$). Данное изменение подтверждает нарушение процессов микроциркуляции и свидетельствует о развитии гипоксии и повышении потребления тканями кислорода у пациентов, получающих терапию антрациклиновыми препаратами [2].

На старте исследования наиболее распространенным типом микроциркуляции в группе сравнения был нормальный (54,9%), патологические формы наблюдались, но в меньшем проценте случаев: застойная (12,2%), гиперемическая (14,6%), спастическая (12,2%), стазическая (6,1%). В группе пациентов с кардиоваскулярной токсичностью преобладающим типом микроциркуляции также был нормальный (39,3%), однако патологические формы наблюдались чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,047$), в частности застойная (21,4%) и спастическая (32,1%). После 2 курсов индукционной терапии спастическая форма была наиболее часто выявляемой в исследуемой группе (46,4%). Также отмечалось увеличение ($p < 0,001$) частоты застойной формы микроциркуляции (21,4%) и снижение выявляемости нормальной формы (21,4%). Данные изменение свидетельствуют о снижении притока крови в микроциркуляторное русло. В группе сравнения отмечалось увеличение частоты нормальной формы микроциркуляции (72,6%, $p < 0,001$). Данная форма оставалась преобладающей спустя 2 курса консолидирующего химиотерапевтического лечения среди пациентов группы (70,7%). Однако в исследуемой группе на 3 визите наиболее часто наблюдались спастическая (47,6%) и стазическая форма (28,6%), что говорит о замедлении кровотока и застое крови в

микроциркуляторном русле и снижении числа функционирующих капилляров среди пациентов с кардиоваскулярной токсичностью.

На основании выявленных лабораторных и инструментальных параметров функции миокарда и эндотелия нами была построена модель пропорциональных рисков Кокса с целью выявления наиболее значимых прогностических факторов риска развития кардиоваскулярной токсичности и оценки времени ее наступления. Статистически значимыми предикторами, увеличивающими риск возникновения КВТ, по результатам анализа более высокие значения относительного снижения глобальной продольной деформации левого желудочка ($<0,001$), увеличение индекса объема левого предсердия ($p=0,003$) и повышение уровня Т-тропонина ($p=0,002$).

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 GLSLЖ является надежным предиктором развития кардиоваскулярной токсичности у больных острым миелоидным лейкозом.

Проведенное нами исследование подтвердило значимость определения уровня Т-тропонина в диагностике кардиоваскулярной токсичности, что соответствует данным литературы [197]. 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[195]. В проведенном нами исследовании наблюдалось увеличение

объема и размеров левого предсердия, что согласуется с данными литературы [195]. Разработанная модель прогнозирования развития кардиоваскулярной токсичности подтверждает прогностическую значимость определения индекса объема левого предсердия у пациентов с острыми миелоидными лейкозами, получающих антрациклин-содержащие схемы химиотерапевтического лечения.

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 (М; 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 вазомотий (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 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 флуометрии (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 направлениями для дальнейших исследований являются:

1. Анализ структурно-функциональных изменений правых отделов сердца, связанных с применением антрациклин-содержащих схем лечения.
2. Проведение молекулярно-генетических исследований и оценка прогностической значимости полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием антрациклин-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности, у пациентов с острыми миелоидными лейкозами.
3. Исследование отсроченной подострой (на этапе поддерживающего лечения, в течение не менее 12 месяцев) и хронической (на этапе амбулаторного наблюдения на протяжении не менее 5 лет) кардиоваскулярной токсичности, ассоциированной с химиотерапевтическим лечением антрациклиновыми препаратами.
4. Анализ эффективности схем кардиопротективного лечения у пациентов с острыми миелоидными лейкозами при выявлении субклинической и клинической кардиоваскулярной токсичности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

Ад – амплитуда дыхательных колебаний кровотока

АДМА – асимметричный диметиларгинин

АЛАТ – аланинаминотрансфераза

Ам – амплитуда колебаний микрокровотока, связанная с миогенной регуляцией микрососудов

Ан – амплитуда колебаний микрокровотока, связанная с нейрогенной регуляцией микрососудов

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

Ас – амплитуда сердечных колебаний кровотока

АСАТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

Аэ – амплитуда колебаний микрокровотока, связанная с эндотелиальной регуляцией микрососудов

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИДП – индекс дыхательной пробы

ИЛ – интерлейкин

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИОЛП – индекс объема левого предсердия

ИОПП – индекс объема правого предсердия

ИФА – иммуноферментный анализ

КВТ – кардиоваскулярная токсичность

КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

КСО – конечно-систолический объем

- КСР – конечно-систолический размер
- КТ – компьютерная томография
- ЛА – легочная артерия
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия
- ЛП – левое предсердие
- ЛЖ – левый желудочек
- МНО – международное нормализованное отношение
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НПВ – нижняя полая вена
- ОЛП – объем левого предсердия
- ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
- ОПП – объем правого предсердия
- ПЖ – правый желудочек
- ПП – правое предсердие
- ПТИ – протромбиновый индекс
- ПЭТ/КТ – сочетанная позитронно-эмиссионная томография / компьютерная томография
- РКК – резерв капиллярного кровотока
- САД – систолическое артериальное давление
- СДМА – симметричный диметиларгинин
- СН – сердечная недостаточность
- С-РБ – С-реактивный белок
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- ТИА – транзиторная ишемическая атака
- ТК – трикуспидальный клапан
- ТМД – тканевая миокардиальная доплерография
- УЗИ – ультразвуковое исследование

- ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
- ЦНС – центральная нервная система
- ЧДД – частота дыхательных движений
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭД – эндотелиальная дисфункция
- ЭКГ - электрокардиография
- ЭТ-1 – эндотелин-1
- Эхо-КГ - эхокардиография
- ANP – предсердный натрийуретический пептид
- BNP – мозговой натрийуретический пептид
- CD – кластер дифференцировки
- FMD – поток-опосредованная дилатация
- GDF – фактор дифференцировки роста
- GLS – глобальная продольная деформация
- Kv – коэффициент вариации кровотока
- LV – левый желудочек
- M – показатель микроциркуляции
- MiR - микроРНК
- MMP – матриксная металлопротеиназа
- MPO – миелопероксидаза
- NO – оксид азота
- NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пептид
- PAS –шифф-йодная кислота
- Sm – индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке
- TdT – терминальная дезокситрансфераза
- TGF – трансформирующий фактор роста
- Top – топоизомераза

Список литературы

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации / разработчик: Российское кардиологическое общество: год утверждения: 2020. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (дата обращения: 12.05.2024). – Текст: электронный
2. Бархатов И. В. Оценка системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии / Бархатов И.В. // Клиническая медицина. – 2013. – №11. – С. 21–27.
3. Белоусов К. А. Результаты лечения острого миелобластного лейкоза в реальной клинической практике /Белоусов К. А. Голенков А. К., Катаева Е. В // Альманах клинической медицины. – 2015. – №41. – С. 66–71.
4. Вазотоксические эффекты противоопухолевой терапии: обзор современных данных / Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Носова А. Г.[и др.]// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – Т. 19, №2. – С.203 –208.
5. Васкулотоксичность антрациклиновых антибиотиков: современное состояние проблемы / Каримов Р. Р., Бочкарникова О. В., Хабарова Н. В. [и др.] // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2024. Т. 12, №4. – С. 39–48.
6. Возможности селективного ингибитора ионных f-каналов синусового узла ивабрадина в профилактике антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы / Васюк Ю. А., Несветов В. В., Школьник Е. Л. [и др.]// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, №2. – С. 184–190.
7. Высококчувствительный тропонин I как предиктор дисфункции левого желудочка при применении кардиотоксичных противоопухолевых препаратов для лечения рака молочной железы у больных с преимущественно низким и промежуточным риском кардиотоксичности / Лёвина В. Д., Полтавская М. Г., Чомахидзе П. Ш.[и др.]// Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, №11. – 5210.
8. Диагностические аспекты сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии / Фашафша З.З., Меситская Д.Ф.,

Копылов Ф.Ю. [идр.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022 – Т. 15, №1. – С. 40–45.

9. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии / Чазова И. Е., Агеев Ф. Т., Аксенова А. В. [идр.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 37, №1. – С. 6–79.

10. Емелина Е. И. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечение кардиотоксичности, направления реабилитации / Емелина Е. И., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г. // Клиническая онкогематология. – 2021. – Т. 14, №2. – С. 239–261.

11. Клименко А. А. Современные возможности эхокардиографической диагностики при легочной артериальной гипертензии / А.А. Клименко, А.А. Богданова, В.А. Мареева // Клиницист. – 2024. – Т. 18, №4. – С. 44–58.

12. Котельников, Г. П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель ; Министерство здравоохранения Российской Федерации, ГБОУ ВПО «Самарский гос. мед. ун-т». – 2-е изд., доп. и перераб. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 239 с.

13. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови / В. И. Козлов, Г. А. Азизов, О.А. Гурова, Ф.Б. Литвин. – М, 2012. – 32 С.

14. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови /под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – Москва : Медицина, 2005. – 256 С.

15. Лапитан Д. Г. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы / Лапитан Д. Г., Рогаткин Д. А. // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, №2. – С. 249–259.

16. Методическое письмо для кардиологов и терапевтов первичного звена здравоохранения по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений

противоопухолевой терапии / Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И.[и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, №7. – 3684.

17. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции / Шабров А. В., Галенко А. С., Успенский Ю. П.[и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. Т. 20, №2. – С. 202–209.

18. Особенности микроциркуляции у пациентов с впервые выявленными индолентными неходжкинскими лимфомами / Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Давыдкин И. Л. [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – Т. 26, №2. – С. 37–42.

19. Острые миелоидные лейкозы. Клинические рекомендации / разработчик: Ассоциация онкологов России, Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество» : год утверждения:2020. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/131_2 (дата обращения: 15.05.2024). – Текст: электронный

20. Подзолков В. И. Роль асимметричного диметиларгинина в развитии артериальной гипертензии / Подзолков В. И., Сафронова Т. А., Наткина Д. У. // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, №11. – С. 965–970.

21. Потенциал использования динамики электрокардиографических показателей при выявлении кардиотоксичности через 12 месяцев после окончания химиотерапии рака молочной железы доксорубицином / Карпуть И. А., Снежицкий В. А., Курбат М. Н.[и др.]// Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2024. – Т. 22, №2. – С. 127–136.

22. Сагайдачный А. А. Оклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения / Сагайдачный А.А. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, №3. – С. 5–22.

23. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине / Шабров А. В., Апресян А. Г., Добкес А. Л. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, №6. – С. 733–742.

