

## **СОСТОЯНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ (СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)**

Проведен анализ результатов эхокардиографии у пациентов, которые проходили лечение в клинике Национального института рака. Эхокардиографию выполняли с целью оценки изменения показателей систолической и диастолической функций миокарда левого желудочка при разных режимах химиотерапевтического лечения. Использование эхокардиографии позволило определить ранние, субклинические проявления кардиотоксичности, что имеет значение при включении в терапию схем полихимиотерапии с кардиодепрессивным действием.

**Ключевые слова:** кардиотоксичность, полихимиотерапия, лучевая терапия, эхокардиография, систолическая функция, диастолическая функция.

Увеличение количества химиотерапевтических препаратов, которые используются при лечении онкологических больных, расширяет перечень дозозависимых осложнений. Пациент может принять сопровождающуюся симптомами, но имеющую кратковременное течение кардиальную дисфункцию как «плату» за более высокую вероятность излечения. Но следует помнить о том, что в будущем излечившийся от рака пациент не захочет иметь кардиальную патологию. Необходимо контролировать лечение опухоли и минимизировать кардиоваскулярные побочные эффекты [1, 2, 10, 12].

К основным кардиоваскулярным побочным эффектам противоопухолевой терапии относятся удлинение интервала QT и аритмии, ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, венозная и артериальная тромбоэмболия, кардиальная дисфункция в виде нарушения систолической и диастолической функций и сердечная недостаточность (СН). Чаще имеет место развитие СН, которая может иметь различную тяжесть, быть обратимой или необратимой, развиваться непосредственно по завершении лечения либо быть отдаленным следствием [1, 2, 4, 5].

В зависимости от степени кардиодепрессивного действия и механизмов развития нарушений кардиальной функции химиопрепараты можно разделить на три вида препаратов:

- вызывающие нарушение сократительной функции (систолическая или диастолическая дисфункции);
- вызывающие или обостряющие ишемические изменения в миокарде;

– влияющие на систему проводимости миокарда.

В литературе также представлена классификация основных химиопрепаратов, в основу которой положены механизмы нарушения функции сердечно-сосудистой системы [5, 13].

Клинические варианты развития кардиодепрессивного действия химиопрепаратов могут быть представлены острым, подострым и отсроченным повреждением сердечной мышцы [7, 9].

**Острое повреждение сердечной мышцы:** риск возникновения не зависит от кумулятивной дозы цитостатика; регистрируется в течение 24–48 часов после введения препарата; клиника разнообразна — от бессимптомного течения и неспецифического до развития острого миокардита, миоперикардита, транзиторной сердечной недостаточности, внезапной смерти, инфаркта миокарда.

**Подострое повреждение сердечной мышцы:** развивается в течение 6–8 мес. после завершения терапии антрациклинами с пиком клинической манифестации спустя 3–4 мес. после введения последней дозы цитостатика; основные ее проявления сходны с таковыми при остром повреждении миокарда.

**Отсроченное повреждение сердечной мышцы (дилатационная кардиомиопатия):** является основным дозозависимым осложнением антрациклинов; развивается в течение 5 и более лет после введения последней дозы цитостатика; клиническая картина может значительно варьировать от бессимптомной дисфункции левого желудочка до прогрессирующей, в том числе фатальной, сердечной недостаточности.

Таблица 1

**Побочные эффекты основных химиопрепаратов в зависимости от механизма нарушения функций сердечно-сосудистой системы**

Кардиальные синдромы	Химиотерапевтические препараты
Сердечная недостаточность	Антрациклины/антрахинолоны Циклофосфамид Трастузумаб и другие ингибиторы тирозинкиназ на основе моноклональных антител
Ишемические изменения и тромбоэмболия	Антиметаболиты (фторурацил, капецитабин) Препараты, нарушающие сборку микротрубочек (паклитаксел, доцетаксел) Цисплатин Сунитиниб, сорафениб
Другие токсические эффекты: эндомикардиальный фиброз, геморрагический миокардит, брадиаритмия, феномен Рейно, автономная нейропатия, удлинение инт.QT трепетание/мерцание желудочков, легочный фиброз	Бусульфан, циклофосфамид  Паклитаксел Винбластин, блеомицин Винкристин Триоксид мышьяка  Блеомицин, метотрексат, циклофосфамид в высоких дозах

