

На правах рукописи



Кардовская Сабина Александровна

**Влияние полихимиотерапии первой линии на повреждение и дисфункцию миокарда,
маркеры системного воспаления у пациентов с множественной миеломой**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук

Ильгисонис Ирина Сергеевна

Официальные оппоненты:

Гендлин Геннадий Ефимович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова, профессор кафедры

Птушкин Вадим Вадимович - доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.П.Боткина» Департамента здравоохранения Москвы, заместитель главного врача по медицинской части (по гематологии),

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» февраля 2024 г. в 14:00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы исследования

Согласно современным эпидемиологическим данным, онкологические заболевания, наряду с бесменным лидером, сердечно-сосудистой патологией, занимают ведущие позиции в структуре мировой заболеваемости и смертности [WHO, 2019]. Все больше среди числа распространенных онкологических нозологий встречаются заболевания кроветворной системы, что отражается в тенденции увеличения числа этих больных в России и во всем мире [Улумбекова Г.Э. и др., 2022]. Так, заболеваемость множественной миеломой (ММ) в Российской Федерации в 2018 году составила 2,86 на 100 тысяч населения – примерно 10% от числа всех гемобластозов на указанный период [Каприн А.Д., 2019]. Ввиду неуклонного роста количества пациентов с онкологическими заболеваниями, в современной клинической практике стало появляться все больше эффективных вариантов лечения, что способствовало увеличению доли больных, успешно «переживших» свое злокачественное новообразование. Данный факт открыл перед учеными и клиницистами новую проблему в современной медицине – увеличение смертности онкобольных от отдаленных кардиоваскулотоксических событий, обусловленных противоопухолевым лечением в дополнение к регистрируемым сердечно-сосудистым осложнениям во время активной терапии. Результатом стало возникновение в 2016 году новой отрасли клинической медицины – кардиоонкологии, позволившей выбрать правильную стратегию ведения пациентов с различным риском кардиоваскулотоксических эффектов проводимой противоопухолевой терапии [Карданова С.А. и др., 2022]. Актуальность и необходимость развития и расширения знаний в области кардиотоксичности подтверждается тем, что в течении 6-ти лет существования кардиоонкологии, как самостоятельной отрасли медицины, на Европейском конгрессе кардиологов в 2022 году были представлены первые официальные клинические рекомендации по кардиоонкологии, регламентирующие тактику ведения пациентов, которым планируется проведение противоопухолевой терапии, и варианты превентивной кардиологической стратегии [Collet J-P. et al., 2020].

Особый интерес и сложность для кардиологов, профилирующихся на лечении пациентов кардиоонкологического направления, по ряду объективных причин, представляют пациенты с миеломной болезнью. Это связано с тем очевидным фактом, что пациенты с ММ, как правило, люди старшей возрастной группы, имеющие доказанные кардиоваскулярные проблемы или, как минимум, факторы риска их развития. Так, согласно общемировым данным, в структуре заболеваемости данной плазмноклеточной патологии преобладают мужчины, как правило, старше 60 лет, не лишенные факторов риска. В мире показатель заболеваемости ММ варьирует в зависимости от пола, расы и страны [Pfeiler S. et al., 2019].

Помимо эпидемиологических особенностей в современной научной литературе хорошо описано повреждение миокарда при ММ, развивающееся за счет прямых и опосредованных механизмов. Прямое воздействие обусловлено отложением легких и/или тяжелых цепей патологического иммуноглобулина, полной молекулы парапротеина или фибриллярного гликопротеида амилоида в интерстиции миокарда [Поддубная И.В. и др., 2020]. Опосредованные воздействия ассоциированы с патофизиологическими механизмами клинических проявлений ММ: CRAB-синдром (С-гиперкальциемия, R – миеломная нефропатия, А – анемия, В – остеодеструкция), гипервискозный синдром, электролитные нарушения [Hofbauer D. et al., 2021].

Согласно современным протоколам диагностики и лечения ММ, тактика для этих пациентов кардинально различается в зависимости от возраста и наличия сопутствующей патологии. Пациентам старше 65 лет или лицам моложе 65 лет, но имеющим 3 и более баллов по шкале ECOG (шкала оценки общего состояния онкологического больного) проводят курсы химиотерапии (ХТ) с включением двух основных групп противоопухолевых препаратов – ингибиторов протеасом (ИП) и иммуномодуляторов [Rajkumar S., 2020].

Известно, что ММ, как и многие злокачественные заболевания, является рефрактерной к стандартным противоопухолевым препаратам. Согласно современным данным, нарушение иммунологических процессов играет значимую роль в инициации и прогрессировании ММ. Ключевую роль в этих процессах играют опухоль-ассоциированные макрофаги (tumor-associated macrophages – TAMs), которые при патологии приобретают активный провоспалительный транскрипционный профиль, продуцируя значительное количество провоспалительных факторов – разные классы интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-18), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) [Поддубная И.В. и др., 2020].

Лидирующими неинфекционными причинами смерти среди этих пациентов также являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Согласно современной литературе, значимой представляется концепция системного воспаления в патогенезе ССЗ. У пациентов с ММ правомочно предполагать, что высокая провоспалительная активность может способствовать развитию выраженной дисфункции эндотелия, быстро прогрессирующему атеросклерозу и, как следствие, увеличивать риск развития коронарной патологии (ИБС, ИМ), ХСН, нарушений ритма сердца/проводимости [Liberale L. et al., 2022].

Одной из основных групп препаратов первой линии для лечения ММ являются ИП. Наибольшую активность эти препараты проявляют в отношении патологических плазматических клеток (ПК), однако в научной литературе описывается подобное их воздействие на кардиомиоциты (КМЦ), эндотелиоциты, ткань почек [Rosental A. et al., 2016]. Механизм действия ИП на клетки-«мишени» тесно связан с активацией нуклеарного сигнального пути NF- κ B, роль которого в КМЦ изучается более 20 лет. Не так давно было показано, что КМЦ проявляют

резистентность к активации данного пути при воздействии ИП, что, в свою очередь, способствует активации фибробластов и моноцитов в интерстиции миокарда и гиперпродукции провоспалительных цитокинов [Wu P. et al., 2020, Rivera-Serrano E. et al., 2017]. К тому же, согласно последним опубликованным научным данным, Kistler K. и др. продемонстрировали в крупном ретроспективном исследовании, что среди 32 тыс. пациентов с ММ, проходящих ХТ, у 70% из них в течении 6 лет развились СС-осложнения (ССО) [Kistler K. et al., 2012]. В связи с тем, что терапия с применением ИП может способствовать развитию стойких кардиотоксических эффектов, стало очевидно, что раннее выявление первых признаков ССО, а также поиск новых, легкодоступных в клинической практике показателей, которые могли бы быть использованы для стратификации риска кардиоваскулотоксичности и основой для назначения превентивной кардиальной терапии является актуальным вопросом. Именно это послужило причиной инициации данного исследования.

Степень разработанности темы

В настоящее время одним из ведущих клинических направлений в современной практической медицине, несомненно, является кардиоонкология. Особенно активно на данный момент изучаются изменения системы кровообращения при различных онкогематологических заболеваниях так как, основным методом эффективного лечения является применение системной ХТ, зачастую обладающей кардиоваскулотоксическими характеристиками. Для ММ одними из таргетных препаратов, имеющих высокую противоопухолевую эффективность, являются ИП. Хорошо известно кардиоваскулотоксическое действие ИП 2-го поколения – карфилзомиба [Rosental A. et al., 2016], обусловленное его необратимым связыванием с протеасомами, как в патологических ПК, так и в КМЦ. Подобных исследований, касающихся ИП 1-го поколения – бортезомиба, относительно мало, механизм его патологического воздействия на миокард и сосуды малоизучен, результаты имеющихся работ неоднозначны [Heither S. et al., 2018, Wu P. et al., 2020]. Однако, именно бортезомиб-содержащие курсы ХТ являются рекомендованными в первой линии терапии ММ для пациентов, не являющихся кандидатами на ВДХТ с ауто-ТГСК [Менделеева Л.П. и др., 2020]. С учетом среднего возраста манифестации заболевания именно данная категория больных составляет основной пул пациентов с парапротеинемическим гемобластозом, наблюдающихся онкогематологом [Mian H. et al., 2023]. Таким образом, представляется актуальным проведение исследования, направленного на оценку исходного СС-статуса, влияния на него противоопухолевой терапии первой линии с включением бортезомиба с возможным выявлением потенциальных предикторов ранней кардиотоксичности у больных ММ.