24. Современные подходы к выявлению ранней субклинической кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, у больных раком молочной железы / Авалян А. А., Саидова М. А., Ощепкова Е. В. [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2018. – №3. – С. 50–55.

25. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии / Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, №9. – С. 152-232.

26. Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Практическое руководство / под ред. Е. Н. Паровичниковой и Г. М. Галстяна. – М.: Практика, 2024. – 512 с.

27. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с. : ил.

28. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна и др. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 276 с. : ил.

29. Факторы риска и распространенность повреждения миокарда у пациентов с гемобластозами, получающих антрациклиновые антибиотики / Ватутин Н. Т., Складная Е. В., Эль-хатиб М. А. [и др.] // Онкогематология. – 2017. – Т. 12, №3. – С. 25–30.

30. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации/разработчик: *Российское кардиологическое общество, при участии Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда, Общества специалистов по сердечной недостаточности*", Автономная

некоммерческая организация: год утверждения: 2020. – URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/4083/3084> (дата обращения 15.05.2025). – Текст: электронный.

31. Чаулин А. М. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) / Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Дупляков Д. В. // Медицина в Кузбассе. – 2020. – Т. 19, №2. – С. 34–41.

32. Ших Е.В. Эндотелиальная дисфункция и регуляторные пептиды / Ших Е.В., Реброва Е.В. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2023. – Т. 16, №2. С. 205–210.

33. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure / Ponikowski P, Voors AA, Anker SD [et al.] // Rev Esp Cardiol (Engl Ed). – 2016. – Vol. 69(12). – P. 1167.

34. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D [et al.] // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37(36). – P. 2768–2801.

35. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) / Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS [et al.] // Eur Heart J. – 2022. – Vol. 43(41) – P. 4229–4361.

36. Abdar Esfahani M. Alterations in the echocardiographic variables of the right ventricle in asymptomatic patients with breast cancer during anthracycline chemotherapy. / Abdar Esfahani M, Mokarian F, Karimipناه M. // Postgrad Med J. – 2017. – Vol. 93(1099). – P. 271–274.

37. Acute Myeloid Leukemia With CEBPA Mutations: Current Progress and Future Directions / Su L, Shi YY, Liu ZY [et al.] // *FrontOncol.* – 2022. – Vol. 12. – 806137.
38. Ananthan K. The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology / Ananthan K, Lyon AR // *J CardiovascTransl Res.* – 2020. – Vol. 13(3). – P. 431–450.
39. Anthracycline-Associated T1 Mapping Characteristics Are Elevated Independent of the Presence of Cardiovascular Comorbidities in Cancer Survivors / Jordan JH, Vasu S, Morgan TM [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2016. – Vol. 9(8). – e004325.
40. Anthracycline Cardiotoxicity in Adult Cancer Patients / Camilli M, Cipolla CM, Dent S [et al.] // *JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol.* – 2024. – Vol. 6(5). – P. 655–677.
41. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity / McGowan JV, Chung R, Maulik A [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2017. – Vol. 31(1). – P. 63–75.
42. Anticancer Chemotherapy-Induced Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Comprehensive Review / Izquierdo-Condoy JS, Arias-Intriago M, Becerra Cardona DA [et al.] // *Life (Basel).* – 2025. – Vol. 15(2). – 245.
43. Anthracycline chemotherapy-mediated vascular dysfunction as a model of accelerated vascular aging / Clayton ZS, Hutton DA, Mahoney SA [et al.] // *Aging Cancer.* – 2021. – Vol. 2(1-2). – P. 45–69.
44. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy / Cardinale D, Colombo A, Lamantia G [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55(3). – P. 213–220.
45. Anthracycline-induced cardiotoxicity - are we about to clear this hurdle? / Dempke WCM, Zielinski R, Winkler C [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2023. – Vol. 185. – P. 94–104.
46. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients from Southern Sri Lanka: An Echocardiographic Analysis / Sandamali JAN, Hewawasam RP, Fernando MACSS [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2020. – Vol. 2020. – 1847159.

47. Anthracyclines, Diastolic Dysfunction and the road to Heart Failure in Cancer survivors: An untold story / Camilli M, Ferdinandy P, Salvatorelli E [et al.] // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2024. – Vol. 86. – P. 38-47.
48. Anthracyclines-Induced Vascular Endothelial Dysfunction in Cancer Patients and Survivors Using Brachial Flow-Mediated Dilation (FMD) Tool: A Systematic Review and Meta-Analysis / Kattan LA, Abulola SM, Mohamed Ibrahim MI [et al.] // *Cardiovasc Toxicol.* – 2025. – Vol. 25(5). – P. 692–718.
49. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study / Boyd A, Stoodley P, Richards D [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12(4). – e0175544.
50. Anthracycline Therapy Is Associated With Cardiomyocyte Atrophy and Preclinical Manifestations of Heart Disease / Ferreira de Souza T, Quinaglia A C Silva T, Osorio Costa F [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2018. – Vol. 11(8). – P. 1045–1055.
51. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients / Burnett AK, Russell NH, Hills RK [et al.] // *Blood.* – 2015. – Vol. 25(25). – P. 3878–3885.
52. Arginine-Nitric Oxide Metabolites and Cardiac Dysfunction in Patients With Breast Cancer / Finkelman BS, Putt M, Wang T [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – Vol. 70(2). – P. 152–162.
53. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis / Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2019. – Vol. 4(10). – P. 1007-1018.
54. Assessment of right ventricular functions during cancer chemotherapy / Tanindi A, Demirci U, Tacoy G [et al.] // *Eur J Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 12(11). – P. 834–840.
55. Assessment of Subclinical Deterioration of Right Ventricular Function by Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Breast Cancer Patients

Undergoing Anthracycline-Based Chemotherapy / Xu H, Mao L, Liu H [et al.] // *Int J Gen Med.* – 2021. – Vol. 14. – P. 885–893.