Антрациклины остаются базисными препаратами в лечении многих злокачественных новообразований и кардиотоксичность этих химиотерапевтических препаратов зависит от кумулятивной дозы. При общей дозе препарата 300 мг/м<sup>2</sup> сердечная недостаточность регистрируется у 1–2 % больных, при дозе 400 мг/м<sup>2</sup> — у 3–5 % больных, при 450 мг/м<sup>2</sup> — у 5–8 %, при 500 мг/м<sup>2</sup> и более — у 6–20 % [3, 4]. Ряд исследователей считают, что кумулятивная доза 200 мг/м<sup>2</sup> является критической для манифестации кардиотоксичности, а снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) более чем на 4 % после достижения данной дозы считается отрицательным прогностическим фактором [5, 8, 9].

Механизм кардиотоксического действия антрациклинов схематически приведен на рис. 1.

К основным факторам риска развития кардиотоксичности относятся предшествовавшее облучение средостения; возраст (старше 70 и моложе 15 лет); женский пол; сопутствующая патология со стороны коронарных артерий, клапанов или миокарда; артериальная гипертензия; применение нескольких кардиотоксичных препаратов (паклитаксел, оцетаксел, трастузумаб, циклофосфамид, эпопозид, дакарбазин и др.) [1, 2, 5, 12].

В связи с вышеизложенным особое значение приобретает диагностика ранних доклинических

признаков поражения миокарда с помощью методов функциональной и лучевой диагностики. Это, прежде всего, использование стандартной ЭКГ, холтеровского мониторирования, ЭКГ высокого разрешения, оценки variability ритма сердца, эхокардиографии, радионуклидной вентрикулографии, кардиосинхронизированной скintiграфии миокарда, магниторезонансной томографии, компьютерной томографии и анализа концентрации сердечных ферментов и других биохимических маркеров повреждения миокарда [3, 6, 7, 11].

Вместе с тем и сегодня остаются недостаточно изученными возможности комплексного ультразвукового исследования онкологических больных с целью диагностики нарушений функции миокарда под влиянием системной противоопухолевой терапии [5, 13].

Нами проанализированы результаты исследований пациентов, проходивших лечение в Национальном институте рака в возрасте 21–70 лет, обратившихся по поводу онкологической патологии, в частности лимфомы и рака грудной железы. Средний возраст составил 45 ± 2,2 г.

Всем пациентам проводилось комплексное ультразвуковое исследование, включая трансторакальную эхокардиографию по стандартной методике, доплерэхокардиографию с использованием



**Рис. 1.** Виды воздействия антрациклинов на кардиомиоциты

кардиологического датчика с частотной характеристикой 2,0–4,0 МГц.

При необходимости трансторакальная эхокардиография дополнялась ультразвуковым исследованием органов брюшной полости (осмотр печени, нижней полой вены, печеночных вен, аорты), исследованием мягких тканей грудной стенки, межреберий, магистральных сосудов шеи с помощью линейного датчика с частотой 10–5 МГц.

Результаты анализа позволили сформировать две группы пациентов, структура которых представлена в таблице 2.

Таблица 2

**Распределение пациентов в зависимости от основного диагноза и фоновой кардиальной патологии**

Группа пациентов	Лимфома Ходжкина, абс. (%)	Неходжкинская лимфома, абс. (%)	Рак грудной железы, абс. (%)
1-я — с кардиальной патологией	7 (46,66)	21 (67,1)	15 (55,5)
2-я — без признаков кардиальной патологии	8 (53,33)	30 (60,8)	12 (44,4)
Всего пациентов	15	51	27

Эхокардиография проводилась до планируемого лечения (оценка резервных возможностей), на этапах полихимиотерапии (ПХТ) (парные курсы ПХТ), по окончании терапии.