Цель исследования

Целью диссертационного исследования является изучение влияния полихимиотерапии первой линии на повреждение, дисфункцию миокарда и маркеры системного воспаления у пациентов с множественной миеломой.

Задачи исследования

1. Исследовать сердечно-сосудистый статус, показатели липидного обмена у исследуемых пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы, не являющихся кандидатами на ауто-ТГСК, на фоне 6 курсов программной химиотерапии первой линии.

2. Исследовать выраженность процессов системного воспаления на основании определения уровня специфических маркеров (высокочувствительный СРБ (hsCRP), интерлейкина-1 β (IL-1 β)) у исследуемых пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы на фоне 6 курсов программной химиотерапии первой линии.

3. Оценить степень повреждения (уровень высокочувствительного тропонина I (hsTnI)) и дисфункции миокарда (уровень N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP)) у исследуемых пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы на фоне 6 курсов программной химиотерапии первой линии.

4. Изучить изменения морфофункциональных параметров сердца и внутрисердечной гемодинамики посредством трансторакальной Эхо-КГ у исследуемых пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы на фоне 6 курсов программной химиотерапии первой линии.

5. Провести корреляционный анализ между степенью тяжести множественной миеломы, параметрами внутрисердечной гемодинамики, выраженностью процессов системного воспаления (hsCRP, IL-1 β) и степенью повреждения, дисфункции миокарда (hsTnI, NT-pro-BNP) у исследуемых пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы.

Научная новизна

В представленном диссертационном исследовании впервые выполнена комплексная оценка влияния первой линии многокомпонентной курсовой химиотерапии с использованием ингибиторов протеасом на повреждение, дисфункцию миокарда, показатели системного воспаления у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой посредством определения уровней сывороточных биомаркеров и выполнения неинвазивных методов исследования (стандартная ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, 3D трансторакальная Эхо-КГ).

В ходе проведенного исследования показано, что, зачастую, исходный СС-статус пациентов с ММ имеет сходство со статусом больных, имеющих верифицированные заболевания ССС без опухолевого процесса, однако были выявлены и немаловажные различия. Так, в

процессе анализа полученных результатов продемонстрировано, что исходное повышение концентрации N-терминального фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с ММ, вероятнее всего, связано с активностью онкогематологического заболевания. Использование данного биомаркера, как одного из критериев оценки исходного риска СС-осложнений ХТ и/или критерия кардиотоксичности проводимой противоопухолевой терапии требует дальнейшего изучения у данной категории больных. Сложности в интерпритации могут быть и по отношению высокочувствительного тропонина I (hsTnI). По результатам исследования было определено, что специфические патологические изменения, являющиеся результатом клинических проявлений ММ (уровни гемоглобина, СОЭ, патологического М-градиента), могут приводить к изменениям системы кровообращения исходно, еще до начала ХТ. Предпринята попытка определения роли этих показателей в развитии ранней кардиотоксичности проводимого противоопухолевого лечения. Также в исследовании было показано, что пациенты с ММ, вероятнее всего, исходно имеют недостоверный уровень проатерогенных липидов, что может быть связано с активностью течения парапротеинемического гемобластоза, предположительно, в связи с измененным иммуновоспалительным статусом в следствии патологии клеток лимфоцитарного ряда.

Аналоги выполненного исследования в современной отечественной и зарубежной литературе не встречаются.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенная комплексная оценка исходного состояния ССС, маркеров системного воспаления у пациентов с ММ, их изменений в динамике на фоне ХТ первой линии у пациентов, не являющихся кандидатами на ВДХТ с ауто-ТГСК, позволит определить возможные дополнительные критерии для стратификации исходного кардиоонкологического риска этой группы пациентов.

Основные научные выводы и практические рекомендации внедрены в лечебный процесс пациентов с ММ, проходящих противоопухолевое лечение в гематологическом отделении Университетской клинической больницы № 1, в учебный процесс кафедры Госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета при изучении дисциплины «Госпитальная терапия».

Методология и методы исследования

Работа выполнена в рамках проспективного, нерандомизированного, лонгитудинального, одноцентрового исследования. До начала исследования, всеми включенными пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исходно в исследование было включено 30 пациентов с симптоматической ММ и 30 пациентов с патологией системы кровообращения (ГБ+ИБС) без онкологического заболевания. Согласно

дизайну исследования, пациентам были выполнены стандартные лабораторные, инструментальные, а также специфические лабораторные методы исследования в установленные для каждой группы сроки. После завершения этапа сбора информации была сформирована база данных и произведен статистический анализ. Методы статистической обработки данных соответствовали поставленным целям и задачам исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Течение ММ оказывает непосредственное воздействие на исходный СС-статус пациентов, не являющихся кандидатами на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК, и приводит к нарушению соотношения маркеров системного воспаления за счет преобладания уровня hsCRP и снижения концентрации IL-1 β .
2. Исходный уровень NT-proBNP следует расценивать как показатель, отражающий активность парапротеинемического гемобластоза при условии отсутствия других причин его повышения, что подтверждается динамикой его концентрации в сыворотке крови на фоне лечения впервые выявленной ММ.
3. Трактование исходного уровня hsTnI может представлять сложности ввиду изменения белковых соотношений в сыворотке крови у пациентов с ММ за счет циркуляции большого количества патологического парапротеина.
4. Исходный уровень проатерогенных липидов у пациентов с ММ следует рассматривать, как один из показателей активности пролиферации злокачественного клона плазматических клеток в костном мозге, что затрудняет оценку выраженности дислипидемии у пациентов с парапротеинемическим гемобластозом и требует тщательного мониторинга, своевременной медикаментозной коррекции.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни, направления исследований: пункты паспорта специальности №1 (изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний), №3 (совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов), №4 (изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия), №8 (совершенствование методов персонализации лечения на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику).

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационное исследование было проведено с соблюдением принципов доказательной медицины и этических норм. Достоверность результатов исследования базируется на достаточности объема выборки и использования адекватных методов статистической обработки.

Результаты диссертационного исследования были представлены на онлайн-конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2020» (11-12 декабря 2020 г., онлайн-формат), конгрессе Европейского общества кардиологов «Heart failure 2020» (23-26 мая 2020г., онлайн-формат), IX международном образовательном форуме «Российские дни сердца 2022» (22-23 июня 2022г., г. Санкт-Петербург), конгрессе с международным участием «Российский национальный конгресс кардиологов 2022» (29 сентября-1 октября 2022 г., г. Казань).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры Госпитальной терапии № 1 Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол заседания № 20 от 11 мая 2023 года.

Личный вклад

Автором диссертационной работы лично проведено планирование работы, поиск, анализ литературы по выбранной тематике, набор включенных в исследование пациентов, организация обследования и забор материала, формирование базы данных, статистическая обработка, анализ полученных результатов, оформление работы, написание публикаций, текста диссертации.

Внедрение в практику

Результаты настоящего исследования были внедрены и используются в клинической практике отделения гематологии Университетской клинической больницы No1 в терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой. Основные научные положения исследования внедрены в учебный процесс кафедры Госпитальной терапии No1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 8 печатных научных работ в зарубежных и отечественных изданиях, отражающих основные результаты диссертации: 3 научные статьи – в изданиях, включенные в международные базы данных Scopus, Web of Science; 1 научная статья – иная; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 в сборнике зарубежной конференции).

