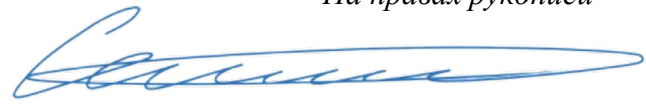


На правах рукописи



Салахеева Екатерина Юрьевна

**Оценка структуры и функции левого предсердия и маркеров системного воспаления у
больных с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения
полихимиотерапии**

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:

академик РАН, профессор,
доктор медицинских наук

Беленков Юрий Никитич

Официальные оппоненты:

Джигоева Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий сотрудник

Потиевская Вера Исааковна – доктор медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена, филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научная группа кардиоонкологии, заведующая группой

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

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 организаци и: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы исследования

Благодаря современным протоколам комплексной ПХТ отмечено значимое сокращение смертности и увеличение продолжительности жизни пациентов с онкологическими заболеваниями, в частности, с опухолями кроветворной системы. Однако, помимо очевидных преимуществ, отмечено и проявление побочных эффектов, вызываемых противоопухолевыми препаратами. Одной из самых актуальных проблем является развитие ССО у пациентов, излечившихся от ЗНО. Спектр КВТ-осложнений весьма разнообразен, могут быть как бессимптомные явления, так и развитие клинически значимых нарушений ритма/проводимости, ишемических событий, дисфункции миокарда предсердий и желудочков – сердечная дисфункция, связанная с терапией рака. Согласно данным статистики, на долю ССЗ у больных, излечившихся от рака, приходится около трети всех осложнений, что послужило причиной развития такой отрасли кардиологии, как кардиоонкология. Задачами КО являются оценка и стратификация факторов риска, подбор оптимальной программы диагностики и лечения, разработка принципов профилактики и реабилитации КВТ-осложнений ПХТ. В 2022 г. ЕОК (ESC) впервые разработало клинические рекомендации по кардиоонкологии, в котором отражены все вышеупомянутые задачи.

В настоящее время все больше внимания уделяется такому проявлению сердечной дисфункции, как миопатия левого предсердия (мЛП), которая предположительно, может являться ранним предиктором дисфункции миокарда левого желудочка. Под термином «миопатия левого предсердия» подразумевается совокупность структурных и функциональных изменений ЛП, а также электрофизиологических нарушений, способных потенциально вызвать значимые клинические проявления.

У больных ЛПЗ имеет место тесная взаимосвязь между непосредственно онкологическим процессом и ремоделированием ЛП независимо от общепопуляционных факторов риска (возраст, ожирение, дислипидемия, АГ, СД и пр.). Имеются данные о том, что наличие и течение онкологического процесса ассоциировано с развитием мЛП еще до начала лечения. Такую взаимосвязь можно объяснить: воздействием персистирующей циркуляцией провоспалительных цитокинов, вазоактивных пептидов, биомаркеров субклинического хронического воспалительного ответа, продуцируемых опухолевыми клетками, и активацией биогормональных систем, что способствует как формированию благоприятной среды для

развития и прогрессии онкологического процесса, так и развитию воспаления мышечной стенки сердца, дисфункции микроциркуляции, кардиального фиброза.

Помимо непосредственного вклада ЗНО в развитие сердечной дисфункции, большое влияние оказывает противоопухолевая терапия, в частности, АА, используемые в большинстве протоколов по лечению ЛПЗ. Влиянию АА на развитие кардиотоксичности посвящено множество исследований и сформирована шкала риска развития КО-осложнений, однако, в ней не учитывается оценка состояния левого предсердия.

Использование современных методов оценки структурно-функционального состояния миокарда левого предсердия могло бы способствовать оптимизации подходов к оценке исходных рисков развития мЛП, позволяя выделить когорту пациентов с более высокой вероятностью ССО и требующую более тщательного контроля, превентивной кардиальной терапии и персонализированных программ мониторинга за состоянием пациента.

Степень разработанности темы

В настоящее время работы, посвященные дисфункции левого предсердия и их связи с лимфопролиферативными заболеваниями, немногочисленны, что подтверждает актуальность данной работы, так как раннее выявление предикторов, понимание реализации процессов и своевременное предупреждение развития кардиотоксичности позволило бы повысить продолжительность жизни и улучшить ее качество у больных с лимфопролиферативными заболеваниями.

Цель исследования

Оценить структуру и функцию левого предсердия, маркеры системного воспаления у больных с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения полихимиотерапии.

Задачи исследования

1. Оценить степень выраженности системного воспаления у больных с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне ПХТ и сравнить с параметрами пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска без онкологического процесса.
2. Изучить структурно-функциональные изменения левого предсердия у больных с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне ПХТ и сравнить с параметрами пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска без онкологического процесса.

3. Оценить частоту развития наджелудочковых нарушений ритма у больных лимфопролиферативными на фоне ПХТ и сравнить с параметрами пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска без онкологического процесса.
4. Исследовать взаимосвязь маркеров системного воспаления, параметров деформации/дисфункции ЛП и наджелудочковых нарушений ритма у больных ЛПЗ.

Научная новизна

В представленном диссертационном исследовании впервые выполнена комплексная оценка влияния противоопухолевой терапии на изменения структуры и функций миокарда левого предсердия, показатели системного воспаления и развитие наджелудочковых нарушений ритма у пациентов с впервые выявленными лимфопролиферативными заболеваниями посредством определения уровня сывороточных островоспалительных маркеров, проведения неинвазивных методов исследования (трансторакальная эхокардиография с использованием метода speckle-tracking, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру).

В ходе исследования показано, что у больных ЛПЗ исходно регистрируется более высокий уровень воспалительных маркеров, имеются нарушения структурно-функциональных показателей левого предсердия и более часто отмечаются наджелудочковые нарушения ритма при сравнении с пациентами без ЛПЗ, но со сходными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Изменения параметров ЛП усугубляются на фоне проведения полихимиотерапии, несмотря на значимое снижение концентрации маркеров воспаления в динамике. Эти данные свидетельствуют о непосредственном самостоятельном влиянии опухолевого процесса на миокард левого предсердия, а также демонстрируют кардиотоксические эффекты противоопухолевой терапии, проявляющиеся усугублением миопатии ЛП.

Аналогичных исследований в современной отечественной и зарубежной литературе не встречается.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенная комплексная оценка исходного уровня маркеров системного воспаления, структурно-функциональных изменений миокарда ЛП и наджелудочковых нарушений ритма у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, их изменений в динамике на фоне проведения 6 курсов полихимиотерапии позволит определить возможные дополнительные критерии для стратификации исходного риска развития кардиотоксических осложнений у

пациентов данной группы, определить характер и объем превентивной кардиологической помощи.

Основные научные выводы и практические рекомендации внедрены в лечебный процесс пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, 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, продольного, одноцентрового исследования. До начала исследования всеми включенными пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исходно в работу было включено 30 пациентов с впервые установленным диагнозом лимфопролиферативного заболевания и 30 пациентов без онкологического заболевания, но со сходными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение углеводного обмена). Согласно дизайну исследования, пациентам были выполнены стандартные лабораторные, инструментальные, а также специфические инструментальные методы исследования в установленные для каждой группы сроки. После завершения этапа сбора информации была сформирована база данных и произведен статистический анализ. Дизайн исследования, методы статистической обработки данных соответствовали поставленным целям и задачам исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ЛПЗ исходно имеются структурно-функциональные нарушения левого предсердия, клинически проявляющиеся наджелудочковыми нарушениями ритма, что непосредственно ассоциировано с течением основного заболевания, так как эти проявления более выражены при сравнении с пациентами без онкологического процесса, но со сходными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

2. У больных с ЛПЗ на фоне проведения ПХТ усугубляются структурно-функциональные нарушения ЛП и наджелудочковые нарушения ритма, что объясняется кардиотоксическим действием используемых для лечения режимов полихимиотерапии.