Для количественной оценки функционального состояния миокарда использовались линейные размеры и объем ЛЖ, конечно-систолический (КСР и КСО), конечно-диастолический (КДР и КДО), конечно-систолическое и конечно-диастолическое утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ, ударный объем (УО) и ФВ ЛЖ, линейные размеры левого предсердия (ЛП) и диаметр аорты (Ао). Проводилась доплеровская оценка скоростей потока трансмитрального наполнения ЛЖ (диастолическая функция миокарда).

Установлено, что у пациентов, имеющих фоновую кардиальную патологию, отмечалось повышение артериального давления, появление тахикардии, различного рода аритмий, кардиалгии. При эхокардиографии наблюдалось расширение полостей сердца (левого предсердия  $\geq 40,4$  мм  $\pm 2,2$  %, при норме  $38,1 \pm 1$ , увеличение КДР, КСР, КДО, КСО), наличие признаков клапанной дисфункции (незначительной, умеренной, выраженной регургитации, формирование комбинированных, сочетанных пороков), выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ ( $138,5 \pm 3,4$  %, при норме индекса массы миокарда  $\leq 120$  г/м<sup>2</sup> для мужчин и женщин (R.Devereux и соавт.); снижение фракции выброса до 10 % (до проводимого лечения у всех пациентов ФВ составляла  $55,4 \pm 3,6$  %, после проводимой терапии —  $49,46 \pm 2,3$  %). Выявлена диастолическая дисфункция 1-го, 2-го, 3-го типов.

У пациентов 2-й группы (без кардиальной патологии) основными клиническими проявлениями были тахикардия, синусовая аритмия, в редких случаях — падение артериального давления, появление кардиалгии. При эхокардиографии отмечалось незначительное снижение ФВ (до 10 %), так как до проводимого лечения ФВ составляла  $66,4 \pm 2,2$  %, после —  $57,2 \pm 3,6$  %. Выявлена диастолическая дисфункция миокарда 1-го, 2-го типов. Дилатации полостей предсердий и желудочков не отмечено.

Значимые изменения показателей отмечены в группе пациентов, имеющих изначально кардиологическую патологию, что, возможно, обусловлено, с одной стороны, возрастными особенностями кардиодинамики и исходно низким компенсаторным резервом миокарда.

Анализ эхокардиографических данных позволил выделить наиболее характерные признаки патологии сердца у онкологических больных на фоне проводимого лечения. К ним относятся, прежде всего, нарушения систолической функции ЛЖ, а именно:

а) изменения миокарда (истончение, нарушение синхронности сокращения волокон миокарда, дискинезии, парадоксальные движения стенки желудочка);

б) нарушения локальной сократимости (гипокинезии, акинезии), признаки ассиметричной гипертрофии миокарда;

в) увеличение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов сердца (КДО, КСО), а в результате — снижение ФВ;

г) расширение камер сердца;

д) при выраженной дилатации — наличие тромбов;

е) возможны аневризматические изменения миокарда;

ж) перикардит;

з) наличие тромбов в магистральных сосудах (НПВ).