Исследование было выполнено при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (РНФ) в рамках научного проекта № 22-25-00208.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертационное исследование изложено на 156 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 121 источник, из них 20 отечественных и 101 зарубежных. Работа иллюстрирована 27 рисунками и 40 таблицами (из них 3 таблицы в Приложениях).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе гематологического и кардиологического отделений Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Всеми включенными в исследование пациентами было подписано письменное добровольное информированное согласие. В проспективное продольное одноцентровое нерандомизированное исследование включено 30 пациентов в возрасте от 50 до 75 с впервые установленным диагнозом ММ, не являющихся кандидатами на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК (возраст >65 лет и/или ECOG \geq 3 баллов), подлежащих курсовой ХТ по программе Vcd, а также 30 пациентов с доказанными заболеваниями ССС (ГБ+ИБС) без онкологических заболеваний и предшествующей ХТ в анамнезе с целью попытки сопоставления состояния ССС у пациентов обеих групп. Диагноз ММ устанавливался на основании «Клинических рекомендаций по диагностике и лечения множественной миеломы» Минздрава России 2020г. Критериями невключения явились: возможность проведения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК, морфологически верифицированный и/или предполагаемый амилоидоз, наличие в анамнезе ЗНО, проведенной ХТ, острые формы ИБС или ОНМК в течении 3 месяцев до начала исследования, декомпенсация хронических неинфекционных заболеваний других органов и систем. После установки диагноза ММ производилось стадирование заболевания по классификациям Durie/Salmon и ISS (Рисунок 1), определена подстадия заболевания на основании оценки фильтрационной способности почек (все пациенты имели подстадию А (креатинин < 170 ммоль/л)).

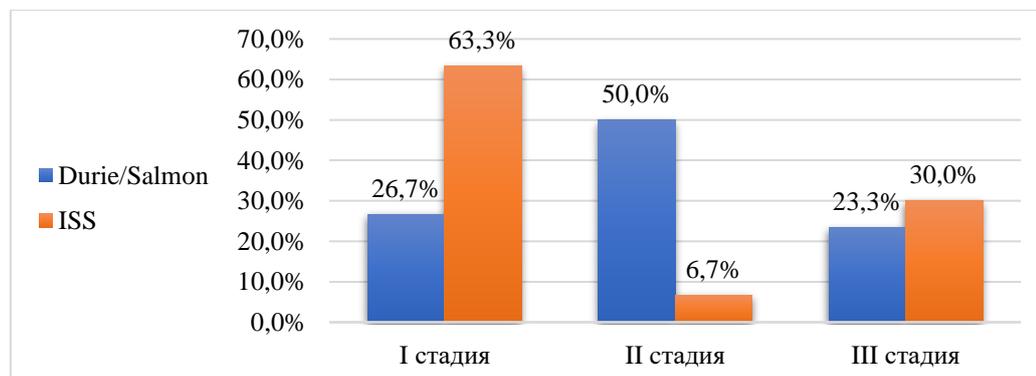


Рисунок 1 – Структура распределения пациентов основной группы в зависимости от стадии заболевания по критериям систем Durie/Salmon и ISS

Дизайн исследования

Все включенные в исследование пациенты были обследованы согласно дизайну исследования до начала ХТ, затем через 3 и 6 месяцев: проведено стандартное клиническое (сбор жалоб, анамнеза, оценка ФР ССЗ), лабораторно-инструментальное (клинический и биохимический анализы крови с определением СРБ, электрофорез белков сыворотки крови, стандартная коагулограмма, ЭКГ) обследование. Проведена оценка общесоматического состояния посредством современных шкал коморбидности: шкалы оценки общесоматического состояния онкологического больного – ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) и индекса Карновского, Гронингенского индекса коморбидности (Groningen Frailty Indicator, GFI) и индекса коморбидности Чарлсон (Charlson Comorbidity Index, CCI), оценка кардиоонкологического риска (однократно до ХТ). Выполнена оценка специфических инструментальных (Эхо-КГ, 24-часовой контроль ЭКГ по Холтеру и АД), и лабораторных методов диагностики (расчет системного индекса воспаления (СИВ) и нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО), оценка биомаркеров повреждения и дисфункции миокарда (hsTnI, NT-proBNP), показателей системного воспаления (IL-1 β и hCRP)). Ввиду наступления критериев исключения (летальный исход, смена программы ХТ) на момент 2-ой Т выбыло 4 пациента, к моменту 3-й Т – еще 5 пациентов. Всем пациентам, включенным в группу ССЗ также были проведены все вышеперечисленные методы обследования однократно, при госпитализации в отделение кардиологии.

Статистическая обработка была проведена с использованием программного пакета SPSS Statistics для MacOS, проверка полученных данных произведена с помощью программы StatTech v. 3.0.5. Анализ включал в себя описательную и статистическую части. Качественные показатели представлены в виде процентов. Для определения вида распределения количественных признаков был использован критерий Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При неправильном распределении данных, результаты представлялись в виде медианы, значений 25- и 75-го перцентилей (межквартильный размах) (Me (Lq ; Uq)). Достоверность динамики показателей связанных групп оценивалась с помощью критериев Фишера и Фридмана, производилась проверка с помощью критерия Вилкоксона для парных измерений. Корреляционный анализ выполнялся для выявления взаимосвязи изучаемых количественных признаков. Сила и направление связи оценивалась с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Статистическая достоверность определялась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая и клиническая характеристика пациентов с ММ до начала специфического лечения

Средний возраст пациентов с ММ составил $63,8 \pm 10$ лет, по половому составу незначительно преобладали лица мужского пола ($n=17$, 56,7%). Основные клинические характеристики пациентов с парапротеинемическим гемобластозом представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ММ до начала специфической терапии

Показатель	Группа ММ (n=30)
Средний возраст, лет	63,8±10
Пол, n (%)	Жен – 13 (43,3); Муж – 17 (56,7)
ИМТ, кг/м ²	25,1 (22,1;28,1)
Курение, n (%)	9 (30)
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, n (%)	23 (76,7)
АГ, n (%):	20 (66,7)
1 стадия	3 (10,0)
2 стадия	8 (26,7)
3 стадия	9 (30,0)
ИБС, n (%)	4 (13,3)
ИМ, n (%)	3 (10,0)
Реваскуляризация, n (%)	2 (6,7)
СД 2 типа, n (%)	7 (23,3)
ЧСС, уд/мин	72±10,9
Пароксизмальная форма ФП/ТП, n (%)	0 (0)
САД, мм.рт.ст	130(120;138)
ДАД, мм.рт.ст.	80 (70;85)

При оценке общесоматического состояния включенных пациентов по шкале ECOG, установлено, что 23,3% ($n=7$) имели практически незначительное снижение толерантности к физической нагрузке (ECOG-1), 60% ($n=18$) проводили более 50% бодрствования в активном состоянии (ECOG-2), 16,7% ($n=5$) были вынуждены проводить в постели больше половины дня. Пациентов с неизменной физической активностью (ECOG-1), а также полностью неспособных к самообслуживанию (ECOG-4) в выборке не было.

Распределение пациентов в основной группе согласно критериям шкалы Карновского, широко используемой в практике врачей онкологов, было распределено следующим образом: у 13,3% ($n=4$) проявления ММ имели незначительное влияние на физическую активность (ИК-90%), у 10% ($n=3$) пациентов сохранение нормальной активности сопровождалось затруднениями (ИК-80%), 60% ($n=18$) сохраняли способность самообслуживания, но имели сложности в выполнении активной работы (ИК – 70%), 13,3% ($n=4$) утратили способность к

полному самообслуживанию и периодически нуждались в посторонней помощи (ИК -50%), а 3,3% (n=1) требовалась постоянная помощь, в том числе и медицинская (ИК-40%).

При анализе распределения группы пациентов с ММ по исходному значению GFI установлено, что медиана показателя составила 3 [2;5] баллов, при этом у 30% (n=10) его значение было меньше медианы данного показателя, тогда как у 40% (n=12) – показатель оказался выше медианы, указывая на значимую коморбидность пациентов. Медиана же ИКЧ составила 4 [3;6] баллов, у 73,3% (n=22) пациентов с онкогематологическим заболеванием ИКЧ соответствовал медиане или превышал ее значение, тогда 26,6% (n=8) имели низкий показатель коморбидности.