56. Association between inflammatory biomarkers and thin-cap fibroatheroma detected by optical coherence tomography in patients with coronary heart disease / Koyama K, Yoneyama K, Mitarai T [et al.] // *Arch Med Sci.* – 2015. – Vol. 11(3). – P. 505–512.

57. Association between serum lactate dehydrogenase and 60-day mortality in Chinese Hakka patients with acute myeloid leukemia: A cohort study / Xiao Z, Gong R, Chen X [et al.] // *J Clin Lab Anal.* – 2021. – Vol. 35(12). – e24049.

58. Association of Anthracycline With Heart Failure in Patients Treated for Breast Cancer or Lymphoma, 1985-2010. / Larsen CM, Garcia Arango M, Dasari H [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2023. – Vol. 6(2). – e2254669.

59. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study / Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C [et al.] // *Am Heart J.* – 2006. – Vol. 152(3) – 493.e1-8.

60. Banecki KMRM. Endothelin-1 in Health and Disease / Banecki KMRM, Dora KA. // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24(14). – 11295.

61. Barton M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy / Barton M, Yanagisawa M. // *Hypertension.* – 2019. – Vol. 74(6). – P. 1232–1265.

62. BewersdorfJP.
HyperleukocytosisandLeukostasisinAcuteMyeloidLeukemia:
CanaBetterUnderstandingoftheUnderlying Molecular Pathophysiology Lead to Novel
Treatments?/ BewersdorfJP, ZeidanAM // *Cells.* – 2020. – Vol. 9(10). – 2310.

63. Blann AD. A reliable marker of vascular function: Does it exist? / Blann AD // *Trends Cardiovasc Med.* – 2015. – Vol. 25(7). – P. 588–591.

64. Boutin G. Endothelin-based markers for endothelial dysfunction in chemotherapy-induced cardiotoxicity / Boutin G, Yuzugulen J, Pranjol MZI// *J Mol Cell Cardiol Plus.* – 2023. – Vol. 6. – 100053.

65. Brown SA. Preventive Cardio-Oncology: The Time Has Come / Brown SA. // *Front Cardiovasc Med.* – 2020. – Vol. 6. – P. 187.
66. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic / Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr [et al.] // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289(2). – P. 194–202.
67. Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. – URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html> (date of access: 09.05.2025). – Text : electronic.
68. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review / Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2013. – Vol. 6(6). – P. 1080–1091.
69. Cardinale D. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: importance of early detection / Cardinale D, Cipolla CM // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2016. – Vol. 14(12). – P. 1297–1299.
70. Cardioprotective Effects of Carvedilol in Inhibiting Doxorubicin-induced Cardiotoxicity / Nabati M, Janbabai G, Baghyari S [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2017. – Vol. 69(5). – P. 279–285.
71. Cardiovascular Biomarkers in Cardio-Oncology: Antineoplastic Drug Cardiotoxicity and Beyond / Attanasio U, Di Sarro E, Tricarico L [et al.] // *Biomolecules.* – 2024. – Vol. 14(2). – 199.
72. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality / Pavo N, Raderer M, Hülsmann M [et al.] // *Heart.* – 2015. – Vol. 101(23). – P. 1874–1880.
73. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study / Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2011. – Vol. 13(3). – R64.
74. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term

echocardiographic outcomes / Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE [et al.] // J Clin Oncol. – 2012. – Vol. 30(10). – P. 1042–1049.

75. Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction / Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9(2). – e014708.

76. Changes in lipid profiles during and after (neo)adjuvant chemotherapy in women with early-stage breast cancer: A retrospective study / Tian W, Yao Y, Fan G [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14(8). – e0221866.

77. Chemotherapy Agents Alter Plasma Lipids in Breast Cancer Patients and Show Differential Effects on Lipid Metabolism Genes in Liver Cells / Sharma M, Tuaine J, McLaren B [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11(1). – e0148049.

78. Circulating MicroRNA as Biomarkers of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity / Boen HM, Cherubin M, Franssen C [et al.] // JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol. – 2024. – Vol. 6(2). – P. 183–199.

79. Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice: secondary analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial / Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ [et al.] // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41(31). – P. 2952–2961.

80. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy / Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2020. – Vol. 13(1 Pt 2). – P. 198–210.

81. Computed Tomographic Angiography Assessment of Epicardial Coronary Vasoreactivity for Early Detection of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity / Feher A, Boutagy NE, Stendahl JC [et al.] // JACC CardioOncol. – 2020. – Vol. 2(2). – P. 207–219.

82. Coronary microcirculation damage in anthracycline cardiotoxicity / Galán-Arriola C, Vélchez-Tschischke JP, Lobo M [et al.] // Cardiovasc Res. – 2022. – Vol. 118(2). – P. 531–541.