3. У пациентов с ЛПЗ отмечается достоверная взаимосвязь между уровнем маркеров системного воспаления и параметрами структуры, функции левого предсердия, а также с частотой наджелудочковых нарушений ритма.

4. У пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и факторами риска ССЗ, получающих антрациклин-содержащие курсы полихимиотерапии для раннего выявления кардиотоксичности целесообразно включение в протокол кардиоонкологического мониторинга проведение эхокардиографического исследования параметров левого предсердия в режиме speckle-tracking.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни, направления исследований: пункты паспорта специальности № 1, 2, 3, 8.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность данных, полученных в настоящем исследовании, подтверждается проверкой первичной документации, достаточным объёмом выборки, комплексным подходом к проведению исследований, выполненным с использованием современных методов и статистическим анализом полученных результатов.

Все выводы и практические рекомендации диссертации научно обоснованы, логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

Материалы диссертации были представлены на XIX Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (г. Москва, 26-28 октября 2022г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Казань, 29 сентября – 1 октября 2022 г.), XII Международном форуме кардиологов и терапевтов (г. Москва, 21-23 марта 2023г.).

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в отделении гематологии Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (директор клиники – академик РАН, профессор, д.м.н. Беленков Ю.Н., зав. Отделением – Бочкарникова О.В.). Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации внедрены в учебный процесс кафедры Госпитальной терапии №1 Института Клинической медицины имени Н.В. Склифосовского при изучении дисциплины госпитальная терапия, читаемых студентам по направлению подготовки (специальности) 060101 Лечебное дело.

Апробация диссертационной работы состоялась 11 мая 2023 года на заседании кафедры Госпитальной терапии № 1 им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад

Автором самостоятельно выполнены основные этапы исследования: планирование работы, определение цели и задач исследования, поиск и обобщение источников информации по теме диссертации, выбор объекта и предмета исследования, набор и клиническое обследование участников исследования, составление базы данных и её статистическая обработка, обобщение, анализ полученных результатов и формулировка выводов и практических рекомендаций научно-квалификационной работы. Лично автором выполнена подготовка основных публикаций и диссертации. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы было опубликовано 8 печатных научных работ в зарубежных и отечественных изданиях, из которых 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus и 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертационное исследование изложено на 145 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 144 источника, из них 25 отечественных и 119 зарубежных, двух приложений. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 34 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения гематологии и кардиологии №1 УКБ № 1 ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации

(Сеченовский Университет), Кафедре госпитальной терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского. В исследование было включено 60 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет обоего пола без ССЗ (ИБС, ХСН), но имеющих сердечно-сосудистые ФР, включая АГ, из них 30 пациентов основной группы с впервые выявленным ЛПЗ, подтвержденным морфологически, не получавших ранее химио- или лучевую терапию по поводу опухолей других локализаций, 30 – пациенты группы сравнения без ЛПЗ, но со сходными ФР ССЗ с основной группой в период с 2020 по 2022 год. Все включенные в исследование пациенты подписывали добровольное информированное согласие, одобренное Локальным Комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Основными критериями невключения являлись стабильная и острые формы ИБС, ХСН I-IV ФК по NYHA любого гемодинамического фенотипа, клапанные пороки сердца с наличием гемодинамически значимых недостаточности или стеноза, нарушения ритма сердца и проводимости, требующие имплантации искусственного водителя ритма или кардиовертер-дефибрилятора, фибрилляция/трепетание предсердий, ОНМК (ишемического, геморрагического генеза) в течение 3 месяцев до начала исследования, тяжелые поражения легких, почек, печени, ЖКТ, ЩЖ, СД 1 типа, инсулинопотребный или декомпенсированный СД 2 типа, аутоиммунные заболевания, иные ЗНО любой локализации в анамнезе и/или противоопухолевая терапия в анамнезе, беременность, психические заболевания, алкоголизм, наркомания, низкая комплаентность пациента, а также отсутствие подписанного добровольного информированного согласия и участие в другом клиническом исследовании. Критериями исключения пациентов из исследования явились отказ от продолжения участия в исследовании, развитие событий, входящих в критерии невключения, летальный исход в период исследования и развитие состояний и событий, повлекших за собой изменение сроков проведения ПХТ. Морфологический вариант ЛПЗ определялся в соответствии с классификацией ВОЗ «Опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2017 года». Обследование пациентов для стадирования заболевания проводилось согласно «Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЛПЗ» (Поддубная И.В., 2018). Стадирование заболевания основывалось на классификации Ann-Arbor (1971г.), дополненной в Cotswald (1989 г.). Исходная оценка КО-риска оценивалась согласно шкале по оценке стратификации рисков при применении антрациклин-содержащей ПХТ.

Обследовано 30 пациентов с впервые выявленным ЛПЗ, ранее не получавших ПХТ. В данной группе преобладали пациенты мужского пола (63%; медиана возраста 51,5 [36,0; 63,8] лет). Средний ИМТ составил 25 кг/м² [23; 28]. Группа сравнения представлена 30 пациентами преимущественно мужского пола (63%), медиана возраста составила 48,5 [39,0; 58,8] лет. Средние значения ИМТ составили 25 кг/м². Анализ групп пациентов по сопутствующей кардиальной патологии показал наличие коморбидного фона в виде ГБ и СД 2 типа, а также ФР

ССЗ в виде курения, ожирения и дислипидемии. Группы ЛПЗ и без ЛПЗ со сходными ФР были сопоставимы возрасту, полу, средним параметрам системной гемодинамики и риску развития ССЗ по шкале SCORE. Не отмечалось статистически значимых отличий при оценке исходных ФР ССЗ (Таблица 1).

Таблица 1 – Демографические показатели группы пациентов с ЛПЗ и без ЛПЗ с ФР ССЗ и характеристика ФР у исследуемых групп

Показатели	Группа ЛПЗ, n=30	Группа без ЛПЗ, n=30	Статистический показатель
Возраст (лет)	51,5 [36; 63,8]	48,5 [39,0; 58,8]	p>0,05
Пол, М (n, %)	19 (63)	19 (63)	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	24,8 [22,1; 28,2]	25,2 [23,2; 27,5]	p>0,05
Ожирение (n, %)	5 (16,7)	3 (10)	p>0,05
Курение (n, %)	9 (30)	9 (30)	p>0,05
Дислипидемия (n, %)	5 (16,7)	4 (13,3)	p>0,05
АГ (n, %):	11 (36,7)	9 (30)	p>0,05
I степень	6 (20)	4 (13,3)	
II степень	3 (10)	3 (10)	
III степень	2 (6,67)	2 (6,67)	
СД 2 типа (n, %)	4 (13,3)	3 (10)	p>0,05
Семейный анамнез ССЗ	7 (23,3)	6 (20)	p>0,05
Среднее САД	127 [123; 132]	125 [121; 129]	p>0,05
Среднее ДАД	79 [72; 84]	77 [72; 81]	p>0,05
Среднее ЧСС	81 [72; 93]	78 [69; 82]	p>0,05
Шкала SCORE, %	1,9	1,07	p>0,05
Примечание: SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation – шкала сердечно-сосудистого риска.			