При оценке исходного кардиоонкологического риска у пациентов с ММ большая часть пациентов имела исходно низкий и промежуточный риск, в силу чего необходимости в назначении кардиальной терапии de novo или в коррекции имеющейся терапии не было (Рисунок 2).

Оценивая исходную кардиальную терапию до начала специфического лечения, с учетом наличия у большинства пациентов ГБ на момент диагностики парапротеинемического гемобластоza выявлено, что больше половины пациентов принимали бета-адреноблокаторы и терапию модуляторами РААС (иАПФ, БРА). До начала специфического лечения 13,3% (n=4) получали анти тромботическую терапию в связи с наличием в анамнезе ТЭЛА мелких ветвей и ТИА.

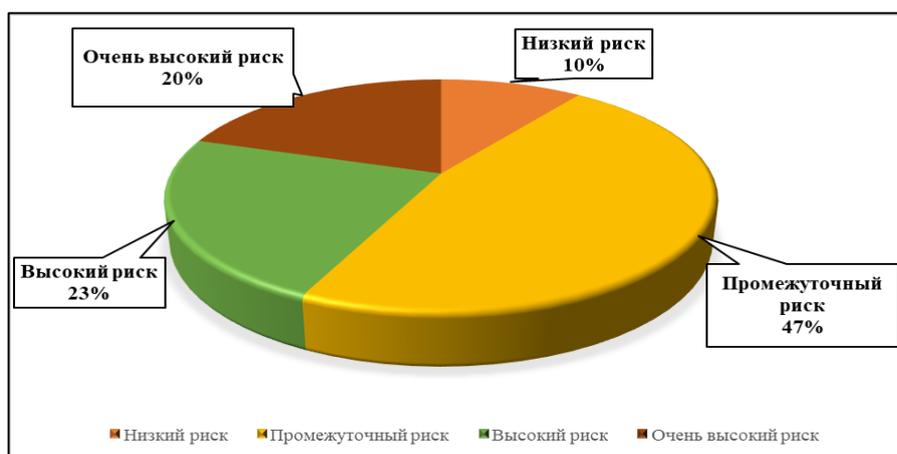


Рисунок 2 – Распределение выборки пациентов с ММ в зависимости от стратификации исходного кардиоонкологического риска

Оценка динамики общеклинических и основных лабораторных показателей пациентов с ММ на фоне проведения специфического лечения

В ходе проводимого исследования на фоне лечения, всем пациентам определялись соответствующие шкалы и индексы коморбидности. На фоне терапии отмечена положительная динамика по результатам шкал ECOG и ИК, что является отражением расширения физической активности пациентов, связанной с эффективной терапией ММ и проведенной в межкурсовой

период пункционной вертебропластики при наличии патологических переломов позвонков и адекватной обезболивающей терапией (Рисунок 3).

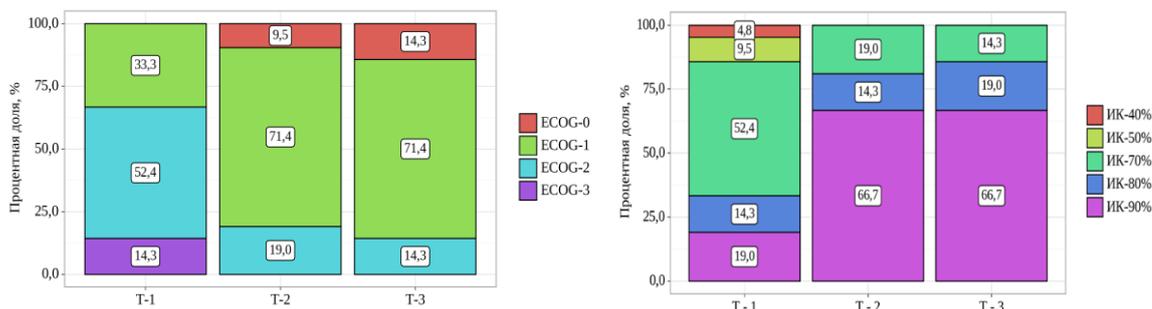


Рисунок 3 – Распределение пациентов с ММ и динамика состояния в зависимости от показателей шкалы ИК на фоне 6-ти курсов ХТ

Несмотря на положительную динамику по шкалам ECOG и ИК, показатели индексов коморбидности GFI и ИКЧ продемонстрировали противоположную динамику (Таблица 2), за счет развития на фоне ХТ таких осложнений, как стероидзависимый СД, эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, периферическая полиневропатия, гепатотоксичность.

Таблица 2 – Динамика индексов коморбидности у пациентов с ММ на фоне ХТ

Показатель	T – 1 (n=30)	T – 2 (n=26)	T- 3 (n=21)	p-значение
GFI	3 (2;5)	4 (3;5)	4 (3;5)	p=0,068
ИКЧ	4 (3;6)	5 (4;6)	5 (4;6)	p<0,05

На фоне проводимой ХТ отмечалось повышение среднего уровня АД и ЧСС (Рисунок 4), при этом для САД и ЧСС различия между исходными показателями и данными на момент 3-ей КТ оказались статистически значимыми ($p < 0,05$). При чем наибольшее повышение АД отмечалось у пациентов, АГ у которых имела место в исходной КТ при установке парапротеинемического гемобластога.

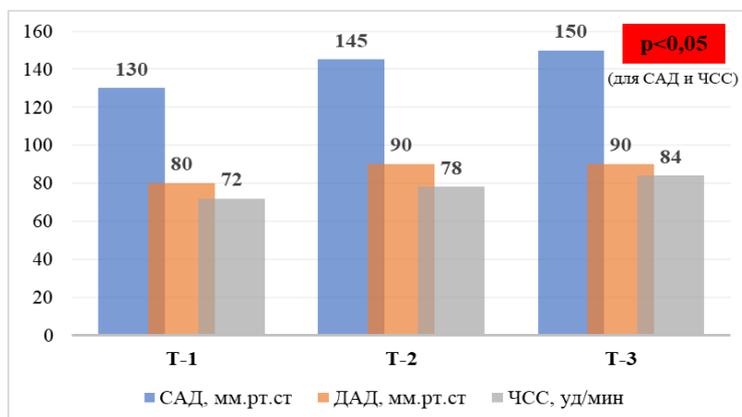


Рисунок 4 – Динамика основных средних значений системных гемодинамических показателей у пациентов с ММ на фоне ХТ

Тенденция к повышению АД и ЧСС отмечалась у пациентов с ММ на фоне специфического лечения несмотря на постоянную коррекцию антигипертензивной, ритмоурежающей терапии (Таблица 3).

Таблица 3 – Динамика структуры кардиальной терапии у пациентов с ММ на фоне ХТ

Группы препаратов	T-1 (n=30)	T-2 (n=26)	T-3 (n=21)	p
иАПФ, чел (%)	15 (50)	19 (73,1)	20 (95,2)	p<0,05
БРА, n (%)	2 (6,7)	6 (23,1)	1 (4,8)	p>0,05
БМКК, n (%)	4 (13,3)	3 (11,5)	4 (19,1)	p<0,05
Бета-блокаторы, n (%)	18 (60)	18 (69,2)	20 (95,2)	p<0,05
Диуретики, n (%)	8 (26,7)	8 (30,8)	8 (26,7)	p>0,05
Статины, n (%)	8 (26,7)	18 (69,3)	20 (95,2)	p<0,05
Антиагреганты, n (%)	5 (16,7)	5 (19,2)	5 (23,8)	p>0,05
Антикоагулянты, n (%)	4 (13,3)	6 (28,6)	9 (42,6)	p<0,05

В ходе результатов оценки основных лабораторных показателей были выявлены следующие статистически значимые изменения: отмечено повышение уровня гемоглобина с 117,6 [99;125] г/л исходно до 137 [125;143] г/л после 6-ти курсов ХТ (p<0,05), снижение общего белка (91 [65,5;105,5] г/л и 63,5 [61;76] г/л до и после ХТ, соответственно (p<0,05)) за счет моноклонального парапротеина (29,3 [8,2;43,8] г/л и 0 [0;0] г/л до начала и после ХТ, соответственно (p<0,05)). Статистически значимо улучшились показатели фильтрационной способности почек: отмечено снижение уровня креатинина с 94,2 [80,7;117,3] мкмоль/л до 82 [72,9;90,1] мкмоль/л до и после 6-ти курсов ХТ, соответственно (p<0,05)). С учетом снижения уровня креатинина, динамика расчетной СКФ была схожей. Значимой динамики изменений уровня электролитов в крови зарегистрировано не было. Все вышеописанные изменения явились закономерно ожидаемыми результатами эффективно проведенной терапии онкогематологического заболевания.