83. Critical appraisal of C-reactive protein throughout the spectrum of cardiovascular disease / Osman R, L'Allier PL, Elgharib N [et al.] // Vasc Health Risk Manag. – 2006. – Vol. 2(3). – P. 221–237.
84. Cumulative incidence of chemotherapy-induced cardiotoxicity during a 2-year follow-up period in breast cancer patients. / Cho H, Lee S, Sim SH [et al.] // Breast Cancer Res Treat. – 2020. – Vol. 182(2). – P. 333–343.
85. DeKouchkovskyI. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update / DeKouchkovskyI, Abdul-HayM // Blood Cancer J. – 2016. – Vol. 6(7). – e441.
86. De novo acute myeloid leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 1980 to 2017 / Sasaki K, Ravandi F, Kadia TM [et al.] // Cancer. – 2021. – Vol. 127(12). – P. 2049-2061.
87. Detected troponin elevation is associated with high early mortality after lung resection for cancer / Lim E, Li Choy L, Flaks L [et al.] // J Cardiothorac Surg. – 2006. – Vol. 1. – P. 37.
88. Detection of Cardiotoxicity Using Right Ventricular Free Wall Longitudinal Strain in Low Cardiovascular Risk Breast Cancer Patients Receiving Low-Dose Anthracycline Treatment. Cureus / Gorgiladze N, Shavdia M, Gaprindashvili T [et al.] // 2024. – Vol. 16(6). – e63138.
89. Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia-Composite Model to Estimate Risks of Mortality / Sorror ML, Storer BE, Fathi AT [et al.] // JAMA Oncol. – 2017. – Vol. 3(12). – P. 1675–1682.
90. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet / Döhner H, Estey EH, Amadori S [et al.] // Blood. – 2010. – Vol. 115(3). – P. 453–474.
91. Diagnostic Criteria of Flow-Mediated Vasodilation for Normal Endothelial Function and Nitroglycerin-Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery / Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9(2). – e013915.

92. Diastolic Dysfunction Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Incidence and Predictors/ Serrano JM, González I, Del Castillo S [et al.] // *Oncologist*. – 2015. – Vol. 20(8). – P. 864–872.
93. Doxorubicin and other anthracyclines in cancers: Activity, chemoresistance and its overcoming / Mattioli R, Ilari A, Colotti B [et al.] // *Mol Aspects Med*. – 2023. – Vol. 93. – 101205.
94. Doxorubicin-induced cardiotoxicity and risk factors / Belger C, Abrahams C, Imamdin A [et al.] // *Int J Cardiol Heart Vasc*. – 2023. – Vol. 50. – 101332.
95. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management / Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A [et al.] // *Biomed Pharmacother*. – 2021. – Vol. 139. – 111708.
96. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. / Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131(22). – P. 1981–1988.
97. Early detection of cardiotoxicity by 3D speckle tracking imaging of area strain in breast cancer patients receiving chemotherapy / Chen J, Wang L, Wu FF [et al.] // *Echocardiography*. – 2019. – Vol. 36(9). – P. 1682–1688.
98. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue Doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers / Mercurio G, Cadeddu C, Piras A [et al.] // *Oncologist*. – 2007. – Vol. 12(9). – P. 1124–1133.
99. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab / Ky B, Putt M, Sawaya H [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Vol. 63(8). – P. 809–816.
100. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial / Perez EA, Suman VJ, Davidson NE [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2004. – Vol. 22(18). – P. 3700–3704.
101. Efficacy and Cardiotoxicity of Liposomal Doxorubicin-Based Chemotherapy in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Ten Randomized

Controlled Trials / Xing M, Yan F, Yu S [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10(7). – e0133569.

102. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2006. – Vol. 23 – 5:4.

103. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches / Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M [et al.] // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22(8). – 3850.

104. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans / Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122(2). – P. 138–144.

105. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2014 update on risk-stratification and management / Estey EH // Am J Hematol. 2014. – Vol. 89(11). – P. 1063–1081.

106. 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 / Plana JC, Galderisi M, Barac A [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2014. – Vol. 27(9). – P. 911–939.

107. Fibrinogen and cardiovascular disease: genetics and biomarkers / Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E [et al.] // Blood Rev. – 2011. – Vol. 25(6). – P. 239–245.

108. Fibrinogen in relation to degree and composition of coronary plaque on intravascular ultrasound in patients undergoing coronary angiography / Buljubasic N, Akkerhuis KM, Cheng JM [et al.] // Coron Artery Dis. – 2017. – Vol. 28(1). – P. 23–32.

109. "Form follows function": the developmental morphology of the cardiac atria / Neradilova C, Gregorovicova M, Kovanda J [et al.] // Physiol Res. – 2024. – Vol. 73(S3). – P. 697–714.

110. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction / Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 72(18). – P. 2231–2264.

111. Gaggin HK. Biomarkers and diagnostics in heart failure / Gaggin HK, Januzzi JL Jr // *Biochim Biophys Acta*. – 2013. – Vol. 1832(12). – P. 2442–2450.
112. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction / Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110(19). – P. 3121–3128.
113. Gallo G. New Insights into Endothelial Dysfunction in Cardiometabolic Diseases: Potential Mechanisms and Clinical Implications / Gallo G, Savoia C. // *Int J Mol Sci*. – 2024. – Vol. 25(5). – 2973.
114. Genetic factors in the pathogenesis of cardio-oncology / Qi Y, Wei Y, Li L [et al.] // *J Transl Med*. – 2024. – Vol. 22(1). – P. 739.
115. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. / Ley TJ, Miller C, Ding L [et al.] // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol. 368(22). – P. 2059-2074.
116. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / Sung H, Ferlay J, Siegel RL [et al.] // *CA Cancer J Clin*. – 2021. – Vol. 71(3). – P. 209–249.
117. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / Bray F, Laversanne M, Sung H [et al.] // *CA Cancer J Clin* – 2024. – Vol. 74(3). – P. 229–263.
118. Global Longitudinal Strain for the Early Detection of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis / Cocco LD, Chiapparini AF, Saffi MAL [et al.] // *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. – 2022. – Vol. 34(8). – P. 514–525.
119. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP / Hall C // *Eur J Heart Fail*. – 2004. – Vol. 6(3). – P. 257–260.
120. Hartman J. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy / Hartman J, Frishman WH. // *Cardiol Rev*. – 2014. – Vol. 22(3). – P. 147-151.