Помимо общепопуляционных показателей и анализа сопутствующей патологии проводился также анализ групп по получаемой сопроводительной терапии. В группе ЛПЗ 6 (20%) пациентов получали иАПФ, 2 (6,7%) – АРА II, 3 (10%) – ББ, 2 (6,7%) – статины, 4 (13,3%) – сахароснижающие препараты, 4 (13,3%) – БМКК, 6 (20%) – тиазидные диуретики. В группе сравнения количество пациентов, принимающих иАПФ составило 4 (13,3%), АРА – 3 (10%), ББ – 2 (6,7%), статины – 2 (6,7%), сахароснижающие – 3 (10%), БМКК – 4 (13,3%), тиазидные диуретики – 5 (16,7%). Статистически значимых различий между обеими группами не отмечалось.

Подводя итог первичного сравнительного анализа материалов, можно констатировать наличие коморбидного фона у пациентов обеих групп. При детальном анализе исследуемых групп, пациенты были сопоставимы по возрасту, половому составу, ФР ССЗ и характеру проводимой терапии сопутствующих заболеваний.

Внутри группы ЛПЗ проводился субанализ подгрупп. Так, в исследовании приняло участие 8 пациентов с ЛХ и 22 пациента с различными морфологическими видами В-клеточных

НХЛ. В указанных подгруппах оценивалась стадия по Ann Arbor, учитывался Международный прогностический индекс (МПИ) для каждой подгруппы и общее состояние больного с использованием шкалы ECOG (Таблица 2). У пациентов данных групп отмечались преимущественно распространенные стадии онкологического заболевания, однако, относительно благоприятные прогностически – по МПИ, в основном, был низкий либо промежуточный риск, а также не наблюдалось выраженного ограничения физической активности – по шкале ECOG преимущественно регистрировался 1 балл.

Таблица 2 – Характеристика течения ЛПЗ у пациентов основной группы

Признак заболевания	Лимфопролиферативные заболевания (n=30)	
	Лимфома Ходжкина (n=8)	Неходжкинские лимфомы (n=22)
Стадия заболевания по Ann Arbor (n, %)	I ст. – 0 (0) II ст. – 3 (10) III ст. – 2 (6,7) IV ст. – 3 (10)	I ст. – 2 (6,7) II ст. – 5 (16,7) III ст. – 5 (16,7) IV ст. – 10 (33,3)
Балл по шкале ECOG (n, %)	0 – 2 (6,7) 1 – 3 (10) 2 – 3 (10) 3 – 0 (0)	0 – 4 (13,3) 1 – 14 (40) 2 – 4 (13,3) 3 – 0 (0)
Международный прогностический индекс (n, %)	Низкий – 6 (20) Высокий – 2 (6,7)	Низкий – 6 (20) Средний – 13 (43,3) Высокий – 3 (10)
Исходный КО риск (n, %)	Низкий – 5 (16,7) Промежуточный – 3 (10) Высокий – 0 (0)	Низкий – 10 (33,3) Промежуточный – 10 (33,3) Высокий – 2 (6,7)
Примечание: ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group – шкала оценки общего состояния онкологического больного.		

Пациентам с ЛПЗ проводилось специфическое лечение стандартными курсами ПХТ. Преимущественно проводилась антрациклин-содержащая (А-С) ПХТ (26 пациентов – 86,7%): R-СНОР у 18 (60%) пациентов по поводу НХЛ, АВВД у 4 (13,3%) и ВЕАСОРР-14 у 4 (13%) больных для лечения ЛХ. Неантрациклиновые курсы проводились больным с НХЛ: R-СVP у 3 (10%) и RB у 1 (3,3%) пациентов. Средняя кумулятивная доза АА после 3 курсов составила 300 [285; 360] мг, после 6 – 570 [555; 585] мг, соответственно, в ходе лечения были достигнуты критерии кардиотоксической дозы (Lyon A. R., 2022).

Протокол и методы обследования

Всей когорте исследуемых пациентов было проведено лабораторное и инструментальное обследование исходно (точка анализа Т1): клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, подсчета лейкоцитарной формулы и уровня тромбоцитов, СОЭ; биохимический

анализ плазмы крови с определением уровня креатинина, глюкозы, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, данных липидного профиля, электролитов (K^+ , Na^+); оценка острофазовых показателей с определением СРБ, ферритина, ЛДГ, электрофореза белков сыворотки (глобулиновых фракций), фибриногена; ЭКГ; специальное обследование – ХМ-ЭКГ и ЭХО-КГ в режиме speckle-tracking (Таблица 3). Затем пациентам из группы ЛПЗ вышеуказанные тесты исследовались в динамике: все параметры после 3 курса ПХТ (точка анализа Т2) и после 6 курса ПХТ (точка анализа Т3). Данные сроки были обусловлены «Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ЛПЗ», согласно которым в указанные сроки необходима оценка эффективности проводимой терапии, принятие решения о дальнейшей терапевтической тактике.

Статистическая обработка была проведена с использованием программного пакета SPSS Statistics для MacOS и включала 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)). Качественные показатели выражались в процентах. Корреляционный анализ выполнялся для выявления взаимосвязи изучаемых количественных признаков. Сила и направление связи оценивалась с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Достоверность динамики показателей связанных групп оценивалась с помощью критерия/Вилкоксона для парных измерений. При ненормальном распределении применялся U-критерий Манна-Уитни для сравнения количественных признаков. Статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась с применением критерия χ^2 . Статистическая достоверность определялась при $p < 0,05$.

Таблица 3 – Параметры, исследуемые при оценке структуры и функций ЛП посредством метода трансторакальной эхокардиографии в режиме speckle-tracking

Параметр	Норма
Структура миокарда ЛП	
Максимальный объем ЛП, индексированный к ППТ ($LAV_{i_{max}}$)	$26,8 \pm 4,8$, мл/м ²
Минимальный объем ЛП, индексированный к ППТ ($LAV_{i_{min}}$)	$12, \pm 3,9$, мл/м ²
Объем ЛП перед систолой предсердия, индексированный к ППТ ($LAV_{i_{pre-A}}$)	$18,3 \pm 5,5$, мл/м ²
Функции левого предсердия	
Продольная деформация ЛП в резервуарную фазу (LA strain reservoir)	≥ 39 %
Продольная деформация ЛП в кондуктивную фазу (LA strain conduit)	≥ 23 %
Продольная деформация ЛП в фазу активного сокращения (LA strain booster pump)	≥ 17 %

Продолжение таблицы 3

Глобальная продольная деформация ЛПГ GLS LA	38 ± 8, %
Общая фракция выброса ЛПГ (LA total emptying fraction)	55 ± 7 %
Пассивная фракция выброса ЛПГ (LA passive EmF)	32 ± 6 %
Активная фракция выброса ЛПГ (LA active EmF)	34 ± 7 %

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ основных исходных клинических, лабораторных и инструментальных параметров у пациентов с ЛПЗ и группы сравнения, сопоставимой с основной по ФР ССЗ

Группы ЛПЗ и сравнения были сопоставимы по таким исходным лабораторным параметрам, как показатели клинического анализа крови, уровень глюкозы и функция почек. Также они были сопоставимы по характеристикам липидного спектра, однако, в группе с ЛПЗ имела тенденция к более высоким значениям общего холестерина и триглицеридов, хотя данные показатели в обеих группах находились в пределах референсных, а уровень ЛПНП был выше референтных значений согласно целевому уровню по шкале SCORE. Данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Клинико-лабораторные характеристики пациентов в исследуемых группах