Оценка динамики липидного профиля у пациентов с ММ на фоне специфического лечения

В современной научной литературе появляется все больше информации об изменении показателей липидного спектра у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, как до, так и на фоне лечения. При оценке липидного профиля у пациентов с ММ показатели ОХ, ЛПНП и ЛПВП в первой КТ не превышали лабораторных норм. Несмотря на это, средние показатели ЛПОНП (медиана 0,58ммоль/л (0,41; 0,87)) и ТГ (медиана 1,15ммоль/л (0,91; 1,57)) у пациентов с парапротеинемией приближались к нижней границе нормы в 1-й КТ. Это может свидетельствовать о том, что в КМ патологические плазматические клетки активно используют липопротеиды для дифференцировки и пролиферации злокачественных клеток, что затрудняет исходную оценку липидного спектра у пациентов с ММ.

На фоне курсовой ХТ во 2-й Т отмечена тенденция к повышению медианы уровней ОХ, ЛПОНП, ТГ ($p > 0,05$) и достоверное увеличение медианы ЛПОНП ($p < 0,05$) (Таблица 4), несмотря на то, что больше 50% пациентов на тот момент имели в составе сопроводительной терапии статины. Этот факт также может быть свидетельством неистинного уровня исходных показателей липидограммы или демонстрировать токсическое влияние ХТ. Дальнейшее снижение показателей к моменту 3-ей Т, вероятнее всего, связано с назначением статинов практически всем включенным в исследование пациентам.

Таблица 4 – Динамика уровня показателей липидного спектра у пациентов с ММ на фоне специфического лечения

Показатель	Т – 1 (n=30)	Т – 2 (n=26)	Т – 3 (n=21)	р (кФ)	р (кВ)
Общий холестерин, ммоль/л (N 3,2-5,6)	4,69 [4,1; 6,06]	6,06 [4,9; 6,89]	4,46 [4,01;4,69]	p=0,247	p2-1 = 0,196 p3-1 = 0,139 p3-2 = 0,210
ЛПОНП, ммоль/л (N 0,19-0,77)	0,58 [0,41;0,81]	0,69 [0,55; 0,85]	0,46 [0,3; 0,62]	p=0,459	p2-1 = 0,896 p3-1 = 0,575 p3-2 = 0,953
ЛПНП, ммоль/л (N 0,19-0,77)	2,78 [2,39;3,2]	3,74 [3,27;4,38]	2,45 [2,07;3,21]	p = 0,023	p3-1 <0,001 p 2-1 = 0,004 p3-2 = 0,004
ЛПВНП, ммоль/л (N >0,9)	0,89 [0,79; 1,15]	1,36 [0,94; 1,76]	1,32 [0,92;1,36]	p=0,097	p2-1 = 0,896 p3-1 = 0,575 p3-2 = 0,953
ТГ, ммоль/л (N 0,41-1,7)	1,15 [0,91; 1,57]	1,39 [0,96; 1,57]	1,02 [0,67;1,36]	p=0,641	p2-1 = 0,133 p3-1 = 0,241 p3-2 = 0,110

Оценка динамики стандартных и специфических показателей системного воспаления у пациентов с ММ на фоне специфического лечения

На фоне проведенного лечения отмечено достоверное снижение уровня ферритина в сыворотке крови ($p < 0,05$), тогда как сравнение динамики других островоспалительных тестов значимой динамики не выявило (Таблица 5).

Таблица 5 – Динамика основных стандартных показателей, отражающих системное воспаление.

Показатель	Т-1 (n=30)	Т-2 (n=20)	Т-3 (n=10)	р (кФ)*	р (кВ)**
СРБ, мг/л (N 0-5)	3,00 [2;14,3]	1,00 [0,71; 3,91]	3,81 [2,14; 13,4]	p=0,772	p2-1 = 0,163 p3-1 = 0,933 p3-2 = 0,398
Фибриноген, г/л (N 2- 4)	3,30 ± 0,87	4,52 ± 1,43	4,23 ± 0,99	p=0,125	p2-1 = 0,039 p3-1 = 0,123 p3-2 = 0,502
Ферритин, нг/мл (N 5 – 148)	289,5 [241,8; 378]	119,5 [101,75; 183,3]	116,5 [69,6; 208,7]	p=0,034	p2-1 = 0,646 p3-1 = 0,036 p3-2 = 0,859

Обращает на себя внимание достоверное увеличение показателей СИБ и НЛО на фоне проводимой ХТ ($p < 0,05$) (Рисунок 5). Учитывая особенности расчета вышеуказанных

параметров, очевидно, что исходно более низкие показатели связаны с изначальным снижением фракции нейтрофилов и моноцитов в КМ за счет пролиферации патологических ПК, тогда как на фоне лечения отмечается повышение указанных фракций лейкоцитов (эффективность ХТ, использование высоких доз ГКС в программной ХТ).

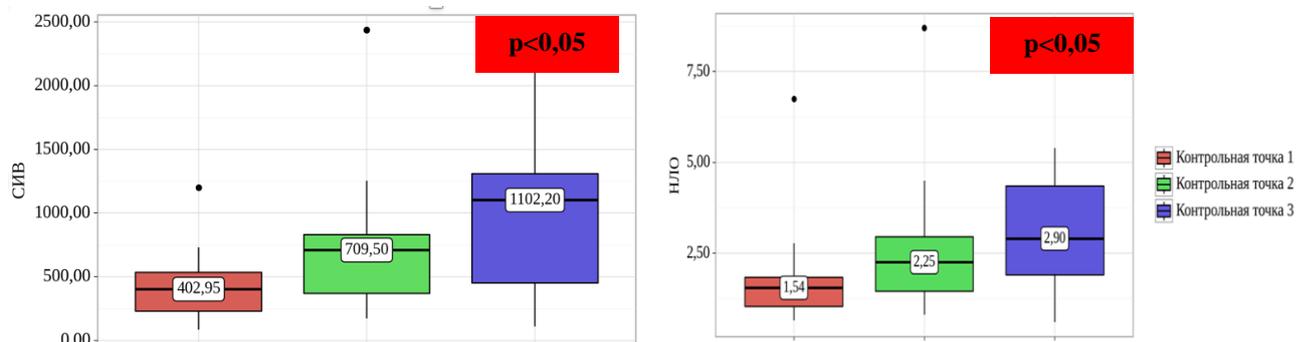


Рисунок 5 – Динамика СИБ и НЛО у пациентов с ММ на фоне бортезомиб-содержащих курсов химиотерапии

При оценке динамики уровня IL-1 β исходное значение показателя было равно 5,15 [4,05; 5,77] пг/мл, что не превышало лабораторных референсных норм. Обращает на себя внимание, что при внутригрупповом распределении уровня данного маркера, отмечено, что у пациентов с более распространенной стадией ММ по системе стадирования ISS, показатели уровня IL-1 β в сыворотке крови достоверно ниже: так, у пациентов с I стадией заболевания концентрация биомаркера составила 5,31 [4,45;6,70] пг/мл, у пациентов со II стадией – 5,74 [5,71;5,77] пг/мл, а при III стадии онкогематологического процесса 4,13 [3,70;4,56] пг/мл ($p < 0,05$). Однако, в динамике уровень цитокина имел тенденцию к повышению, составив во 2-й Т 5,9 [4,81; 6,12] пг/мл, а на завершающем этапе – 6,22 [5,66; 6,52] пг/мл ($p > 0,05$). Уровень hsCRP продемонстрировал прямо противоположную тенденцию, постепенно снижаясь на фоне ХТ и составил 1,02 [0,02; 2,71] МЕ/л, 0,36 [0,01; 0,83] МЕ/л и 0,02 [0,02; 0,82] МЕ/л для 1-й, 2-й и 3-ей Т, соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, можно высказать предположение о том, что у пациентов с ММ уровень цитокина снижен именно за счет угнетения костного мозга, что подтверждает тенденция его повышения на фоне лечения, тогда как исходно высокий уровень hsCRP и его постепенное снижение следует рассматривать как проявление активности ММ и ответ на эффективную терапию онкогематологического заболевания.