121. Highly-sensitive troponin I is increased in patients with gynecological cancers / Danese E, Montagnana M, Giudici S [et al.] // Clin Biochem. – 2013. – Vol. 46(12). – P. 1135–1138.

122. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as a biomarker for trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive early-stage breast cancer: a pilot study / Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV [et al.] // Breast Cancer Res Treat. – 2012. – Vol. 134(1). – P. 291–298.

123. Human small cell lung cancer cells produce brain natriuretic peptide / Ohsaki Y, Gross AJ, Le PT [et al.] // Oncology. – 1999. – Vol. 56(2). – P. 155–159.

124. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction / Aljaroudi W, Alraies MC, Halley C [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 125(6). – P. 782–788.

125. Impaired microvascular reactivity in patients treated with 5-fluorouracil chemotherapy regimens: Potential role of endothelial dysfunction/ Hammond ST, Baumfalk DR, Parr SK [et al.] // Int J Cardiol Heart Vasc. – 2023. – Vol. 49. – 101300.

126. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer / Chen J, Long JB, Hurria A [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 60(24). – P. 2504–2512.

127. Increased plasma endothelin-1 and cardiac nitric oxide during doxorubicin-induced cardiomyopathy / Sayed-Ahmed MM, Khattab MM, Gad MZ [et al.] // Pharmacol Toxicol. – 2001. – Vol. 89(3). – P. 140–144.

128. Kongbundansuk S. Noninvasive imaging of cardiovascular injury related to the treatment of cancer / Kongbundansuk S, Hundley WG. // JACC Cardiovasc Imaging. – 2014. – Vol. 7(8). – P. 824–838.

129. Landim MB. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis / Landim MB, Casella Filho A, Chagas AC. // Clinics (Sao Paulo). – 2009. – Vol. 64(5). – P. 471–478.

130. Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of early-adolescent and young adult cancers: a retrospective cohort analysis from the

Childhood Cancer Survivor Study / Suh E, Stratton KL, Leisenring WM [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21(3). – P. 421–435.

131. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy / Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – Vol. 36(2). – P. 517-522.

132. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients / Keramida K, Farmakis D, Bingcang J [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21(4). – P. 529–535.

133. Long-term cardiac safety and outcomes of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel and trastuzumab with and without lapatinib in patients with early breast cancer / Morris PG, Iyengar NM, Patil S [et al.] // *Cancer.* – 2013. – Vol. 119(22). – P. 3943–3951.

134. Low-Dose Anthracycline and Risk of Heart Failure in a Pharmacokinetic Model of Human Myocardium Exposure: Analog Specificity and Role of Secondary Alcohol Metabolites / Salvatorelli E, Menna P, Chello M [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2018. – Vol. 364(2). – P. 323–331.

135. Lower cutaneous microvascular reactivity in adult cancer patients receiving chemotherapy / Sutterfield SL, Caldwell JT, Post HK [et al.] // *J Appl Physiol* (1985). – 2018. – Vol. 125(4). – P. 1141-1149.

136. Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review for General Practitioners in Oncology / Stubbins RJ, Francis A, Kuchenbauer F [et al.] // *Curr Oncol.* – 2022. – Vol. 29(9). – P. 6245–6259.

137. Medicare fee-for-service enrollees with primary acute myeloid leukemia: an analysis of treatment patterns, survival, and healthcare resource utilization and costs / Meyers J, Yu Y, Kaye JA [et al.] // *Appl Health Econ Health Policy.* – 2013. – Vol. 11(3). – P. 275–286.

138. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine / Lundman P, Eriksson MJ, Stühlinger M [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 38(1). – P. 111–116.

139. Morawiec B. Copeptin: a new marker in cardiology / Morawiec B, Kawecki D // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. – 2013. – Vol. 14(1). – P. 19–25.
140. Mornoş C. Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist / Mornoş C, Petrescu L // *Can J Physiol Pharmacol*. – 2013. – Vol. 91(8). – P. 601–607.
141. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes / Baldus S, Heeschen C, Meinertz T [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108(12). – P. 1440–1445.
142. Nishi M. Cardiotoxicity of Cancer Treatments: Focus on Anthracycline Cardiomyopathy / Nishi M, Wang PY, Hwang PM. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2021. – Vol. 41(11). – P. 2648–2660.
143. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction / Leite AR, Borges-Canha M, Cardoso R [et al.] // *Angiology*. – 2020. – Vol. 71(5). – P. 397–410.
144. NPM1-mutated acute myeloid leukemia: from bench to bedside / Falini B, Brunetti L, Sportoletti P [et al.] // *Blood*. – 2020. – Vol. 136(15). – P. 1707–1721.
145. NT-proBNP: a cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma / Gimeno E, Gómez M, González JR [et al.] // *Leuk Res*. – 2011. – Vol. 35(6). – P. 715–720.
146. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure / Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2014. – Vol. 176(3). – P. 611–617.
147. Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 34(26). – P. 3157–3165
148. Oxidative stress and inflammation: determinants of anthracycline cardiotoxicity and possible therapeutic targets / Fabiani I, Aimo A, Grigoratos C [et al.] // *Heart Fail Rev*. – 2021. – Vol. 26(4). – P. 881–890.

149. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases / Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A [et al.] // *Vascul Pharmacol.* – 2018. – Vol. 100. – P. 1–19.
150. Park KH. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches / Park KH, Park WJ. // *J Korean Med Sci.* – 2015. – Vol. 30(9). – P. 1213–1225.
151. Plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha can predict coronary endothelial dysfunction in hypertensive patients / Naya M, Tsukamoto T, Morita K [et al.] // *Hypertens Res.* – 2007. – Vol. 30(6). – P. 541–548.
152. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men / Skoog T, Dichtl W, Boquist S [et al.] // *Eur Heart J.* – 2002. – Vol. 23(5). – P. 376–383.
153. Poredos, P. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications / P. Poredos, A. V. Poredos, I. Gregoric // *Angiology.* – 2021. – Vol. 72(7). – P. 604–615.
154. Potter E. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction / Potter E, Marwick TH. // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2018. – Vol. 11(2 Pt 1). – P. 260-274.
155. Prediction of survival with intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia / Sasaki K, Ravandi F, Kadia T [et al.] // *Am J Hematol.* – 2022. – Vol. 97(7). – P. 865–876.
156. Predictive factors associated with induction-related death in acute myeloid leukemia in a resource-constrained setting / Mendes FR, da Silva WF, da Costa Bandeira de Melo R [et al.] // *Ann Hematol.* – 2022. – Vol. 101(1). – P. 147–154.
157. Preexisting Cardiovascular Risk and Subsequent Heart Failure Among Non-Hodgkin Lymphoma Survivors / Salz T, Zabor EC, de Nully Brown P [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35(34). – P. 3837–3843.
158. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline / Armenian SH, Lacchetti C, Barac A [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 893–911.

159. Prognostic Impact of Global Longitudinal Strain and NT-proBNP on Early Development of Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline-Based Chemotherapy / Muckiene G, Vaitiekus D, Zaliaduonyte D [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – Vol. 59(5). – 953.
160. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia / Patel JP, Gönen M, Figueroa ME [et al.] // *N Engl J Med*. – 2012. – Vol. 366(12). – P. 1079–1089.
161. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia / Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2012. – Vol. 30(36). – P. 4515–4523.
162. Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock / Ueda S, Nishio K, Akai Y [et al.] // *Shock*. – 2006. – Vol. 26(2). – P. 134–139.
163. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy / Cardinale D, Sandri MT, Colombo A [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109(22). – P. 2749–2754.
164. Progressive 3-Month Increase in LV Myocardial ECV After Anthracycline-Based Chemotherapy / Meléndez GC, Jordan JH, D'Agostino RB Jr [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2017. – Vol. 10(6). – P. 708-709.
165. Qiu Y. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms, monitoring, and prevention / Qiu Y, Jiang P, Huang Y. // *Front Cardiovasc Med*. – 2023. – Vol. 10. – 1242596.
166. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity / Aminkeng F, Ross CJ, Rassekh SR [et al.] // *Br J Clin Pharmacol*. – 2016. – Vol. 82(3). – P. 683–695.
167. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension / Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 1999. – Vol. 33(4). – P. 652–658.

168. Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine / Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM [et al.] // *Metabolism*. – 2004. – Vol. 53(12). – P. 1574–1579.

169. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy / Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 61(1). – P. 77-84.

170. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity / Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2013. – Vol. 112(12). – P. 1980–1984.

171. Ridker PM. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease / Ridker PM, Lüscher TF. // *Eur Heart J*. – 2014. – Vol. 35(27). – P. 1782–1791.

172. Right Ventricular Dysfunction in Patients Experiencing Cardiotoxicity during Breast Cancer Therapy / Calleja A, Poulin F, Khorolsky C [et al.] // *J Oncol*. – 2015. – Vol. 2015. – 609194.

173. Risk Factors for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity / Qiu S, Zhou T, Qiu B [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2021. – Vol. 8. – 736854.

174. Risk Factors for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Treatment: A Meta-Analysis / Zhang M, Yang H, Xu C [et al.] // *Front Oncol*. – 2022. – Vol. 12. – 899782.

175. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure / Von Hoff DD, Layard MW, Basa P [et al.] // *Ann Intern Med*. – 1979. – Vol. 91(5). – P. 710–717.

176. Role of advanced cardiovascular imaging in chemotherapy-induced cardiotoxicity / Cannizzaro MT, Inserra MC, Passaniti G [et al.] // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 9(4). – e15226.

177. Rubidium-82 positron emission tomography for detection of acute doxorubicin-induced cardiac effects in lymphoma patients / Laursen AH, Elming MB, Ripa RS [et al.] // *J Nucl Cardiol*. – 2020. – Vol. 27(5). – P. 1698–1707.

178. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging / Armstrong GT, Plana JC, Zhang N [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30(23). – P. 2876–2884.
179. Semeraro GC. Role of Cardiac Biomarkers in Cancer Patients / Semeraro GC, Cipolla CM, Cardinale DM // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13(21). – 5426.
180. Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity / Galán-Arriola C, Lobo M, Vílchez-Tschischke JP [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 73(7). – P. 779-791.
181. ShimonyS. Acutemyeloidleukemia: 2023 updateondiagnosis, risk-stratification, and management / ShimonyS, StahlM, StoneRM // *Am J Hematol.* – 2023. –Vol. 98(3). – P. 502–526.
182. Significance of NPM1 Gene Mutations in AML / Hindley A, Catherwood MA, McMullin MF [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22(18). – 10040.
183. Smoking status in acute myeloid leukemia is associated with worse overall survival and independent of prior nonhematopoietic malignancies, cytogenetic abnormalities, and WHO category / Kumar J, Patel S, Chang A [et al.] // *HumPathol.* – 2023. – Vol. 135. – P. 45–53.
184. Strain Imaging in Cardio-Oncology / Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P [et al.] // *JACC CardioOncol.* – 2020. – Vol. 2(5). – P. 677-689.
185. Surma S. Fibrinogen and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases-Review of the Literature and Clinical Studies / Surma S, Banach M. // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 23(1). – 193.
186. Suter TM. Cancer drugs and the heart: importance and management / Suter TM, Ewer MS. // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34(15). – 1102–1111.
187. Swain SM. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. / Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. // *Cancer.* – 2003. – Vol. 97(11). – P. 2869–2879.
188. Systematic review and updated recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group /

Ehrhardt MJ, Leerink JM, Mulder RL [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2023. – Vol.24(3) – P. 108–120.

189. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / Arber DA, Orazi A, Hasserjian R [et al.] // *Blood.* – 2016. – Vol. 127(20). – P. 2391–2405.

190. The Assessment of Left Ventricle Function and Subclinical Atherosclerosis in Patients with Acute Myeloid Leukemia / Militaru A, Avram A, Cimpean AM [et al.] // *In Vivo.* – 2018. – Vol. 32(6). – P. 1599–1607.

191. The combined role of NT-proBNP and LV-GLS in the detection of early subtle chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer female patients / Sulaiman L, Hesham D, Abdel Hamid M [et al.] // *Egypt Heart J.* – 2021. – Vol. 73(1). – P. 20.

192. The endothelin axis: emerging role in cancer / Nelson J, Bagnato A, Battistini B [et al.] // *Nat Rev Cancer.* – 2003. – Vol. 3(2). – P. 110–116.

193. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy / Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 57(22). – P. 2263–2270.

194. The Utility of Point-of-Care Biomarkers to Detect Cardiotoxicity During Anthracycline Chemotherapy: A Feasibility Study / Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M [et al.] // *J Card Fail.* – 2016. – Vol. 22(6). – P. 433-438.

195. The Value of Left Atrial Volume Changes in Predicting Cardiotoxicity in Patients Undergoing Anthracycline Chemotherapy / Chen D, Fan L, Rui Y [et al.] // *J Healthc Eng.* – 2022. – Vol. 2022. – 2590847.

196. To study the usefulness and comparison of myocardial strain imaging by 2D and 3D echocardiography for early detection of cardiotoxicity in patients undergoing cardiotoxic chemotherapy / Alam S, Chandra S, Saran M [et al.] // *Indian Heart J.* – 2019. – Vol. 71(6). – P. 468–475.

197. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis / Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22(2) – P. 350–361.
198. Two-dimensional speckle-tracking strain detects subclinical cardiotoxicity in older patients treated for acute myeloid leukemia / Cascino GJ, Voss WB, Canaani J [et al.] // *Echocardiography.* – 2019. – Vol. 36(11). – P. 2033–2040.
199. Upcycling the anthracyclines: New mechanisms of action, toxicology, and pharmacology / Bayles CE, Hale DE, Konieczny A [et al.] // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 2023. – Vol. 459. – 116362.
200. Updates on Anticancer Therapy-Mediated Vascular Toxicity and New Horizons in Therapeutic Strategies / Hsu PY, Mammadova A, Benkirane-Jessel N [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 8. – 694711.
201. Upregulation of Endothelin-1 May Predict Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Women with Breast Cancer / Krishnarao K, Bruno KA, Di Florio DN [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11(12). – 3547.
202. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure / Reichlin T, Socrates T, Egli P [et al.] // *Clin Chem.* – 2010. – Vol. 56(6). – P. 944–951.
203. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review / Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63(25 Pt A). – P. 2751–2768.
204. Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy / Cardinale D, Biasillo G, Salvatici M [et al.] // *Expert Rev Mol Diagn.* – 2017. – Vol. 17(3). – P. 245–256.
205. van Dalen EC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy / van Dalen EC, van der Pal HJ, Kremer LC // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 3(3). – CD005008.
206. Wachter F. Pathophysiology of Acute Myeloid Leukemia / Wachter F, Pikman Y // *ActaHaematol.* – 2024. – Vol. 147(2). – P. 229–246.

207. Wells SM. Asymmetric dimethylarginine induces oxidative and nitrosative stress in murine lung epithelial cells / Wells SM, Holian A. // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2007. – Vol. 36(5). – P. 520–528.

208. What is causing extremely elevated amino terminal brain natriuretic peptide in cancer patients? / Popat J, Rivero A, Pratap P [et al.] // *Congest Heart Fail.* – 2013. – Vol. 19(3). – P. 143–148.