Исследуемая характеристика	Группа с ЛПЗ, n=30	Группа без ЛПЗ, n=30	Статистический показатель
Средний возраст (лет)	52 [36; 65]	49 [39; 59]	p=0,082
Пол, М (n, %)	19 (63,3)	19 (63,3)	p>0,999
Уровень глюкозы (N 3,3-5,9 ммоль/л)	5,37 [4,88; 6,25]	5,4 [4,91; 6,12]	p=0,230
Уровень креатинина (N 53,0-97,0 мкмоль/л)	89,36±21,53	76,11±21,6	p=0,069
СКФ (MDRD) (N 85-135/мл/мин/1,73 м ²)	85 ± 20	100 ± 21	p=0,06
Уровень общего холестерина (N 3,2-5,6 ммоль/л)	4,68 ± 1,19	3,9 ± 0,12	p=0,41
Уровень ЛПНП (N 2,0-4,2 ммоль/л)	3,03 ± 0,98	2,0 ± 0,17	p=0,81
Уровень ЛПВП (N ≥1 ммоль/л)	1,08 [0,78 – 1,40]	1,2 [0,81; 1,32]	p=0,621
Уровень триглицеридов (N <1,7 ммоль/л)	1,21 [0,86 – 1,35]	1,06 [0,74; 1,13]	p=0,582
Лейкоциты (N 4,0-11,0*10 ⁹ клеток/л)	7,2 [5,89; 10]	6,9 [6,12; 7;51]	p=0,490
АЧН (N 1,5-8,9*10 ⁹ клеток/л)	4,6 [2,83; 6,21]	4,25 [3,92; 5,75]	p=0,670
Гемоглобин (N 120-160 г/л)	130±20,0	136±16,0	p=0,34
Тромбоциты (N 180-320*10 ⁹ клеток/л)	261±137	238±152	p=0,075

В рамках исследования проводился сравнительный анализ активности острофазовых показателей у больных с ЛПЗ до начала ПХТ и группы без ЛПЗ, но со схожими ФР ССЗ (Таблица 5). При оценке маркеров системного воспаления отмечались статистически значимые различия уровней СОЭ, СРБ, ферритина, ЛДГ, гамма-глобулина и фибриногена. Также стоит отметить, что у пациентов с ЛПЗ уровень СРБ был выше референсных значений.

Таблица 5 – Исходные значения острофазовых показателей в исследуемых группах

Параметры	Группа с ЛПЗ, n=30	Группа без ЛПЗ, n=30	Статистический показатель
СОЭ, N 2-16 мм/час (по Панченкову)	12,5 [8; 23]	7,5 [4,3; 10,3]	p = 0,001
СРБ, N 0-5 мг/л	8 [3; 36]	3 [2,3; 4]	p = 0,001
Ферритин, N 7-200 нг/мл	67,51 [22,32; 273,3]	55 [48,72; 70,21]	p = 0,003
ЛДГ, N 240-480 ед/л	356 [283; 474]	213 [176; 321]	p = 0,001
α 1-глобулин, N 2.9-4.9 %	3,82 [3; 6,25]	3,6 [3,1; 4,4]	p = 0,36
α 2-глобулин, N 7,1-11,8 %	8,3 [6,9; 12]	9,5 [8; 10,7]	p = 0,8
β -глобулин, N 7.9-13.7 %	9,3 [7,8; 10,8]	9,85 [8,3; 12,4]	p = 0,52
γ -глобулин, N 11.1-18.8 %	12,85 [10,7; 14,7]	14,3 [12,9; 15,8]	p= 0,03
Фибриноген, N 1,8-4,0 г/л	3,7 [2,88; 5,98]	3,3 [2,5; 3,8]	p = 0,025

При оценке стандартных эхокардиографических параметров обеих групп было выявлено, что параметр диастолической дисфункции E/e' у пациентов с ЛПЗ был немного выше референтных параметров и статистически значимо отличался от такового у пациентов без ЛПЗ. Также несмотря на то, что остальные показатели находились в пределах нормы, в группах отмечались различия в ФВ ЛЖ, толщине ЗС ЛЖ и МЖП, а также ИММ ЛЖ (Таблица 6). Таким образом, несмотря на отсутствие исходных данных за значимые нарушения глобальной сократимости миокарда, у пациентов с ЛПЗ до ПХТ уже имеются признаки диастолической дисфункции ЛЖ, что может являться проявлением основного заболевания, а не влияния ФР ССЗ.

Таблица 6 – Исходные параметры стандартных эхокардиографических показателей функции ЛЖ

Параметры	Группа с ЛПЗ, n=30	Группа без ЛПЗ, n=30	Статистический показатель
ФВ ЛЖ, N \geq 55, %	60,2 [59,5; 62,5]	64,2 [63,4; 65,0]	p<0,001
КДО/ЛПТ ЛЖ, N – 35–75 мл/м ²	45,7 [41,0; 53,6]	45,2 [41,9; 50,7]	p=0,105
КСО/ЛПТ ЛЖ, N – 12–30, мл/м ²	16,9 [14,6; 20,7]	16,9 [14,6; 19,5]	p=0,773
КДР ЛЖ, N – 3,9–5,9, см	4,8 [4,4; 5,1]	4,6 [4,3; 4,8]	p=0,888
ЗС ЛЖ, N <1,0 см	0,94 \pm 0,11	0,8 \pm 0,1	p=0,001
МЖП, N <1,0 см	0,97 \pm 0,14	0,9 \pm 0,1	p=0,002
E/e', N <8	8,11 [7,25; 8,86]	5,7 [5,2; 6,9]	p<0,001
E/A, N – 1-1,5	1,3 [0,8; 1,4]	1,5 [1,2; 1,7]	p=0,052
ИММ ЛЖ, N – 62-94 г/м ²	81,3 [69,4; 88,4]	70,0 [59,8; 75,1]	p=0,004

По результатам сравнительного анализа структурных показателей ЛП было отмечено, что в группе ЛПЗ $LAV_{i_{max}}$, $LAV_{i_{min}}$ и $LAV_{i_{pre-A}}$ исходно были выше по сравнению с группой контроля, хотя статистически значимая разница отмечалась только у параметра $LAV_{i_{pre-A}}$ (17,7 [14,6; 21,35] против 14,6 [12,5; 18,2], $p = 0,044$). Данные представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Исходные параметры структуры ЛП

Параметры	Группа с ЛПЗ, n=30	Группа без ЛПЗ, n=30	Статистический показатель
$LAV_{i_{max}}$, N – $26,8 \pm 4,8$, мл/м ²	23,7 [19,8; 29,7]	21,6 [18,75; 25,8]	$p = 0,9$
$LAV_{i_{pre-A}}$, N – $18,3 \pm 5,5$, мл/м ²	17,7 [14,6; 21,35]	14,6 [12,5; 18,2]	$p = 0,044$
$LAV_{i_{min}}$, N – $12, \pm 3,9$, мл/м ²	9,4 [8,3; 12,5]	9,9 [8,3; 14,6]	$p = 0,2$

В ходе сравнения функциональных параметров ЛП регистрировалось снижение LA strain booster pump: при норме $\geq 17\%$ у больных из группы ЛПЗ данный показатель составил 13,9 [9; 16], в группе сравнения 14,8 [11,7; 16,9], при этом, согласно статистическому анализу, отмечались значимые отличия между двумя группами ($p=0,01$). Других статистически значимых изменений функций ЛП в ходе обследования выявлено не было (Таблице 8).

Таблица 8 – Исходные параметры функций ЛП

Параметры	Группа с ЛПЗ, n=30	Группа без ЛПЗ, n=30	Статистический показатель
ЛП фаза резервуар			
LA TotEF, N – 55 ± 7 , %	55 [50; 62]	56 [55; 61]	$p = 0,21$
LA strain reservoir, N ≥ 39 , %	30,5 [25; 41]	32,5 [26; 37]	$p = 0,375$
ЛП фаза кондуит			
LA PassEF, N – 32 ± 6 , %	26,5 [22; 32,5]	31 [22; 39]	$p = 0,23$
LA strain conduit, N ≥ 23 , %	17 [13; 24]	19 [12; 24]	$p = 0,3$
ЛП фаза активного сокращения			
LA ActEF, N – 34 ± 7 , %	39 [30; 46]	37 [28,5; 42]	$p = 0,6$
LA strain booster pump, N ≥ 17 , %	13,9 [9; 16]	14,8 [11,7; 16,9]	$p = 0,01$
GLS LA, N – 38 ± 8 , %	33,6 [25; 41]	33,5 [25,6; 39,9]	$p = 0,89$

Данные изменения нашли свое отражение в изменениях исходных электрофизиологических параметров: так, было выявлено, что у больных ЛПЗ значимо чаще регистрировались эпизоды НЖТ (16 эпизодов против 6 у пациентов группы сравнения) (Таблице 9).

Таблица 9 – Исходные параметры холтеровского мониторинга ЭКГ в исследуемых группах

Параметры	Группа с ЛПЗ, n=30	Группа без ЛПЗ, n=30	Статистический показатель
Средняя суточная ЧСС (n)	80,2 ± 11,7	78.4 ± 12.6	p = 0,56
Среднее количество одиночных НЖЭ (n)	25,5 [7,0; 213,0]	8,0 [3,0; 21,0]	p = 0,07
Наджелудочковая тахикардия (n)	16 (53)	6 (20)	p = 0,02

Таким образом, у больных ЛПЗ до начала проведения ПХТ было отмечено значимое повышение маркеров системного воспаления, проявления диастолической дисфункции ЛЖ, нарушения структурных и функциональных показателей ЛП, а также большее количество НЖТ, чем в группе сравнения, что можно объяснить проявлением мЛП еще до инициации противоопухолевой терапии.

Оценка динамики основных исследуемых клинических, лабораторных и инструментальных параметров на фоне проведения курсов ПХТ у пациентов группы ЛПЗ

На фоне проведения ПХТ наблюдалось статистически значимое увеличение числа пациентов с дислипидемией и АГ, а также тенденцией к нарушению толерантности к глюкозе. В связи с тем, что исходно у большинства больных отмечался низкий или средний риск КО-осложнений, исходная терапия ФР ССЗ у них не требовала коррекции и не назначалась превентивная кардиопротекторная терапия. Изменения в виде увеличения числа больных с нарушениями липидного, углеводного обмена и АГ были следствием назначения противоопухолевых препаратов, как специфических, так и схем с применением ГКС, и при появлении изменений в ходе лечения незамедлительно проводилась коррекция терапии, таким образом, к концу исследования наблюдалось значимое увеличение числа больных, получавших антигипертензивную, гиполипидемическую и сахароснижающую терапию (Рисунок 1).

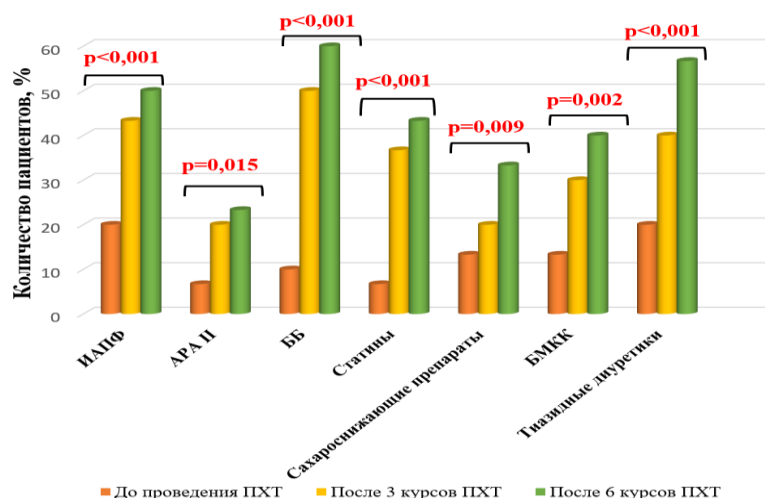


Рисунок 1 – Динамика изменений в терапии у пациентов группы ЛПЗ с факторами риска ССЗ до проведения и после 3 и 6 курсов ПХТ

В ходе лечения отмечено значимое повышение концентрации холестерина у пациентов с ЛПЗ: до начала ХТ уже имелась тенденция к нарушению обмена липидов, однако, концентрации общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов были в пределах нормальных значений; после 3 курсов ПХТ уровень общего холестерина составлял $5,60 \pm 1,26$ ммоль/л, ЛПНП – $3,64 \pm 1,03$, триглицеридов – $1,99 [1,49 - 2,42]$ ммоль/л, а после окончания 6 курсов противоопухолевой терапии данные показатели уже были выше референсных значений (Таблица 10). Динамики в отношении ЛПВП не отмечалось ($p > 0,05$). Также отмечалось развитие лейко-, нейтропении, анемии, что можно отнести к постцитостатическому эффекту противоопухолевой терапии.

Таблица 10 – Динамика клинико-лабораторных характеристик у пациентов с ЛПЗ до ПХТ, после 3 и 6 курсов лечения

Исследуемая характеристика	Группа ЛПЗ, n=30			Статистическая значимость
	До ПХТ (точка T1)	После 3 курсов ПХТ (точка T2)	После 6 курсов ПХТ (точка T3)	
Уровень глюкозы (N 3,3-5,9 ммоль/л)	5,37 [4,88; 6,25]	5,23 [5; 6,46]	5,6 [5,1; 6,3]	p=0,613
Уровень креатинина (N 53,0-97,0 мкмоль/л)	89,36±21,53	90,06 ± 14,70	87,04 ± 13,43	p=0,135
СКФ (MDRD) (N 85-135/мл/мин/1,73 м ²)	85 ± 20	84±14	88±15	p=0,302
Уровень общего холестерина (N 3,2-5,6 ммоль/л)	4,68 ± 1,19	5,60 ± 1,26	6,13 ± 1,49	p < 0,001 p ₁₋₂ = 0,008 p ₁₋₃ < 0,001
Уровень ЛПНП (N 2,0-4,2 ммоль/л)	3,03 ± 0,98	3,64 ± 1,03	4,16 ± 1,24	p=0,002 p ₁₋₃ = 0,001
Уровень ЛПВП (N ≥ 1 ммоль/л)	1,08 [0,78 – 1,40]	1,19 [0,89 – 1,44]	1,16 [0,88 – 1,37]	p=0,870
Уровень триглицеридов (N < 1,7 ммоль/л)	1,21 [0,86 – 1,35]	1,99 [1,49 – 2,42]	2,17 [1,90 – 2,84]	p < 0,001 p ₁₋₂ = 0,006 p ₁₋₃ < 0,001
Лейкоциты (N 4,0-11,0*10 ⁹ клеток/л)	7,2 [5,89; 10]	5,04 [3,95; 6,53]	4,65 [3,48; 6,05]	p < 0,001 p ₁₋₂ = 0,008 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,002
АЧН (N 1,5-8,9*10 ⁹ клеток/л)	4,6 [2,83; 6,21]	3,05 [2,18; 3,91]	2,9 [1,78; 3,93]	p=0,002 p ₁₋₂ = 0,017 p ₁₋₃ = 0,007
Гемоглобин (N 120-160 г/л)	130±20,0	123 ± 13	133 ± 10	p=0,006 p ₂₋₃ < 0,001
Тромбоциты (N 180-320*10 ⁹ клеток/л)	261±137	281 ± 114	251 ± 64	p=0,359

На фоне лечения было отмечено значимое снижение уровней СРБ, альфа1-, бета- и гамма-глобулиновых белков, гамма- и бета-глобулины снижались ниже референсных показателей, что

также свидетельствует о развитии постцитостатического иммунодефицита. При этом, значимых изменений СОЭ и концентрации ферритина, ЛДГ, альфа-2-глобулина и фибриногена не наблюдалось (Таблица 11).

Таблица 11 – Динамика показателей острофазовых тестов до проведения и после 3 и 6 курсов ПХТ у пациентов группы ЛПЗ

Исследуемая характеристика	Группа ЛПЗ, n=30			Статистическая значимость
	До ПХТ (точка T1)	После 3 курсов ПХТ (точка T2)	После 6 курсов ПХТ (точка T3)	
СОЭ, N 2-16 мм/час (по Панченкову)	12,5 [8; 23]	22,5 [11; 31]	15,5 [8; 32]	p = 0,115
СРБ, N 0-5 мг/дл	8 [3; 36]	3 [2; 8]	2 [1,3; 4,6]	p=0,010 p ₁₋₃ = 0,011
Ферритин, N 7-200 нг/мл	67,51 [22,32; 273,3]	73,7 [41,15; 352,25]	69,62 [56,8; 225,34]	p = 0,176
ЛДГ, N 240-480 ед/л	356 [283; 474]	332 [274; 425]	330 [234; 391]	p = 0,335
α1-глобулин, N 2.9-4.9 %	3,82 [3; 6,25]	3,57 [3,25; 4]	2,9 [2,7; 3,4]	p=0,017 p ₂₋₃ = 0,028
α2-глобулин, N 7,1-11,8 %	8,3 [6,9; 12]	7,7 [6,9; 9]	7,4 [6,5; 8]	p = 0,063
β-глобулин, N 7.9-13.7 %	9,3 [7,8; 10,8]	8 [7; 9]	7,4 [5,8; 9]	p < 0,001 p ₁₋₂ = 0,037 p ₁₋₃ < 0,001
γ-глобулин, N 11.1-18.8 %	12,85 [10,7; 14,7]	9 [6; 10,4]	7,1 [6; 9]	p < 0,001 p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001
Фибриноген, N 1,8-4,0 г/л	3,7 [2,88; 5,98]	3,9 [3,2; 4,4]	3,6 [3; 4]	p = 0,061

Оценивая стандартные эхокардиографические параметры ЛЖ статистически значимых отличий как после 3, так и после 6 курса ПХТ выявлено не было. На фоне терапии наблюдалось достоверное увеличение индексированного максимального объема ЛП ($LAVi_{max}$): до начала ПХТ он составлял 23,4 [19,55 – 29,29] мл/м², после 3 курса – 26,3 [23,57 – 30,6], после 6 – 29,17 [24,09 – 32,68], p=0,029. Современные согласительные документы регламентируют, что при увеличении данного параметра более, чем на 1 интерквартильный размах (т.е. до 28 мл/м²) можно говорить о дилатации ЛП, а на 2 (т.е. до 34 мл/м²) – о развитии диастолической дисфункции. У пациентов с ЛПЗ после 6 курсов ПХТ ИОЛП составил 29,17 мл/м², таким образом можно считать, что по окончании 6 курсов у пациентов с ЛПЗ развилась дилатация ЛП (Рисунок 2).

При оценке динамики изменений функциональных показателей ЛП отмечены изменения таких параметров, как статистически значимое нарушение деформации LA strain conduit и снижение LA GLS (Таблица 12). Предположительно, увеличение параметров фазы кондуит

является компенсаторным вследствие вышеописанной дилатации ЛП, а снижение LA GLS – как отражение значимого функционального изменения ЛП после 6 курсов ПХТ как проявление кардиотоксичности.

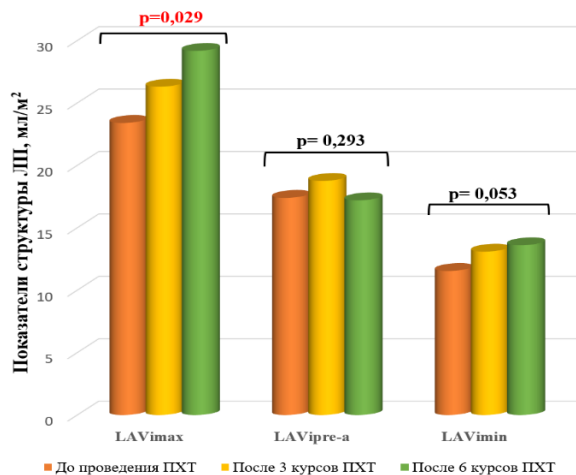


Рисунок 2 – Динамика изменений структуры ЛП на фоне ПХТ

Таблица 12 – Динамика эхокардиографических параметров функций ЛП до проведения и после 3 и 6 курсов ПХТ у пациентов группы ЛПЗ

Исследуемая характеристика	Группа ЛПЗ, n=30			Статистическая значимость
	До ПХТ (точка T1)	После 3 курсов ПХТ (точка T2)	После 6 курсов ПХТ (точка T3)	
ЛП фаза резервуар				
LA TotEF, N – 55 ± 7, %	54,92 ± 9,16	54,98 ± 10,40	53,49 ± 6,57	p=0,765
LA strain reservoir, N ≥39, %	28 [26,00 – 37,25]	29,5 [24,5 – 34,5]	28 [20; 31]	p=0,103
ЛП фаза кондуит				
LA PassEF, N – 32 ± 6, %	28,95 ± 12,14	29,56 ± 9,76	28,80 ± 11,74	p=0,969
LA strain conduit, N > 23, %	17 [13; 24]	18 [15; 23]	19 [16; 23]	p=0,030
ЛП фаза активного сокращения				
LA ActEF, N – 34 ± 7, %	36,08 ± 9,37	36,52 ± 9,21	33,25 ± 12,96	p=0,493
LA strain booster pump, N > 17, %	11,6 [9,9 – 16,9]	15,3 [6,85 – 17,25]	14,3 [9,8; 16,4]	p=0,06
GLS LA, N – 38 ± 8, %	33,51 ± 9,78	32,77 ± 7,56	24,02 ± 11,72	p=0,030

При исследовании динамики электрофизиологических изменений отмечено, что по окончании 3 курсов ПХТ значимо уменьшалась частота эпизодов НЖТ, однако, после 6 курсов данных показатель вновь достигал исходных значений: до начала противоопухолевой терапии

их количество составляло 16 (53%), после 3 курсов – 7 (23%) человек ($p_{1-2} = 0,038$), после 6 курсов лечения – 14 (47%) пациентов ($p=0,047$). Можно предположить, что исходно на частоту увеличения эпизодов НЖТ влияло непосредственно системное воспаление в рамках лимфопролиферативного процесса, и при снижении его активности уменьшалось и число эпизодов, однако, на последующее увеличение данных эпизодов могло повлиять развитие кардиотоксичности на фоне проводимой ХТ (Рисунок 3).

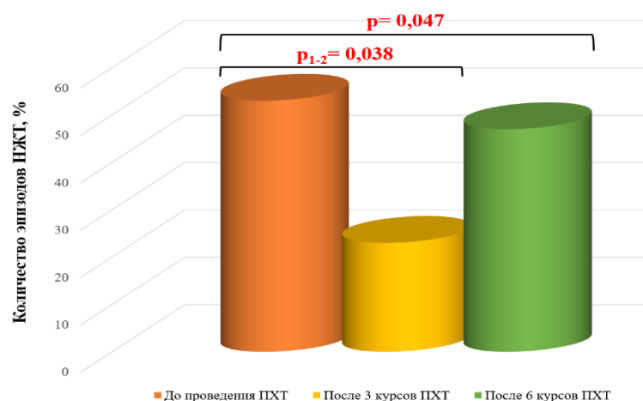


Рисунок 3 – Динамика изменения частоты эпизодов наджелудочковой тахикардии

Таким образом, на фоне лечения ЛПЗ отмечается статистически значимое увеличение количества пациентов с дислипидемией и нестабильностью АД, ожидаемое снижение уровней острофазовых показателей (СРБ, $\alpha 1$ -, β -, γ -глобулиновых фракций общего белка), изменение как структурных (увеличение LAV_{max}), так и функциональных параметров ЛП (увеличение LA strain conduit, снижение GLS LA), что ассоциировалось с некоторым проаритмогенным эффектом.

Корреляционный анализ исходных параметров у пациентов с ЛПЗ

Согласно анализу полученных данных отмечена отрицательная корреляционная связь средней силы между возрастом и GLS LA ($r=-0,361$, $p=0,083$); при увеличении возраста на 1 год следует ожидать уменьшение GLS LA на 0,303 ед. Также, выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы между возрастом и LA strain reservoir: $r=-0,413$, $p=0,045$. Отмечалась заметной тесноты обратная корреляционная связь между возрастом и LA strain conduit: $r=-0,582$, $p=0,003$. По результатам корреляционного анализа выявлена обратная связь заметной силы между МПИ и отношением E/A: $r=-0,512$, $p=0,004$. При анализе связи МПИ со структурно-функциональными параметрами ЛП данных о корреляции МПИ с показателями структуры ЛП получено не было, однако, были отмечены умеренные обратные корреляционные связи с LA strain reservoir ($r=-0,465$, $p=0,022$) и LA strain conduit ($r=-0,474$, $p=0,019$). При оценке корреляционных взаимосвязей стадии и маркеров системного воспалительного ответа были

получены достоверные умеренные прямые связи между стадией и уровнем СРБ ($r=0,428$, $p=0,018$) и ЛДГ ($r=0,365$, $p=0,047$). Корреляции стадии ЛПЗ с эхокардиографическими параметрами ЛЖ и структуры и функции ЛП выявлено не было.

Оценивая корреляционные связи, было установлено, что уровень ферритина тесно влиял на LA TotEF ($r=-0,396$, $p=0,061$) и LA ActEF ($r=-0,581$, $p=0,004$) и при его повышении данные параметры снижались, а также на количество НЖЭ: при повышении уровня ферритина увеличивалось число НЖЭ ($r=0,601$, $p=0,039$). Выявлено, что увеличение LAV_imin и LAV_imax тесно коррелировали с ИММ ЛЖ: так, при увеличении ИММ ЛЖ следует ожидать увеличение LAV_imax ($r=0,571$, $p < 0,001$) и LAV_imin ($r=0,523$, $p=0,003$), а также отмечалась тесная взаимосвязь между толщиной МЖП и деформацией ЛП фазы кондуит ($r=-0,563$, $p=0,004$), из чего можно сделать вывод, что при утолщении МЖП можно ожидать снижение трубопроводной функции ЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной работе проведено исследование механизмов развития миопатии ЛП и, как следствие, ННР, как проявление кардиотоксичности противоопухолевых препаратов, оценены параметры ее раннего проявления: изучена динамика маркеров субклинического хронического воспаления, инструментальные параметры мЛП (ЭХО-КГ, ХМ-ЭКГ). Проведен корреляционный анализ между вышеуказанными параметрами. На основании полученных данных выявлена взаимосвязь между демографическими показателями, активностью воспалительного ответа и нарушениями функции миокарда ЛП, а также развитием ННР как одного из исходов мЛП. Не было выявлено взаимосвязи между повышением АД и структурно-функциональными нарушениями ЛП. Интерес представляет наличие тесной взаимосвязи между уровнем ферритина и изменениями структурно-функциональных и электрофизиологических параметров ЛП и можно предположить, что данный маркер может являться предиктором развития мЛП. Полученные результаты расширили и углубили понимание механизмов развития кардиотоксичности у пациентов с ЛПЗ на фоне проведения ПХТ. Выявлено, что мЛП развивается у больных еще до начала проведения ПХТ и большой вклад в это вносит активное воспаление, возникающее при появлении злокачественного новообразования. На фоне лечения противоопухолевыми препаратами снижается активность некоторых неспецифических маркеров воспаления, однако, ухудшаются и параметры фазовых функций ЛП, что является следствием непосредственно кардиотоксичности ПХТ. Однако, на фоне активности воспалительного процесса и влияния ПХТ нельзя исключить опосредованное влияние дисфункции эндотелия на миокард ЛП и ЛЖ. В данной работе такая корреляция не исследовалась, но вышеуказанную

взаимосвязь можно изучить в дальнейших исследованиях, ассоциированных с этой темой, дабы дифференцировать вклад эндотелиальной дисфункции в развитие миопатии ЛП и ЛЖ.

Научная и социально-экономическая значимость данной работы определяются тем, что полученные результаты могут быть применены в разработке рекомендаций по предупреждению и раннему обнаружению кардиотоксических осложнений ПХТ, поможет разработать оптимальные схемы профилактики и их превентивного лечения. Такой подход поможет повысить качество жизни пациентов с онкологической патологией, в частности, с ЛПЗ, снизить затраты на их ведение. Помимо этого, результаты данной работы определяют предпосылки для дальнейшего изучения КВТ, мониторинга и разработки методов лечения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гемобластомами.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ЛПЗ по сравнению с больными без ЛПЗ, но со сходными ФР ССЗ, исходно регистрируется более высокий уровень СРБ – 8 [3; 36] мг/л против 3 [2,3; 4] мг/л ($p = 0,001$), при этом на фоне проведения специфической противоопухолевой терапии отмечается достоверное уменьшение провоспалительной активности: после 3 и 6 курсов ПХТ уровень СРБ составил 3,1 мг/л и 2 мг/л ($p=0,01$), соответственно.

2. У пациентов с ЛПЗ исходно регистрируются изменения структуры и функций ЛП по сравнению с группой больных без ЛПЗ со сходными ФР ССЗ: $LAV_{i_{pre-A}}$ 17,7 [14,6; 21,5] мл/м² против 14,6 [12,5; 18,2] мл/м² ($p=0,044$), LA strain booster pump 13,9 [9; 16] % против 14,8 [11,7; 16,9] % ($p=0,001$), соответственно, при этом на фоне ПХТ у пациентов с ЛПЗ отмечено достоверное увеличение $LAV_{i_{max}}$ (23,4 [19,55; 29,29] мл/м² и 29,17 [24,09; 32,68] мл/м², $p=0,029$), LA strain conduit (17 [13; 24]% и 19 [16;23]%, $p=0,030$), снижение GLS LA ($33,51 \pm 9,78\%$ и $24,02 \pm 11,72\%$, $p=0,03$) до и после ПХТ, соответственно.

3. У больных с ЛПЗ при сравнении с группой больных без ЛПЗ, но со сходными ФР ССЗ, исходно более часто регистрируются эпизоды НЖТ ($p=0,02$), сохраняющиеся на фоне проведения ПХТ ($p=0,047$).

4. При проведении корреляционного анализа отмечены множественные умеренные прямые и обратные связи между возрастом, активностью ЛПЗ, маркерами воспаления, структурно-функциональными параметрами ЛП и ННР, при этом тесные взаимосвязи выявлены следующие: обратная корреляция между возрастом пациента с ЛПЗ и LA strain conduit ($r=-0,582$, $p=0,003$), обратная связь между уровнем ферритина и LA ActEF ($r=-0,581$, $p=0,004$), прямая связь между уровнем ферритина и количеством НЖЭ ($r=0,601$, $p=0,039$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке базового КО- риска пациентам с ЛПЗ необходимо оценивать лабораторные маркеры системного воспаления, так как высокая активность провоспалительных белков вносит непосредственный вклад в развитие исходной дисфункции ЛП и ННР.

2. Больным с ЛПЗ и ФР ССЗ целесообразно проведение эхокардиографической оценки структуры и функций левого предсердия в режиме speckle-tracking в протоколе кардиоонкологического мониторинга; наличие миопатии левого предсердия может являться более ранним маркером развития кардиотоксичности, чем изменение параметров ремоделирования левого желудочка.

3. Лабораторным маркером, который может быть наиболее показательным предиктором развития изменений ЛП на фоне А-С ПХТ, является уровень ферритина, что требует более частого его определения у больных из группы ЛПЗ.

4. Всем пациентам, проходящим ПХТ, обязательно проведение мониторинга и медикаментозной коррекции АГ и дислипидемии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы / А.А. Щендрыгина, К.А. Жбанов, Е.В. Привалова, А.О. Юсупова, Ю.А. Данилогорская, **Е.Ю. Салахеева**, И.Я. Соколова, С.А. Цацурова, А.А. Агеева, Ю.Н. Беленков // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2021. – № 17 (3). – С. 476-483. – doi: 10.20996/1819-6446-2021-05-01 [**Scopus**].

2. Уровень циркулирующего нейрегулина-1 у здоровых добровольцев / К.А. Жбанов, А.А. Щендрыгина, Е.А. Железных, Е.В. Привалова, А.Ю. Суворов, А.С. Абляметова, Н.Ф. Фуксман, **Е.Ю. Салахеева**, Ю.Н. Беленков // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2021. – № 17 (6). – С. 853-859. – doi: 10.20996/1819-6446-2021-11-01 [**Scopus**].

3. Оценка структуры и функции левого предсердия у больных лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения полихимиотерапии: одноцентровое наблюдательное исследование / **Е.Ю. Салахеева**, И.Я. Соколова, О.В. Ляпидевская, К.А. Жбанов, С.А. Цацурова, Н.И. Каневский, В.О. Стебакова, Е.В. Привалова, И.С. Ильгисонис, Ю.Н. Беленков, А.А. Щендрыгина // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2022. – № 18 (4). С. 385-392. – doi: 10.20996/1819-6446-2022-08-02 [**Scopus**].

4. Нейрегулин-1 β , биомаркеры системного воспаления и миокардиального фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью / К.А. Жбанов, **Е.Ю. Салахеева**, И.Я. Соколова, Е.А. Железных, В.Ю. Зекцер, Е.В. Привалова, Ю.Н. Беленков, А.А. Щендрыгина //

Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – № 18 (5). – С. 522-529. – doi: 10.20996/1819-6446-2022-09-05 [**Scopus**].

5. Оценка структуры и функции левого предсердия у больных лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения полихимиотерапии / **Е.Ю. Салахеева**, А.А. Щендрыгина, И.Я. Соколова, О.В. Ляпидевская, К.А. Жбанов, С.А. Цацурова, Н.И. Каневский, В.О. Стебакова, Е.В. Привалова, И.С. Ильгисонис, Т.Ю. Кулагина, Ю.Н. Беленков // Сборник тезисов «Российский национальный конгресс кардиологов». – Казань, 2022. – С. 398.

6. Влияние полихимиотерапии лимфопролиферативных заболеваний на поражение левого предсердия как проявление кардиотоксичности / **Е.Ю. Салахеева**, А.А. Щендрыгина, И.Я. Соколова, О.В. Ляпидевская, К.А. Жбанов, С.А. Цацурова, Н.И. Каневский, В.О. Стебакова, Е.В. Привалова, И.С. Ильгисонис, Т.Ю. Кулагина, Ю.Н. Беленков // Злокачественные лимфомы. Сборник тезисов постерной сессии XIX Российской конференции с международным участием. – Москва, 2022. – С. 16-17.

7. Взаимосвязь уровня С-реактивного белка и параметров функционального состояния левого предсердия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне программной химиотерапии / **Е.Ю. Салахеева**, А.А. Щендрыгина, И.Я. Соколова, К.А. Жбанов, С.А. Цацурова, Н.И. Каневский, Ю.Н. Музыченко, С.А. Карданова, В.О. Стебакова, Е.В. Привалова, Т.Ю. Кулагина, О.А. Булкина, И.С. Ильгисонис, Ю.Н. Беленков // **Клиническая медицина.** – 2023. – № 101 (1). – С. 55-62. – doi: 10.30629/0023-2149-2023-101-1-55-62 [**Scopus**].

8. Влияние уровня ферритина на морфофункциональные параметры левого предсердия у больных с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения полихимиотерапии / Р.Р. Каримов, **Е.Ю. Салахеева**, С.А. Цацурова, Н.И. Каневский, С.А. Карданова, А.А. Щендрыгина, И.С. Ильгисонис // Сборник научных трудов XII Международного форума кардиологов и терапевтов (21-23 марта 2023). – Москва, 2023. – С 36-37.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АА	антрациклиновые антибиотики
АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АРА	антагонисты рецепторов ангиотензина
А-С ПХТ	антрациклин-содержащая полихимиотерапия
ББ	бета-адреноблокаторы
БМКК	блокаторы медленных кальциевых каналов
ГБ	гипертоническая болезнь
ГГТ	гамма-глутаматтранспептидаза

ГКС	Глюкокортикостероиды
ДАД	диастолическое артериальное давление
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗНО	злокачественные новообразования
ЗС ЛЖ	задняя стенка левого желудочка
иАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИММ ЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
КО	Кардиоонкология
КВТ	Кардиоваскулотоксичность
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛПЗ	лимфопролиферативные заболевания
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛХ	лимфома Ходжкина
мЛП	миопатия левого предсердия
МЖП	межжелудочковая перегородка
МПИ	международный прогностический индекс
НЖТ	наджелудочковая тахикардия
НЖЭ	наджелудочковая экстрасистолия
ННР	наджелудочковые нарушения ритма
НХЛ	неходжкинские лимфомы
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ППТ	площадь поверхности тела
ПХТ	Полихимиотерапия
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ФР	фактор риска