Оценка динамики доказанных маркеров кардиотоксичности у пациентов с ММ на фоне специфического лечения

Рисунке 6 представлена динамика основных доказанных маркеров кардиотоксичности.

На Анализ основных маркеров кардиотоксичности ХТ показал, что в ходе лечения ММ средний уровень NT-proBNP имел тенденцию к снижению. В первый момент исследования концентрация биомаркера составила 316 [75,9; 602,6] пг/мл, во второй уменьшилась в 2 раза – 144,0 [102,3; 294,0] пг/мл, а на заключительном этапе составила в среднем 109,2 [59,9; 344,5]

пг/мл ($p > 0,05$). Данное наблюдение можно связать с непосредственным наличием онкологического заболевания, так как других значимых кардиальных и некардиальных причин (ожирение, нарушение функции почек, значимое снижение уровня гемоглобина) его повышения в основной группе выявлено не было; данных за наличие СНсФВ у включенных пациентов не получено. Предположение об исходно недостоверно высоком уровне NT-proBNP может быть подкреплено и динамикой его концентрации на фоне терапии.

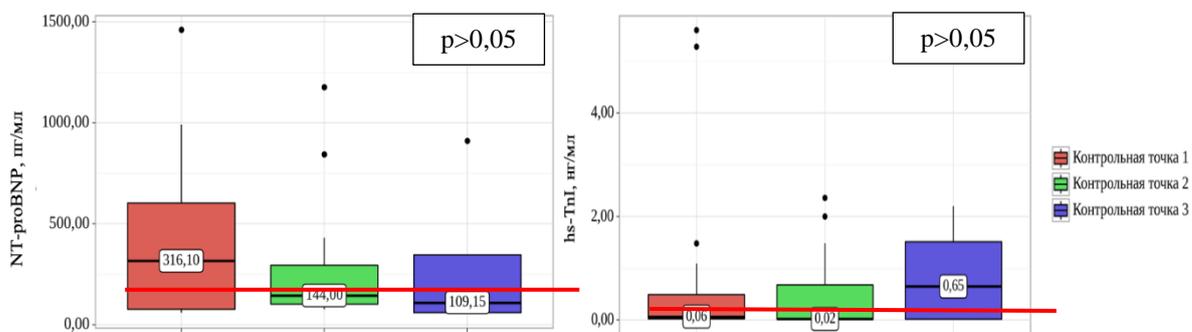


Рисунок 6 – Динамика изменения концентрации NT-proBNP и hsTnI у пациентов с ММ на фоне специфического лечения

Уровень hsTnI имел прямо противоположные результаты, увеличившись более чем в 10 раз на фоне лечения онкологического заболевания: в исходе уровень кардиоспецифичного маркера не превышал референсных норм и составил 0,06 [0,03; 0,49] нг/мл и увеличился до 0,65 [0,02; 1,51] нг/мл, что выше заявленных интервалов нормального уровня в 6 раз ($p > 0,05$). При этом, повышения концентрации биомаркера не сопровождалось ни клиническими, ни инструментальными изменениями, характерными для ишемии миокарда. Представленная динамика может быть свидетельством, как субклинического повреждении миокарда на фоне ХТ, так и исходно недостоверной интерпретации уровня биомаркера.

Оценка динамики изменений основных морфофункциональных параметров сердца у пациентов с ММ на фоне специфического лечения

По результатам анализа изменений стандартной ЭКГ на фоне 6-ти курсов бортезомиб-содержащей ХТ было выявлено, что количество пациентов, у которых при проведении ЭКГ в покое регистрировалось единичные НЖЭС статистически значимо возросло: исходно НЖЭС регистрировались у 20 % ($n=6$) пациентов, после завершения ХТ – у 71,4% ($n=15$) ($p < 0,05$). К тому же, достоверно значимо увеличилось и количество НЖЭС, подтвержденное результатами ХМ-ЭКГ (медиана НЖЭС до курсов ХТ – 115 (87; 212), после 6-ти курсов ХТ – 357 (207; 508) ($p < 0,05$)). Несмотря на достоверность результатов, полученных при помощи инструментальных методов исследования, клинической значимости данные изменения не имели.

В ходе оценки морфофункциональных показателей выявлено достоверное увеличение степени гипертрофии задней стенки ЛЖ: медиана исходного показателя составила $0,90 \pm 0,14$ мм, тогда как после 6-ти курсов ХТ $1,11 \pm 0,13$ мм ($p < 0,05$), отмечена тенденция к утолщению МЖП

(медиана исходной точки $0,94 \pm 0,18$ мм, спустя 6 месяцев $-1,13 \pm 0,23$ ($p > 0,05$)). Обращает на себя внимание тенденция к снижению ФВ ($63,12\% \pm 6,02$ и $59,57\% \pm 5,09$, средние показатели исходно и после 6-ти курсов ХТ, соответственно ($p > 0,05$)), ухудшению параметров диастолической функции в виде снижения значений E/A ($1,00 [0,9; 1,17]$ и $0,75 [0,62; 0,92]$ до и после ХТ ($p > 0,05$)), и незначительного увеличения расчетного E/e' (медиана до курсов – $8,1 [6,2; 11,7]$, после 6-ти курсов – $8,4 [6,9; 10,8]$, $p > 0,05$). Выявлено также незначительное увеличение объема ЛП, медиана которого исходно составила $56,25 \pm 25,51$ мл и увеличилась до $63,00 \pm 23,76$ мл после 6-ти курсов ХТ ($p < 0,05$), однако ИОЛП имел противоположную динамику ($30,4 [26,7; 35,2]$ мл/м² и $29,3 [27,1; 36,7]$ мл/м² $p > 0,05$)), что вероятнее всего, связано с увеличением ИМТ у пациентов с ММ на фоне терапии. Изменений других параметров Эхо-КГ выявлено не было.

Таким образом, по прошествии 6-ти курсов ХТ по программе VCd, доказанных критериев истинной кардиотоксичности, согласно современным кардиоонкологическим рекомендациям [Lyon A., 2022], ни у одного из включенных в исследование пациентов достигнуто не было. Однако, с учетом продемонстрированных изменений уровней липидов, hsTnI, целесообразно проведение исследований с более долгосрочной оценкой основных параметров Эхо-КГ исследования.

Исходная взаимосвязь островоспалительных индексов и основных диагностических критериев ММ с параметрами Эхо-КГ, показателям липидного спектра и лабораторными маркерами кардиотоксичности

В ходе корреляционного анализа выявлены достоверные корреляционные связи обратного характера между исходным значением ФВ ЛЖ, уровнем hsCRP ($r = -0,557$; $p = 0,003$) и количеством ПК в КМ ($r = -0,443$; $p = 0,023$). Также определена взаимосвязь между количеством ПК и уровнем hsCRP прямого характера ($r = 0,431$; $p = 0,022$). Выявленная совокупность взаимосвязей предполагает исходное влияние ММ на миокард посредством hsCRP-опосредованного пути.

Особенно интересной находкой явилось выявление достоверных корреляционных связей между уровнем патологического парапротеина и проатерогенными липидами (Таблица б), что подтверждает предположение о потреблении липопротеидов патологическими ПК в КМ и подчеркивает трудности интерпретации липидограммы у пациентов с ММ на момент постановки диагноза.