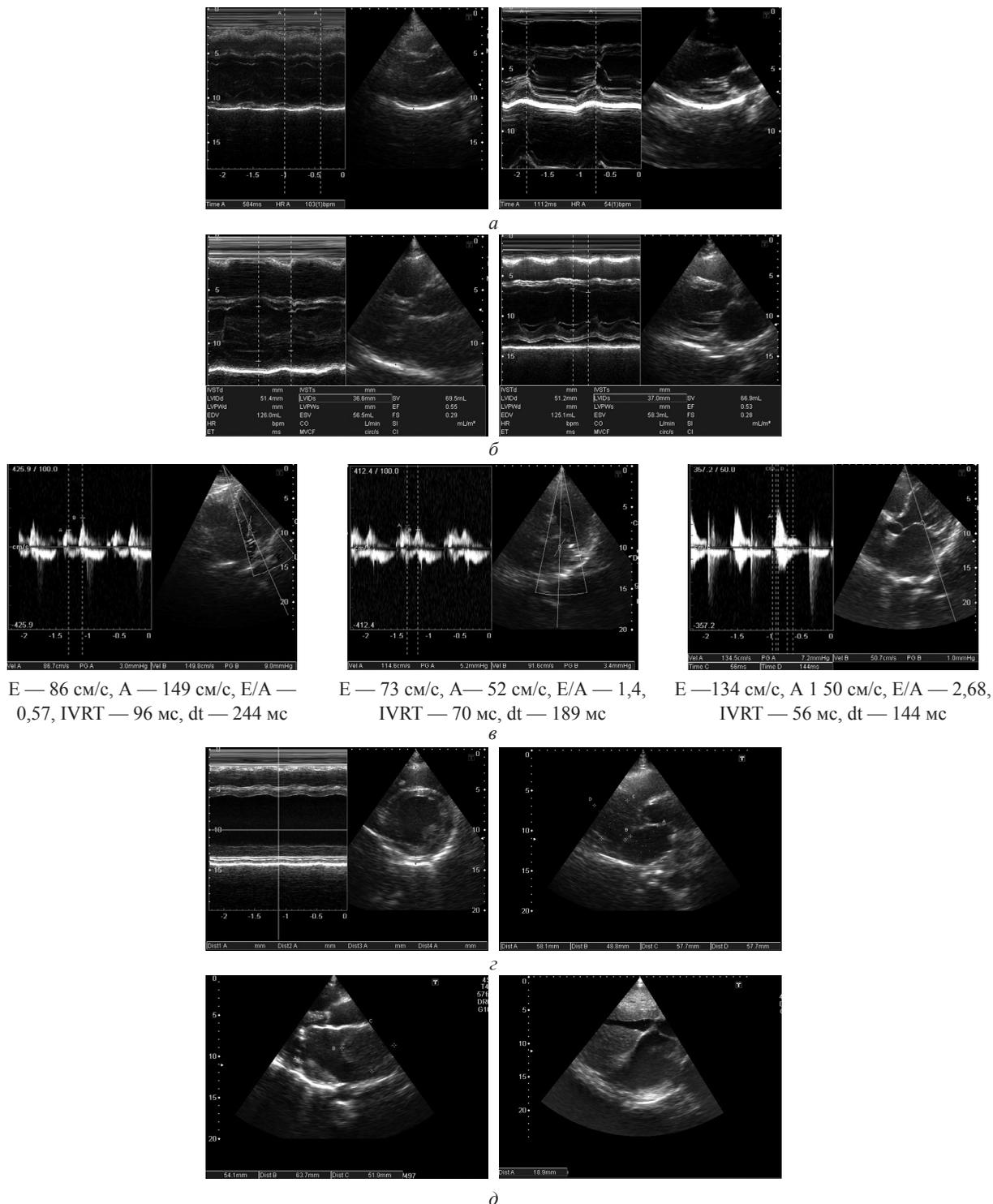
Не менее значимыми являются нарушения диастолической функции ЛЖ. Феномен «незавершенной» диастолы, который формируется у этих пациентов, характеризуется увеличением скорости трансмитрального кровотока в фазу систолы предсердий ( $\geq 0,8$  м/с, при норме  $0,56 \pm 0,13$ ), уменьшением скорости трансмитрального кровотока в фазу систолы предсердий ( $\leq 0,3$  м/с, при норме  $0,56 \pm 0,13$ ), увеличением пика Е ( $\geq 1,2$  м/с, при норме  $0,86 \pm 0,16$ ), снижением пика Е ( $\leq 0,5$  м/с, при норме  $0,86 \pm 0,16$ ), изменением отношения Е/А ( $\leq 1,0$  или  $\geq 2,0$  при норме  $1,6 \pm 0,5$ ), удлинением времени изоволюмического расслабления (IVRT) ( $\geq 110$  мс, при норме  $73,1 \pm 13,2$ ), укорочением времени изоволюмического расслабления (IVRT) ( $\leq 60$  мс, при норме  $73,1 \pm 13,2$ ), удлинением времени замедления скорости кровотока в период быстрого диастолического наполнения (DT) ( $\geq 240$  мс, при норме  $199,3 \pm 32,4$ ), укорочением времени замедления скорости кровотока в период быстрого диастолического наполнения (DT) ( $\leq 150$  мс, при норме  $199,3 \pm 32,4$ ).

Таким образом, малые кумулятивные дозы антрациклинов вызывают диастолическую дисфункцию

по типу «недостаточной релаксации». При воздействии же высоких доз химиопрепаратов диастолическая дисфункция усугубляется и выражается в «псевдонормализации» трансмитрального кровотока, что становится предпосылкой для систолической дисфункции левого желудочка.

Использование ФВ ЛЖ в оценке степени фактического поражения миокарда недостаточно, поскольку его компенсаторный резерв позволяет обеспечивать

ударный выброс ЛЖ даже при выраженном нарушении функции кардиомиоцитов. Следовательно, ухудшение диастолической функции сердца является более ранним по отношению к систолической функции, и у многих пациентов субклиническая диастолическая дисфункция предшествует выраженному снижению систолической функции [14]. На рисунках 2, а–д показаны распространенные кардиотоксические проявления на фоне проводимой полихимиотерапии.



**Рис. 2.** Эхограммы наиболее часто встречаемых кардиотоксических проявлений у пациентов при полихимиотерапии: а — аритмии (развитие тахи-, брадикардии); б — нарушение систолической функции ЛЖ (снижение ФВ ЛЖ), появление перикардита; в — нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ (нарушение релаксации (тип-1), псевдонормализация (тип-2), рестриктивный тип (тип-3)); г — дилатация предсердий, диффузный гипо- и акинез миокарда ЛЖ; д — наличие пристеночного тромбоза в камерах сердца и выпота в плевральных полостях

## ВЫВОДЫ

В Украине нет стандартов обследования и мониторинга пациентов, получающих кардиодепрессивную терапию (полихимиотерапию, лучевую терапию). С целью предотвращения развития кардиальной патологии или усугубления существующей на фоне проводимой терапии у онкологических больных необходимо особое внимание уделять профилактике кардиомиопатии. Так, выявление до начала терапии факторов риска повреждения сердца позволит модифицировать схему химиотерапии путем изменения скорости и режима введения препарата, уменьшения его максимальной кумулятивной дозы или замены менее токсичным препаратом. Для своевременного выявления сердечных осложнений следует непрерывно наблюдать за состоянием сердечно-сосудистой системы пациентов на протяжении периода лечения и после его завершения.

Большинство современных рекомендаций по выявлению кардиотоксичности, обусловленной противоопухолевым лечением, базируются на данных среднего уровня доказательности. В частности, ФВ ЛЖ

является наиболее широко используемым параметром в мониторинге кардиотоксичности, но при его применении возможна недооценка истинного масштаба поражения миокарда, поскольку у пациентов с нормальными значениями ФВ ЛЖ могут произойти субклинические изменения функции сердца.

Эхокардиография с использованием разработанных показателей для оценки диастолической функции позволяет на более раннем этапе выявлять субклинические нарушения функции сердца.

Необходимость длительного наблюдения пациентов после противоопухолевого лечения является новым аспектом в практической онкологии — злокачественные новообразования все чаще рассматривают как хронические заболевания. В связи с этим необходимы надежные и чувствительные методы мониторинга для раннего выявления кардиоваскулярных токсических эффектов, что даст возможность своевременно обнаруживать осложнения, обусловленные противоопухолевым лечением, без снижения эффективности последнего.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохин В.Н. Антрациклиновая кардиомиопатия / В.Н. Анохин, М.И. Чушкин, А.В. Колганов // *Терапевт. архив.* — 2011. — №10. — С. 72–76.
2. Ванжула О.Р. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных злокачественными лимфомами в различные сроки после лучевой и химиотерапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук Ванжула О.Р. — СПб., 2008. — 22 с.
3. Вилкенсхоф У. Справочник по эхокардиографии / У. Вилкенсхоф, И. Крук; пер. с нем. — М. : Мед. лит., 2008. — 240 с.; ил.
4. Ильин Н.В. Отдаленные последствия лучевой и комбинированной терапии больных лимфомой Ходжкина / Н.В. Ильин, Ю.Н. Виноградова // *Клин. онкогематология.* — 2008. — №2. — С. 131–135.
5. Кардиоваскулярные побочные эффекты противоопухолевых препаратов. Официальная позиция Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов / *Здоровье Украины.* — 2012. — №1.
6. Кравчук Т.Л. ЭКГ-синхронизированная перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда в оценке кардиотоксичности доксорубина / Т.Л. Кравчук, В.И. Чернов, Р.В. Зельчан, В.Е. Гольдберг // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* — 2012. — №4. — С. 32–38.
7. Кулинич Г.В. Кардиальные осложнения радиотерапии органов грудной полости у онкологических больных: вопросы ранней диагностики, наблюдения и реабилитации. Разбор клинического случая / Г.В. Кулинич // *Укр. радиол. журн.* — 2013. — Т. XXI, вып. 2. — С. 201.
8. Лимфома Ходжкина : монография / под ред. проф. В.П. Харченко. — М. : ООО «ТИД-«Русское слово РС», 2009. — 320 с.
9. Макарова О.В. Кардиотоксичность химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков / О.В. Макарова // *Онкогематология.* — 2010. — №1. — С. 31–36.
10. Савченко А.С. Характеристика лучевых осложнений у больных лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами при облучении на линейном ускорителе / А.С. Савченко, Л.А. Гайсенюк, Г.В. Кулинич, В.П. Лаврик // *Укр. радиол. журн.* — 2013. — Т. XXI, вып. 2. — С. 222.
11. Строганова Н.П. Ранние признаки сердечной недостаточности у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (по данным радионуклидной вентрикулографии) / Н.П. Строганова, Л.М. Бабий // *Укр. радиол. журн.* — 2012. — Т. XX, вып. 3. — С. 331.
12. Cancer statistics / A. Jemal, R. Siegel, J. Xu et al. // *Cancer J. Clin.* — 2010. — Vol. 60. — P. 277–300.
13. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of Hodgkin's disease // *Ann. Oncol.* — 2009. — Vol. 7. — N 6. — P. 1165–1166.

Статья поступила в редакцию 01.06.2016.

О. І. СОЛОДЯННИКОВА, Л. А. ШЕВЧУК

*Національний інститут раку, Київ*

### **СТАН СИСТОЛІЧНОЇ ТА ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЙ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ У ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПРИ РІЗНИХ РЕЖИМАХ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ**

Проведено аналіз результатів ехокардіографії у пацієнтів, які лікувались у клініці Національного інституту раку з приводу різних онкологічних захворювань. Ехокардіографію виконували з метою визначення змін показників систолічної та діастолічної функцій міокарда лівого шлуночка при різних режимах хіміотерапевтичного лікування. Застосування ехокардіографії дозволило виявити ранні субклінічні прояви кардіотоксичності, що має значення для застосування схем поліхіміотерапії з кардіодепресивною дією.

**Ключові слова:** кардіотоксичність, поліхіміотерапія, променева терапія, ехокардіографія, систолічна функція, діастолічна функція.

O. I. SOLODIANNIKOVA, L. A. SHEVCHUK

*National Cancer Institute, Kiev*

### **SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTIONS OF THE LEFT VENTRICLE OF THE HEART IN PATIENTS WITH CANCER IN DIFFERENT MODES OF CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT**

The findings of echocardiography monitoring of patients who underwent treatment at National Cancer Institute were retrospectively analyzed. Echocardiography was performed in order to assess cardiotoxic impact of chemotherapeutic treatment. The use of echocardiography allowed revealing early, subclinical manifestations of cardiotoxicity, which is important when using chemotherapeutic schemes with cardiotoxicity.

**Keywords:** cardiotoxicity, polychemotherapy, radiologic treatment, echocardiography, systolic functions, diastolic functions.

#### **Контактная информация:**

Шевчук Леся Анатолієвна

научний співробітник науково-дослідницького відділення практичної діагностики Національного інституту раку

ул. Ломоносова, 33/43, г. Київ, 03022, Україна

тел.: +38 (044) 257-21-06

e-mail: merezhivo@ukr.net