Таблица 6 – Взаимосвязь исходного значения проатерогенных липидов и концентрации М-градиента

Показатель	Корреляция	p
Общий холестерин	$r = -0,495$	$p = 0,010$
ЛПНП	$r = -0,498$	$p = 0,006$
ЛПОНП	$r = -0,376$	$p = 0,044$
ТГ	$r = -0,527$	$p = 0,003$

В ходе корреляционного анализа установлено наличие достоверных обратных взаимосвязей уровня hsTnI с уровнями патологического парапротеина и СОЭ умеренной и заметной силы, соответственно ($r=-0,484$; $p=0,009$; $r=-0,676$; $p=0,001$), а также обратной взаимосвязи слабой силы с уровнем исходного гемоглобина ($r=-0,117$; $p=0,042$). Представленные взаимосвязи демонстрируют сложность межбелковых взаимодействий в сыворотке крови у пациентов с ММ, что подчеркивает сложности интерпретации исходного уровня маркера повреждения миокарда hsTnI, затрудняя его использование в качестве критерия оценки исходного кардионкологического риска у данной группы пациентов.

Оценка основных клинических, лабораторных и инструментальных параметров пациентов с доказанными ССЗ

Согласно дизайну представленного исследования, исходно было включено 30 пациентов соответствующего возраста, имеющих доказанную патологию ССС без онкопатологии и ХТ в анамнезе. Однако, в ходе сравнительной статистической обработки двух групп (группы ММ и ССЗ), были выявлены значимые достоверные различия, как по клинико-anamнестическим данным, так и по объему исходной кардиальной терапии, в связи с чем, дальнейшая обработка и изложение результатов были представлены без использования методов статистического сравнения (описательный характер).

При анализе полученных данных было определено, что средний возраст пациентов составил $64 \pm 9,3$ года, включено 14 женщин (46,7%) и 16 мужчин (53,3%). При оценке других ФР ССЗ определено, что средний ИМТ в группе ССЗ составил $29,2 [26,6;30,9]$ кг/м², 43,3% ($n=13$) являлись курильщиками, у 76,7% ($n=23$) имел местоотягощенный по ССЗ семейный анамнез, у 30% ($n=9$) установлен СД 2 типа. Все включенные пациенты страдали ГБ и ИБС, последний был верифицирован коронароангиографией или МСКТ коронарных артерий, выполненные на амбулаторном этапе. У 26,7% ($n=8$) в анамнезе был ИМ, при этом, 6-м из них (20%) была проведена реваскуляризация. Средние значения АД по результатам суточного мониторинга составили $140 [128;159]$ и $87 [80;94]$ мм рт ст, медиана ЧСС – $67,4 \pm 10,6$ уд/мин. На момент госпитализации в кардиологическое отделение №1 УКБ №1 большая половина исследуемых в качестве постоянной кардиальной терапии имела иАПФ – 17 человек (56,7%), БРА – 19 человек (63,3%), статины – 23 человека (76,7%), практически все пациенты в качестве ритмоурежающей и антигипертензивной терапии принимали бета-блокаторы – 28 пациентов (93,3%).

Среднее значение GFI у пациентов с ССЗ составил 2 [2;3] балла, тогда как данный показатель ИКЧ был равен 3 [2;4] баллам. У пациентов с ММ данные показатели были выше, что подчеркивает их большую коморбидность.

При оценке основных лабораторных показателей определено, что медиана креатинина в группе ССЗ составила $89,2 [81,2;110,7]$ мкмоль/л и не выходила за пределы референсных

значений, тогда как медиана СКФ, подсчитанная по формуле СКД-ЕРІ составила 61,5 мл/мин/1,73м², что соответствует незначительному нарушению фильтрационной способности почек. Медианы других лабораторных показателей (клинический анализ крови, показатели белкового и электролитного состояния, уровень глюкозы) не выходили за рамки лабораторных норм.

При оценке результатов липидного профиля в группе пациентов с ССЗ было определено, что медиана ОХ составила 5,28 [4,58; 5,74] ммоль/л, ЛПНП – 3,27 (2,35; 3,45) ммоль/л, ЛПВП – 1,06 [0,9; 1,29] ммоль/л. Однако, при анализе ЛПОНП и ТГ в данной группе было показано, что большинство пациентов не достигали целевых уровней, несмотря на постоянный прием гиполипидемической терапии. Медиана уровня ЛПОНП составила 0,58 [0,41; 0,87] ммоль/л, а ТГ – 1,78 [1,28; 2,35] ммоль/л. При сопоставлении результатов липидного профиля пациентов с ССЗ и ММ, показано, что в группе пациентов с ММ все показатели липидограммы несколько ниже, что может подтверждать предположение об активном участии липопротеидов в онкогенезе парапротеинемического гемобластоза.

По результатам оценки основных маркеров системного воспаления (лейкоциты, абсолютное число нейтрофилов, СРБ, фибриноген, ферритин) и СОЭ было показано, что все показатели в группе ССЗ, в отличие от группы ММ, находились в рамках референсных значений. Показатели НЛЮ и СИВ в группе пациентов с ССЗ составили 2,04 [1,51; 2,45] и 458 [358,5; 637;3], соответственно, при этом медиана НЛЮ превышала референсный порог, в 1,0-1,6. Оба показателя были выше в группе ССЗ относительно группы ММ, что может быть связано с нарушением гранулоцитопоза в КМ при ММ. При изучении специфических маркеров системного воспалительного ответа продемонстрировано, что медиана ИЛ-1 β составила 5,79 пг/мл (5,34; 6,25), hsCRP – 0,06 МЕ/л (0,01; 0,64), не превышая лабораторных норм. При сопоставлении средних значений показателей относительно данных группы ММ в исходной Т, были определены следующие различия: при ММ медиана ИЛ-1 β была ниже, чем в группе с ССЗ, тогда как для средних значений hsCRP соотношение имело прямо противоположный характер, что позволяет высказать предположении о различии системного воспалительного ответа. Вероятнее всего, развитие ССЗ взаимосвязано с гиперпродукцией ИЛ-1 β в сосудистом русле, тогда как при ММ ИЛ-1 β имеет высокие концентрации в КМ, а в сосудистом русле ключевым гуморальным маркером является hsCRP.

Вышеописанное подтверждается наличием у пациентов с ССЗ, прямой достоверной корреляционной связи заметной силы между ЛПОНП и ИЛ-1 β ($r=0,735$, $p=0,011$), которая не была определена для пациентов с ММ.

Среднее значение уровня hs-TnI в группе ССЗ составило 0,26 [0,02; 0,63] нг/мл и превышало норму в 0,1 нг/мл у 16 (53,3%) пациентов, при этом у пациентов с превышающими

значениями маркера на момент забора материала не было ни клинических, ни электрофизиологических изменений (результаты ЭКГ) указывающих на ишемию миокарда. Медиана уровня NT-proBNP составляла 169,8 [78,6; 495,6] пг/мл, что соответствует референсной норме, однако у 10 пациентов (33,3%) отмечено превышение лабораторных норм. При этом четких клинических данных за наличие ХСН у пациентов группы ССЗ не выявлено, но исключить ХСНсФВ до конца нельзя, так как среди прочих причин повышения NT-proBNP можно назвать лишь избыточную массу тела, определенную в данной группе.

При Эхо-КГ исследовании пациентов с доказанными ССЗ показано, что признаков значимой гипертрофии миокарда и нарушения систолической функции не отмечено (сопоставимо со средними показателями результатов Эхо-КГ группы ММ). Однако, имели место признаки диастолической дисфункции: средние значения E/A составили 0,65 [0,58;0,85], E/e' – 12,4 [7,2;13,4], а объема ЛП – 52 [49;64] мл, что явилось худшим результатом, относительно группы ММ.

ВЫВОДЫ

1. При анализе изменений СС-статуса и липидного профиля у исследуемых пациентов с ММ на фоне ХТ выявлены следующие изменения: достоверное увеличение уровня САД и ЧСС ($p < 0,05$) при регулярной коррекции антигипертензивной терапии, достоверное увеличение уровня ЛПНП (2,94 ммоль/л и 3,67 ммоль/л, соответственно ($p < 0,01$)), тенденция к нарастанию уровня других проатерогенных липопротеидов (медианы ОХ 4,69 ммоль/л и 6,06 ммоль/л, ЛПОНП 0,58 ммоль/л и 0,69 ммоль/л, ТГ 1,15 ммоль/л и 1,39 ммоль/л ($p > 0,05$ для ОХ, ЛПОНП, ТГ) до и после ХТ, соответственно).
2. Оценка изменений уровней специфических маркеров воспаления до и после 6 курсов противоопухолевой терапии у изучаемых больных ММ выявила разнонаправленные тенденции: уровень hsCRP снижался (1,02 МЕ/л и 0,02 МЕ/л, соответственно ($p > 0,05$)), уровень IL-1β повышался (5,15 пг/мл и 6,22 пг/мл, соответственно ($p > 0,05$)).
3. В ходе оценки динамики рекомендованных маркеров кардиотоксичности на фоне 6 курсов противоопухолевой терапии у исследуемых больных ММ выявлены разнонаправленные тенденции: снижение уровня NT-proBNP (316 пг/мл и 109,2 пг/мл, соответственно ($p > 0,05$)), повышение уровня hsTnI (0,06 нг/мл и 0,65 нг/мл, соответственно ($p > 0,05$)).
4. На фоне 6-ти курсов ХТ с использованием ИП у исследуемых пациентов ММ выявлены следующие изменения морфофункциональных параметров сердца: достоверное увеличение степени гипертрофии ЗС ЛЖ (0,9 мм и 1,1 мм до и после ХТ, соответственно, $p < 0,05$), тенденция к ухудшению диастолической функции миокарда ЛЖ (E/A 1,0 и 0,75, E/e' 8,1 и 8,4 до и после ХТ, соответственно ($p > 0,05$)).

5. Посредством корреляционного анализа установлены достоверные взаимосвязи: М-градиент и проатерогенные липиды ($p < 0,05$), М-градиент и Е/А ($p < 0,05$), hsCRP и ФВЛЖ ($p < 0,05$), ПК и ФВЛЖ ($p < 0,05$), отражающие исходное влияние течения ММ на СС-статус, а также различия уровня IL-1 β в зависимости от стадии ММ ($p < 0,05$), что свидетельствует об искаженном иммунновоспалительном статусе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При стратификации исходного кардиоонкологического риска пациентов с ММ полученные значения концентраций NT-proBNP и hsTnI на момент верификации диагноза необходимо оценивать только в сочетании с кардиальным анамнезом, результатами трансторакальной Эхо-КГ и основными клинико-лабораторными показателями, отражающими активность и тяжесть течения онкогематологического заболевания ввиду влияния клинических и патогенетических особенностей парапротеинемического гемобластоza на исходный уровень оцениваемых кардиоспецифических маркеров в сыворотке крови пациентов с ММ.

2. Всем пациентам с впервые верифицированной ММ необходим тщательный мониторинг липидограммы и своевременное назначение полноценной гиполипидемической терапии на фоне проводимых курсов ХТ с применением ИП, так как исходные значения показателей липидного профиля у исследуемых пациентов с ММ на момент верификации диагноза могут быть результатом проявления активности опухолевого процесса, затрудняя объективную оценку липидного статуса.

3. Пациентам с ММ необходимо проводить постоянный тщательный контроль АД и ЧСС, а также отдавать предпочтение назначению более интенсивной антигипертензивной и ритмоурежающей терапии в период проведения курсов ХТ первой линии с включением ИП.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Lesions of intracardiac hemodynamics before specific antitumor therapy in patients with multiple myeloma / I.S. Ilgisonis, **S.A. Kardanova**, V.I. Ershov, E.V. Privalova, Yu.N. Belenkov // Тезисы Heart Failure Congress. – 2020.

2. Структурно-функциональные изменения сосудистого русла в основе формирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных раком желудка / **С.А. Карданова**, Ю.Ю. Кириченко, И.С. Ильгисонис, Ю.Н. Беленков, В.И. Ершов // Тезисы «Национального Онлайн-Конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2020». Кардиология. – 2021.

3. Особенности сердечно-сосудистого статуса и внутрисердечной гемодинамики у больных множественной миеломой до начала противоопухолевой терапии / **С.А. Карданова**, И.С. Ильгисонис, В.И. Ершов, Е.В. Привалова, Ю.Н. Беленков // **Кардиология**. – 2022. – Т. 62, № 2. – С. 4-11. – doi: 10.18087/cardio.2022.2.n1868 [**Scopus**].

4. Case Report: AL Amyloidosis Severe Restrictive Cardiomyopathy Associated with Multiple Myeloma-Diagnostic Difficulties / Y.Y. Kirichenko, I.S. Ilgisonis, E.S. Nakhodnova, I.Y. Sokolova, O.V. Bochkarnikova, **S.A. Kardanova**, O.V. Lyapidevskaya, E.V. Privalova, V.I. Ershov, Y.N. Belenkov // **Front Cardiovasc Med.** – 2022. – Vol. 9. – P. 862409. – doi: 10.3389/fcvm.2022.862409. PMID: 35770217; PMCID: PMC9235537. [**Scopus, Web of science**].
5. Взаимосвязь маркеров острой фазы воспаления, параметров липидного состава крови и внутрисердечной гемодинамики на фоне химиотерапии у больных с множественной миеломой / **С.А. Карданова**, Ю.Ю. Кириченко, О.В. Бочкарникова, О.Н. Антюфеева, Ю.Б. Кочкарева, О.Ю. Виноградова, Е.В. Привалова, И.С. Ильгисонис, В.И. Ершов, Ю.Н. Беленков // **Кардиология.** – 2022. – Т. 62, № 9. – С. 18-26. – doi: 10.18087/cardio.2022.9.n2183 [**Scopus**].
6. Общесоматический статус и липидный профиль пациентов с множественной миеломой: динамика и взаимосвязь на фоне бортезомиб-содержащих курсов химиотерапии / **С.А. Карданова**, Д.А. Буданова, Ш.М. Муртузалиев, М.М. Панкрашкина, И.С. Ильгисонис // **Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования.** – 2022. – № 5. – С. 13-20. – doi: 10.24412/2686-9365-2022-5-13-20.
7. Ассоциация провоспалительных маркеров с параметрами внутрисердечной гемодинамики у пациентов с множественной миеломой на фоне полихимиотерапии с включением ингибиторов протеасом / **С.А. Карданова**, И.С. Ильгисонис, Ю.Ю. Кириченко, О.В. Бочкарникова, О.Н. Антюфеева, Е.В. Привалова, Ю.Н. Беленков // Тезисы «Образовательный форум «Российские дни сердца 2022»».
8. Постлучевое поражение коронарных артерий у пациентки с исходной постцитостатической кардиомиопатией и первично-множественным метакронным раком (клинический случай) / **С.А. Карданова**, И.С. Ильгисонис, Ю.Ю. Кириченко, Ш.М. Муртузалиев, Р.С. Маркарян, Е.Ю. Аносова, Д.А. Буданова, Н.В. Гагарина, Е.В. Привалова, Ю.И. Найманн, Ю.Н. Беленков // Тезисы и устный доклад «Российский национальный конгресс кардиологов 2022»».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация	ЛПОНП – липопротеиды очень низкой
гемопозитическими стволовыми клетками	плотности
ВДХТ – высокодозная химиотерапия	ММ – множественная миелома
ИК – индекс Карновского	НЖЭС – наджелудочковая экстрасистола
ИКЧ – индекс коморбидности Чарльсон	НЛО – нейтрофильно-лимфоцитарное
ИП – ингибиторы протеасом	соотношение
КМЦ – кардиомиоцит	ОХ – общий холестерин
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности	ПК – плазматические клетки
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности	СИВ – системный индекс воспаления

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

Т – контрольная точка

ТГ – триглицериды

ФР – факторы риска

ХТ – химиотерапия

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

ECOG – шкала оценки общего состояния онкологического больного

GFI – Гроненгенский индекс коморбидности

hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок

hsTnI – высокочувствительный тропонин I

IL-1 β – интерлейкин 1 β

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида