

Салахеева Е.Ю.¹, Щендрыгина А.А.¹, Соколова И.Я.¹, Жбанов К.А.¹, Цацурова С.А.², Каневский Н.И.¹,
Музыченко Ю.Н.¹, Карданова С.А.¹, Стебакова В.О.¹, Привалова Е.В.¹, Кулагина Т.Ю.², Булкина О.А.²,
Ильгисонис И.С.¹, Беленков Ю.Н.¹

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ПАРАМЕТРОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА ФОНЕ ПРОГРАММНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», 119435, Москва, Россия

Цель. Оценить динамику функциональных изменений левого предсердия (ЛП) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) до проведения полихимиотерапии (ПХТ), во время лечения и после 6 курсов лечения, а также частоту развития наджелудочковых нарушений ритма сердца (ННР) и уровень С-реактивного белка (СРБ). **Материал и методы.** В продольное проспективное исследование включены 30 пациентов с впервые выявленным ЛПЗ, из них 57% мужчин, медиана возраста 52 [34; 65] года, ранее не получавших ПХТ. Группу сравнения (n = 30) составили лица без ЛПЗ, из них 49% мужчин; медиана возраста 49 [36; 65] лет, сопоставимые с основной группой по полу, возрасту и факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний. Всем больным с ЛПЗ выполнено суточное мониторирование электрокардиограммы, оценка уровня СРБ и СОЭ, проведена стандартная эхокардиография и 2D-спекл-трекинг на момент включения, после 3 и 6 курсов программной химиотерапии. Результаты сравнивались с данными группы сравнения. **Результаты.** На момент включения у больных с ЛПЗ отмечалось снижение параметров глобальной продольной деформации левого предсердия (ГПД ЛП), LA strain reservoir, LA strain conduit и LA strain booster pump. При этом значимых отличий от таковых в группе контроля выявлено не было. После проведения 6 курсов ПХТ отмечено значимое снижение ГПД ЛП (LA strain reservoir 30% [26–41] против 17% [15–31], p = 0,015). У пациентов с ЛПЗ до ПХТ значимо чаще регистрировалась наджелудочковая тахикардия, чем у пациентов группы сравнения: 53% (n = 16) против 20% (n = 6; p = 0,02). Частота наджелудочковой тахикардии была сопоставима у пациентов ЛПЗ до и после 6 курсов ПХТ: 53% (n = 16) против 47% (n = 14; p = 0,7). Ассоциаций между параметрами структурно-функциональных изменений ЛП и частотой развития ННР выявлено не было. Выявлена тесная корреляционная связь между уровнем СОЭ, СРБ и параметрами функционального состояния ЛП. Отмечена значимая связь средней силы между СОЭ и количеством наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) при анализе во всех контрольных точках ($r_{xy} = 0,44$, p < 0,05). **Заключение.** У больных ЛПЗ имеет место дисфункция ЛП, которая прогрессивно ухудшается на фоне проведения противоопухолевой терапии и ассоциируется с выраженностью системного воспаления, что может быть проявлением кардиотоксического действия ПХТ, но требуются дополнительные исследования.

Ключевые слова: миопатия левого предсердия; лимфопролиферативные заболевания; фазовый анализ левого предсердия; наджелудочковые нарушения ритма; системное воспаление; полихимиотерапия, кардиотоксичность.

Для цитирования: Салахеева Е.Ю., Щендрыгина А.А., Соколова И.Я., Жбанов К.А., Цацурова С.А., Каневский Н.И., Музыченко Ю.Н., Карданова С.А., Стебакова В.О., Привалова Е.В., Кулагина Т.Ю., Булкина О.А., Ильгисонис И.С., Беленков Ю.Н. Взаимосвязь уровня С-реактивного белка и параметров функционального состояния левого предсердия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне программной химиотерапии. *Клиническая медицина*. 2023;101(1):55–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-55-62>

Для корреспонденции: Салахеева Екатерина Юрьевна — e-mail: salakhееvaekaterina@yandex.ru

Salakheeva E.Yu.¹, Shchendrygina A.A.¹, Sokolova I.Ya.¹, Zhdanov K.A.¹, Tsatsurova S.A.², Kanevskiy N.I.¹,
Muzychenko Yu.N.¹, Kardanova S.A.¹, Stebakova V.O.¹, Privalova E.V.¹, Kulagina T.Yu.², Bulkina O.A.²,
Ilgisonis I.S.¹, Belenkov Yu.N.¹

CORRELATION BETWEEN THE LEVEL OF C-REACTIVE PROTEIN AND THE PARAMETERS OF THE FUNCTIONAL STATUS OF THE LEFT ATRIUM IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES AGAINST THE BACKGROUND OF CHEMOTHERAPY

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991 Moscow, Russia

²Petrovsky National Research Centre of Surgery, 119435, Moscow, Russia

Aim. To assess the dynamics of functional changes in the left atrium (LA) in patients with lymphoproliferative diseases (LPD) before polychemotherapy (PCT), during treatment, after 6 courses of treatment, and the frequency of supraventricular arrhythmias (SVA) as well as the level of C-reactive protein. **Material and methods.** This is a prospective observational study of patients with confirmed diagnosis of lymphoma (n = 30; 57% men; median age 52 [34; 65] years old), who had no prior polychemotherapy. The comparison group included persons without lymphoma (n = 30; 49% men; median age 49 [36; 65] years old) comparable to the main group in terms of sex, age and risk factors for cardiovascular diseases. Patients with lymphoma underwent 24h-ECG monitoring and advanced transthoracic echocardiography with 2D speckle-tracking at baseline, and after 3 and 6 cycles (within 3 and 6 months) of anticancer treatment. Biomarkers of inflammation were measured. The results were compared to the data of the comparison group. **Results.** In lymphoma patients GLS LA, LA strain reservoir, LA strain conduit, and LA strain booster pump were found to be impaired at baseline but were comparable with these in matched controls. There was a significant decrease in GLS LA (LA strain reservoir 30% [26–41] vs 17% [15–31], p = 0.015) after

6 courses of PCT. In lymphoma patients before PCT, supraventricular tachycardia (SVT) was recorded significantly more often than in patients of the comparison group: 53% ($n = 16$) versus 20% ($n = 6$), ($p = 0.02$). The frequency of SVT was comparable in patients with LPD before and after 6 courses of chemotherapy: 53% ($n = 16$) vs 47% ($n = 14$) ($p = 0.7$). Associations between the parameters of structural and functional changes in the LA and the incidence of SVA were not identified. A close correlation was found between the level of ESR, CRP and the parameters of the functional state of the LA. There was a significant relationship of the average strength between the ESR and the number of SVE in the analysis at all control points ($r_{xy} = 0.44$, $p < 0.05$). **Conclusions.** In lymphoma patients LA dysfunction occurs, which progressively worsens against the background of antitumor therapy, and is associated with the severity of systemic inflammation that may be a manifestation of the cardiotoxic effect of PCT, but additional studies are required.

Key words: left atrial myopathy; lymphoproliferative diseases; phase analysis of the left atrium; supraventricular arrhythmias; systemic inflammation; polychemotherapy; cardiotoxicity.

For citation: Salakheeva E.Yu., Shchendrygina A.A., Sokolova I.Ya., Zhbanov K.A., Tsatsurova S.A., Kanevskiy N.I., Muzychenko Yu.N., Kardanova S.A., Stebakova V.O., Privalova E.V., Kulagina T.Yu., Bulkina O.A., Ilgisonis I.S., Belenkov Yu.N. Correlation between the level of C-reactive protein and the parameters of the functional status of the left atrium in patients with lymphoproliferative diseases against the background of chemotherapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):55–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-55-62>

For correspondence: Salakheeva Ekaterina Yurievna — e-mail: salakheevaekaterina@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 17.11.2022

В последние десятилетия лечение онкологических заболеваний достигло колоссальных успехов, что связано с достижениями в области фармакологии. Однако, помимо очевидных преимуществ, отмечено и проявление побочных эффектов, наиболее частым из которых является развитие дисфункции миокарда, ассоциированной с терапией рака, — кардиотоксичность. Это привело к тому, что в 2016 г. было выделено самостоятельное научно-клиническое направление — кардиоонкология, занимающееся исследованием, профилактикой и лечением кардиоваскулотоксических осложнений противоопухолевой терапии [1]. Задачами кардиоонкологии являются взаимодействие между онкологом и кардиологом, оценка и стратификация факторов риска и подбор оптимальной программы мониторинга, диагностики и лечения кардиоваскулотоксических осложнений, разработка принципов их первичной и вторичной профилактики, а также кардиореабилитация этих пациентов.

Структура кардиоваскулотоксичности вариабельна: основными проявлениями являются сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости, ишемия миокарда, миокардит, перикардит, артериальная и легочная гипертензия, клапанные патологии, тромбоэмболические осложнения [2]. В настоящее время все больше внимания уделяется такому проявлению кардиотоксичности, как миопатия левого предсердия (мЛП), предположительно являющейся ранним предиктором дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) [3]. Под миопатией ЛП на современном этапе понимают совокупность структурных и функциональных изменений ЛП, а также электрофизиологических нарушений, способных потенциально вызвать значимые клинические проявления. У пациентов со злокачественными новообразованиями, в том числе лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), отмечена тесная взаимосвязь между наличием онкопатологии и ремоделированием ЛП независимо от общих факторов риска (возраст, ожирение, дислипидемия, АГ, СД и проч.). В литературе приведены доказательства того, что наличие онкологического заболевания ассоции-

ровано с развитием мЛП еще до начала полихимиотерапии (ПХТ) [4], что объясняется несколькими потенциальными механизмами. У больных раком значительно повышен уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, вазоактивных пептидов, биомаркеров системного воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок — СРБ, интерлейкин-6 — ИЛ-6, интерлейкин-1 — ИЛ-1, фактор некроза опухоли α — ФНО- α), а также возрастает активация биогормональных систем, таких как ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпатическая система [5]. Эти изменения формируют благоприятную среду для образования и выживания клеток опухоли на разных этапах, начиная с пролиферации и заканчивая инвазией, метастазами. Использование современных методов оценки функции ЛП могло бы способствовать оптимизации подходов к оценке исходных рисков развития мЛП у данной категории больных, позволяя очертить группу пациентов, у которых введение цитостатиков может привести к значимому ухудшению состояния сердечно-сосудистой системы, а значит, требует применения превентивной кардиальной терапии и индивидуальных программ мониторинга.

В настоящее время в современной литературе существуют единичные работы, изучающие структурно-функциональные изменения ЛП у пациентов с ЛПЗ.

Цель исследования: оценить изменения структуры и функций ЛП у пациентов с ЛПЗ до проведения, после 3 и 6 курсов рекомендованной ПХТ, а также выявить связь между активностью системного воспалительного ответа и частотой клинических проявлений мЛП — наджелудочковых нарушений ритма сердца (НПР) у данной группы пациентов.

Материал и методы

Проспективное наблюдательное сравнительное исследование выполнено в соответствии с рекомендациями STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [6].

В исследование были включены 30 пациентов с ЛПЗ (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы). Набор пациентов проводился на базе гематологического отделения Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с сентября 2020 г. по декабрь 2021 г. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Критерии включения: возраст от 18 до 80 лет у лиц мужского и женского пола, диагноз ЛПЗ, подтвержденный гистологически и/или посредством иммунофенотипического/иммуногистохимического, молекулярно-генетического и цитогенетического исследований.

Критерии не включения: злокачественные новообразования и/или противоопухолевая терапия в анамнезе, наличие доказанной стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) и ее острых форм, хронической сердечной недостаточности (ХСН) любого гемодинамического фенотипа, нарушений ритма и проводимости, острое нарушение мозгового кровообращения в течение 3 мес. до начала исследования, хроническая обструктивная болезнь легких 3–4-й стадии, дыхательная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени и почек, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунные заболевания, психические заболевания и недееспособность, алкоголизм, наркомания, токсикомания, беременность и кормление грудью, низкая комплаентность пациента.

При отказе от продолжения участия в исследовании и развитии событий, входящих в критерии не включения, пациенты исключались из исследования.

Группу сравнения составили участники, сопоставимые с основной группой по полу, возрасту, а также факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, дислипидемия, артериальная гипертензия — АГ), сахарный диабет — СД), у которых также отсутствовали признаки поражения сердечно-сосудистой системы по данным кардиологического обследования (ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ)). Группа

сравнения в данном исследовании была использована для оценки непосредственного вклада течения ЛПЗ и используемых цитостатиков в развитие мЛП.

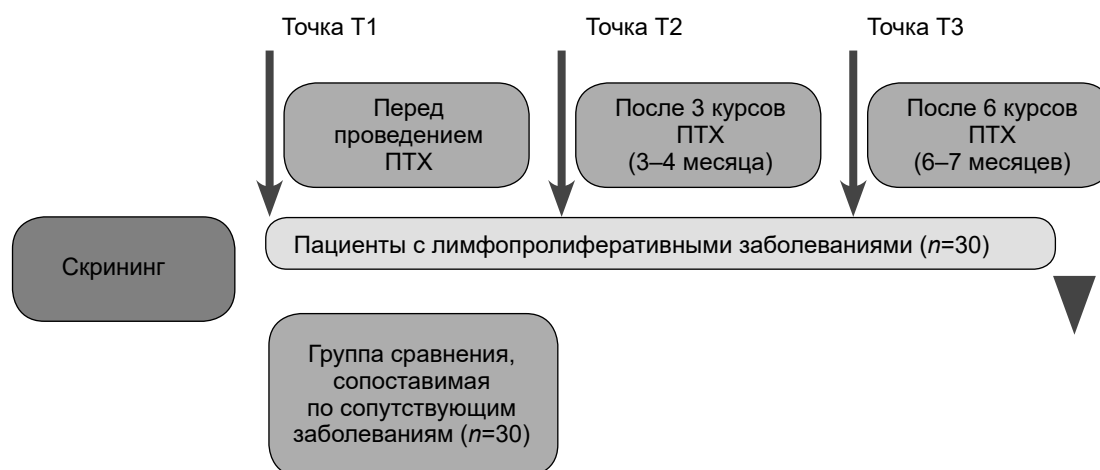
Всем участникам группы ЛПЗ выполнялся забор крови для оценки уровня маркеров воспаления (СОЭ, СРБ), проводилось ХМ-ЭКГ, стандартная ЭхоКГ с оценкой параметров деформации ЛП при помощи метода 2D-спекл-трекинг на момент включения, через 3 и 6 мес. ПХТ. Данные сроки обусловлены протоколами лечения, где контроль проводимой терапии и принятие решения об ее коррекции обусловлены результатами ПЭТ-КТ, которая выполняется после 3 и 6 курсов ПХТ (3-й и 6-й месяцы лечения). В группе сравнения на момент включения (однократно) также исследовались уровни СРБ и СОЭ, проводилось ХМ-ЭКГ и ЭхоКГ с оценкой спекл-трекинга. Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Пациенты были включены в исследования после подписания информированного добровольного согласия.

Клинические данные

Клинические и демографические данные, включающие пол, возраст, антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела), факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (курение, ожирение, дислипидемия, СД, АГ) и кардиальную терапию, регистрировались в индивидуальной электронной карте пациента. У пациентов с ЛПЗ учитывалась индивидуальная кумулятивная доза антрациклиновых антибиотиков (АА) после проведения 3 и 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ).

Эхокардиографическое исследование

Трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) проводилась согласно протоколу, принятому в лаборатории электрофизиологии и нагрузочных тестов РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, в соответствии со стандартом проведения ТТЭхоКГ у взрослых (Алехин М.Н. и др., 2021). ЭхоКГ выполняли на ультразвуковом приборе экспертного класса VIVID E95 (GE Company, Boston, MA, USA) мультисекторным матричным датчи-



ком M5Sc-D 1,4–4,6 МГц с одновременной регистрацией одного отведения ЭКГ на мониторе ультразвукового сканера. Частота кадров серошальных 2D-изображений составляла не менее 40 кадров в минуту. Кинопетли сохраняли в памяти модуля EchoPAC Software Only (версия 204) для дальнейшей обработки данных. Оценку деформации миокарда левого предсердия проводили с помощью программы Automated Function Imaging (AFI).

Фазовая оценка функции левого предсердия

Анализировались изображения, полученные из апикального доступа в четырех- и двухкамерной проекциях. Референтной точкой был выбран зубец R на ЭКГ. Проводили автоматическую трассировку миокарда ЛП путем установки базальных точек и точки купола предсердия, учитывая его подковообразную форму [7]. При необходимости выполняли коррекцию контура. Оценивали следующие параметры.

1. Фаза резервуар, или фаза наполнения, которая характеризует растяжимость ЛП, определялась в период систолы ЛЖ при закрытых створках митрального клапана (МК), в конце зубца T на ЭКГ. В период фазы резервуар оценивался максимальный объем ЛП, индексированный на ППТ (ИОЛП_{макс}). Общая фракция выброса ЛП (общая ФВ ЛП) определялась по формуле: общая ФВ ЛП = максимальный объем ЛП – минимальный объем ЛП / максимальный объем ЛП.

2. Фаза кондуит изучалась во время ранней диастолы. В данную фазу также определялись объем ЛП, индексированный на ППТ (ИОЛП_к), и пассивная ФВ ЛП (ФВ ЛП_{пас}, %) по формуле: ФВ ЛП_{пас} = максимальный объем ЛП — объем ЛП перед его сокращением / максимальный объем ЛП.

3. Фаза активного сокращения ЛП, которая характеризует сократительную способность миокарда ЛП, оценивалась во время поздней диастолы при активном сокращении миокарда ЛП. В данную фазу рассчитывали объем левого предсердия, индексированный на ППТ минимальный (ИОЛП_{мин}), активную ФВ ЛП (ФВ ЛП_{акт}, %); активная фракция выброса ФВ ЛП_{акт} = объем ЛП перед его сокращением – минимальный объем ЛП – объем ЛП перед его сокращением.

За нормальные значения деформации ЛП принимались: для фазы резервуар — значения выше 39%, для фазы кондуит — значения выше 23%, для фазы активного сокращения — значение параметра выше 17% в возрастной группе 40–60 лет. Объемы ЛП индексировались к ППТ, среднее значение которой в группах ЛПЗ и сравнения составила 1,92 м² [8].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США) и с использованием программы StatTech v. 3.0.4 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Методика описания количественных показателей была определена в зависимости от нормальности распределения данных. Соответствие нормальному рас-

пределению было определено при помощи критерия Шапиро–Уилка (выборка менее 50 единиц). Количественные данные описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) при нормальном распределении или в виде медианы (Me) и интерквартильных интервалов [25–75] при ненормальном распределении. Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных значений (%). Различия между группами определялись с использованием критерия χ^2 или U-критерия Манна–Уитни. Для оценки различий связанных групп использовался критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Результаты

Характеристика обследуемых

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, факторам риска ССЗ (курение, ожирение, дислипидемия, СД, АГ) (табл. 1). У 8 пациентов была диагностирована лимфома Ходжкина (26,7%), у 22 больных — неходжкинские лимфомы (НХЛ). Все пациенты из основной группы получили 6 курсов ПХТ, включавшей АА; средняя кумулятивная доза АА после 3 курсов составила 300 мг [285; 360], после 6 — 570 мг [555; 585]. На момент включения 26,7% пациентов с ЛПЗ получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), бета-адреноблокаторы (БАБ) и статины. После завершения 3 курсов ПХТ доля больных, принимающих иАПФ/АРА и БАБ, возросла и составила 63 и 50% соответственно, статинов — до 36,7%. После 6 проведенных курсов программной химиотерапии доля пациентов, принимающих иАПФ/АРА, увеличилась до 73,3%, БАБ — до 60%, статинов — до 50%. Средние цифры систолического АД у пациентов группы ЛПЗ составили 128 мм рт. ст. [122; 132], диастолического АД — 79 мм рт. ст. [72; 84], ЧСС — 77 уд/мин [73; 85] с тенденцией к повышению к 3-му курсу ПХТ и снижением после 6 курсов. Рост числа пациентов, принимающих кардиальную терапию, можно объяснить развитием нестабильности артериального давления, увеличением частоты сердечных сокращений на фоне кардиоваскулотоксической ПХТ, включающей глюкокортикостероиды (ГКС).

Биомаркеры системного воспалительного ответа

На момент включения в исследование у пациентов с ЛПЗ уровни СОЭ и СРБ были выше референсных значений и значимо выше, чем у пациентов из группы сравнения. На фоне проведения ПХТ отмечено существенное снижение СРБ, при этом уровень СОЭ значимо повысился после проведения 6 курсов ПХТ. Интерес представляет разнонаправленная динамика в отношении СОЭ. Можно предположить, что если изначальной причиной ускорения СОЭ являлось субклиническое воспаление

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика исследуемых пациентов

Параметры	Группа сравнения (<i>n</i> = 30) (1)	Пациенты с ЛПЗ (<i>n</i> = 30)			<i>p</i>
		до ПХТ (2)	3 курса ПХТ (3)	6 курсов ПХТ (4)	
Возраст, годы	49 [39; 59]	52 [36; 65]	52 [36; 65]	52 [36; 65]	0,08
Мужчины, <i>n</i> (%)	19 (63)	19 (63)	19 (63)	19 (63)	0,21
ИМТ	25 [24; 27]	25 [23; 28]	26,1 [24; 28]	25,5 [24; 28]	0,34
Ожирение, <i>n</i> (%)	3 (10)	5 (16,7)	7 (23)	7 (23)	0,09
Курение, %	9 (30)	9 (30)	9 (30)	9 (30)	0,12
Дислипидемия, %	4 (13,3)	5 (16,7)	13 (43)	15 (50)	0,063
АГ, <i>n</i> (%)	9 (30)	11 (36,7)	23 (76,6)	25 (83,3)	0,07
СД 2-го типа, %	3 (10)	4 (13,3)	5 (16,7)	7 (23,3)	0,15
иАПФ/АРА II, %	7 (23,3)	8 (26,7)	19 (63)	22 (73,3)	0,9
ББ, %	2 (7,4)	8 (26,7)	15 (50)	18 (60)	0,45
Статины, %	1 (5,6)	2 (7,14)	10 (17,4)	13 (43)	0,7
Среднее САД, мм рт. ст.	125 [118; 131]	128 [122; 132]	139 [134; 146]	135 [130; 139]	0,53
Среднее ДАД, мм рт. ст.	74 [69; 79]	79 [72; 84]	83 [77; 87]	80 [76; 83]	0,19
Средняя ЧСС, уд/мин	73 [66; 81]	77 [73; 85]	86 [76; 91]	79 [74; 84]	0,21

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина II; ББ — бета-адреноблокаторы; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; ЧСС — частота сердечных сокращений; *p* — сравнение групп ЛПЗ по ПХТ и группы сравнения (критерий Манна-Уитни). Данные представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов, Ме [25%;75%], абсолютных и относительных значений.

вследствие активности ЛПЗ, то в ходе лечения вклад в увеличение данного параметра вносили такие побочные эффекты, как развитие постцитостатической анемии и присоединение инфекционных осложнений (табл. 2).

Фазовый анализ структуры и функции левого предсердия

У пациентов с ЛПЗ отмечалось снижение деформации левого предсердия, фаз накопления (резервуар) и протекания (конduit) как до начала проведения ПХТ (30,5% [25; 41] против 32,5% [26; 37] и 17% [13; 24] против 19% [12; 24] соответственно), так и после проведения 3 и 6 курсов программной химиотерапии. Значения $LAVi_{min}$, $LAVi_{min}^{pre-a}$ в группе ЛПЗ исходно были выше по сравнению с группой контроля и продолжали увеличиваться в ходе лечения. Пассивная ФВ ЛП до начала ПХТ в основной группе была ниже, чем в группе

сравнения, но в динамике снижалась. Активная ФВ ЛП, общая фракция опорожнения и индекс расширения ЛП не различались между собой в группах сравнения и ЛПЗ ни до, ни после 6 курсов лечения. Отмечено статистически значимое снижение глобальной продольной деформации левого предсердия (ГПД ЛП) в группе ЛПЗ до начала лечения (30,5% [26,8; 37,8] против 33,6% [25; 41]%), после проведения 6 курсов химиотерапии ГПД ЛП составила 24,5% [15; 31,5] (табл. 3).

Наджелудочковые нарушения ритма

У всех больных основной группы и группы сравнения исходно и во время участия в исследовании регистрировался синусовый ритм; эпизодов трепетания/фибрилляции предсердий в процессе исследования не отмечено ни у одного из пациентов группы ЛПЗ. На момент включения у пациентов с ЛПЗ регистрировалось значимо боль-

Таблица 2

Маркеры системного воспаления

Параметры	Группа сравнения (<i>n</i> = 30) (1)	Пациенты с ЛПЗ (<i>n</i> = 30)			<i>p</i>
		до ПХТ (2)	3 курса ПХТ (3)	6 курсов ПХТ (4)	
СОЭ, мм/ч (норма — 2–10 мм/ч)	7,5 [4,3; 10,3]	12,5 [8; 23]	22,5 [11; 31]	15,5 [8; 32]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{2-4} = 0,001$
СРБ, мг/л (норма — 0–5 мг/л)	3 [2,3; 4]	8 [3; 36]	3 [2; 8]	2 [1,3; 4,6]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,15$ $p_{2-4} = 0,1$

Примечание: p_{1-2} — сравнение групп ЛПЗ по ПХТ и группы сравнения (критерий Манна-Уитни); p_{2-3} — сравнение группы ЛПЗ до начала лечения и после 3 курсов ПХТ (критерий Вилкоксона); p_{2-4} — сравнение группы ЛПЗ до начала лечения и после 6 курсов ПХТ и группы сравнения (критерий Вилкоксона).

Таблица 3

Параметры функции левого предсердия [4, 7]

Параметры	Группа сравнения (<i>n</i> = 30) (1)	Пациенты с ЛПЗ (<i>n</i> = 30)			<i>p</i>
		до ПХТ (2)	3 курса ПХТ (3)	6 курсов ПХТ (4)	
ЛП фаза резервуар					
ИОЛП _{макс} (норма 26,8 ± 4,8 мл/м²)	21,6 [18,75; 25,8]	23,7 [19,8; 29,7]	25,5 [20,6; 30,2]	24,5 [20,8; 30,2]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,9 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,482 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,75
Общая ФВ ЛП (норма 55 ± 7%)	56 [55; 61]	55 [50; 62]	56 [49; 64]	55 [50; 58]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,21 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,25 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,014
Деформация фаза резервуар (норма > 39%)	32,5 [26; 37]	30,5 [25; 41]	26 [18; 31]	28 [20; 31]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,375 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,001 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,015
ЛП фаза кондуит					
ИОЛП _к (норма 18,3 ± 5,5, мл/м²)	14,6 [12,5; 18,2]	17,7 [14,6; 21,35]	18,75 [16,3,5; 22,9]	17,2 [13,8; 19,3]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,044 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,049 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,077
ФВ ЛП _{пас} (норма 32 ± 6%)	31 [22; 39]	26,5 [22; 32,5]	29 [22; 35]	27 [25; 40]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,23 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,32 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,16
Деформация фаза кондуит (норма > 23%)	19 [12; 24]	17 [13; 24]	18 [15; 23]	19 [16; 23]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,3 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,8 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,9
ЛП фаза активного сокращения					
ИОЛП _{мин} (норма 12,0 ± 3,9, мл/м²)	9,4 [8,3; 12,5]	9,9 [8,3; 14,6]	11,5 [7,8; 14,6]	12 [8,3; 14,6]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,2 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,1 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,2
ФВ ЛП _{акт} (норма 34 ± 7%)	39 [30; 46]	37 [28,5; 42]	38 [32; 45]	37 [20,5; 42]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,6 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,56 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,1
Деформация фаза активного сокращения (норма > 17%)	13,9 [9; 16]	14 [11,7; 16,9]	14,3 [9,8; 16,4]	14,3 [9,8; 16,4]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,01 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,46 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,64
ГПД ЛП (норма 38 ± 8%)	33,6 [25; 41]	30,5 [26,8; 37,8]	29,6 [25; 32]	24,5 [15; 31,5]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,89 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,017 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,001

Примечание: p_{1-2} — сравнение групп ЛПЗ по ПХТ и группы сравнения (критерий Манна–Уитни); p_{2-3} — сравнение группы ЛПЗ до начала лечения и после 3 курсов ПХТ (критерий Вилкоксона); p_{2-4} — сравнение группы ЛПЗ до начала лечения и после 6 курсов ПХТ и группы сравнения (критерий Вилкоксона). Данные представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов, Ме (25%;75%), а также абсолютных чисел и процентов.

шее количество одиночных наджелудочковых экстрасистол, чем у пациентов из группы сравнения, однако затем их количество уменьшилось. Также эпизоды НЖТ в группе ЛПЗ исходно наблюдались чаще (53% против 20%), однако после проведения 6 курсов ПХТ частота их развития снизилась (табл. 4). Данные изменения можно объяснить коррекцией кардиальной терапии во время проведения противоопухолевого лечения (количество пациентов, получающих БАБ, увеличилось с 26,7 до 60%).

Анализ связи параметров функции левого предсердия с биомаркерами системного воспаления и наджелудочковыми нарушениями ритма

По результатам регрессионного анализа отмечена тесная корреляционная связь между исследуемыми маркерами малоинтенсивного системного воспаления и параметрами структурно-функционального состояния ЛП. Так, при увеличении СРБ на 1 мг/л следует ожидать сни-

жение ГПД ЛП на 0,448% ($r_{xy} = 0,991$, $p = 0,004$), снижение $D_{рез}$ фазы резервуар на 0,058% ($r_{xy} = 0,764$, $p = 0,070$), уменьшение ИОЛП_{мин} на 0,352 мл/мин ($r_{xy} = 0,973$, $p < 0,001$), ИОЛП_{макс} на 0,312 мл/мин ($r_{xy} = 0,999$, $p < 0,001$), увеличение ИОЛП_к на 0,303 мл/мин ($r_{xy} = 1,000$, $p < 0,001$), снижение ФВ ЛП_{пас} на 1,038% ($r_{xy} = 0,995$, $p < 0,001$).

Также отмечено, что при ускорении СОЭ на 1 мм/ч следует ожидать достоверное повышение ИОЛП_{мин} на 0,552 мл/мин ($r_{xy} = 0,973$, $p < 0,001$), ФВ ЛП_{пас} на 0,587% ($r_{xy} = 0,995$, $p < 0,001$), ИОЛП_{макс} на 0,123 мл/мин ($r_{xy} = 0,999$, $p < 0,001$), уменьшение ИОЛП_к на 0,878 мл/мин ($r_{xy} = 1,000$, $p < 0,001$).

По результатам регрессионного анализа отмечена тесная корреляционная связь между исследуемыми маркерами малоинтенсивного системного воспаления и параметрами структурно-функционального состояния ЛП. Так, при увеличении СРБ на 1 мг/л следует ожидать снижение ГПД ЛП на 0,448% ($r_{xy} = 0,991$, $p = 0,004$),

Таблица 4

Параметры холтеровского мониторингирования ЭКГ

Параметры	Группа сравнения (n = 30) (1)	Пациенты с ЛПЗ (n = 30)			p
		до ПХТ (2)	3 курса ПХТ (3)	6 курсов ПХТ (4)	
Средняя суточная ЧСС, уд/мин	69 [51; 70]	79 [74; 88]	74 [68; 84]	81 [72; 87]	$p_{1-2} = 0,56$ $p_{2-3} = 0,14$ $p_{2-4} = 0,56$
Среднее количество одиночных НЖЭ, n	13 [7; 41]	183 [14; 841]	59 [21; 108]	42 [14; 128]	$p_{1-2} = 0,07$ $p_{2-3} = 0,03$ $p_{2-4} = 0,55$
Наджелудочковая тахикардия, n (%)	6 (20)	16 (53)	7 (23)	14 (47)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,67$ $p_{2-4} = 0,014$

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений; НЖЭ — наджелудочковые экстрасистолы; p_{1-2} — сравнение групп ЛПЗ по ПХТ и группы сравнения (критерий Манна–Уитни); p_{2-3} — сравнение группы ЛПЗ до начала лечения и после 3 курсов ПХТ (критерий Вилкоксона); p_{2-4} — сравнение группы ЛПЗ до начала лечения и после 6 курсов ПХТ и группы сравнения (критерий Вилкоксона).

снижение LA strain reservoir фазы резервуар на 0,058% ($r_{xy} = 0,764$, $p = 0,070$), уменьшение $LAVi_{min}$ на 0,352 мл/мин ($r_{xy} = 0,973$, $p < 0,001$), $LAVi_{max}$ на 0,312 мл/мин ($r_{xy} = 0,999$, $p < 0,001$), увеличение $LAVi_{pre-A}$ на 0,303 мл/мин ($r_{xy} = 1,000$, $p < 0,001$), снижение LA PassEF на 1,038% ($r_{xy} = 0,995$, $p < 0,001$).

Также отмечено, что при ускорении СОЭ на 1 мм/ч следует ожидать достоверное повышение $LAVi_{min}$ на 0,552 мл/мин ($r_{xy} = 0,973$, $p < 0,001$), LA PassEF на 0,587% ($r_{xy} = 0,995$, $p < 0,001$), $LAVi_{max}$ на 0,123 мл/мин ($r_{xy} = 0,999$, $p < 0,001$), уменьшение $LAVi_{pre-A}$ на 0,878 мл/мин ($r_{xy} = 1,000$, $p < 0,001$).

Также отмечена значимая связь средней силы между СОЭ и количеством наджелудочковых экстрасистол при анализе во всех контрольных точках ($r_{xy} = 0,44$, $p < 0,05$). Подобной корреляции с СРБ выявлено не было.

Обсуждение

В данном проспективном наблюдательном исследовании пациентов с ЛПЗ регистрировались сниженные значения глобальной продольной деформации ЛП, а также фаз резервуар, кондуит и активного сокращения после проведения программной химиотерапии. Исходно у больных с ЛПЗ значимо чаще регистрировались ННР. Были выявлены значимые корреляционные связи между маркерами воспаления и фазовыми параметрами ЛП.

Включение группы сравнения в данное исследование было обусловлено необходимостью оценить влияние ЛПЗ, связанного с ним субклинического воспаления и противоопухолевой терапии на изменение функциональных параметров ЛП. Было показано, что у пациентов с ЛПЗ отмечено снижение фазовых функций ЛП еще до начала ПХТ [4].

Известно, что одним из наиболее частых проявлений кардиотоксичности у пациентов со злокачественными новообразованиями являются наджелудочковые нарушения ритма сердца [9, 10]. Одной из причин, предположительно, выступает миопатия ЛП, развивающаяся вследствие непосредственного влияния онкологического процесса, субклинического воспаления и кардиотоксичности ПХТ [11].

Системный воспалительный ответ при злокачественных новообразованиях, с одной стороны, носит адаптивный характер, обеспечивая распознавание и уничтожение опухолевых клеток, а с другой стороны, создает благоприятную среду для онкогенеза, модифицируя адаптивные иммунные реакции, и потенциально препятствует ответу на лечение [12]. Хроническое системное слабовыраженное воспаление, определяемое при уровне СРБ менее 10 мг/л (норма < 5 мг/л) является общим фактором риска для развития как онкологических заболеваний, так и ССЗ. Тот факт, что противовоспалительные средства эффективны в профилактике и рака, и ССЗ, подтверждает предположение о взаимосвязи между этими заболеваниями. Так, в исследовании CANTOS [13] снижение уровня СРБ у пациентов с атеросклерозом с помощью моноклональных антител к интерлейкину-1 β было ассоциировано со снижением частоты сердечно-сосудистых событий и общей смертности от рака. В статье Н. Zhang [14] была продемонстрирована тесная связь между воспалением и таким ННР, как фибрилляция предсердий, что также доказывает влияние системного воспалительного ответа на дисфункцию миокарда ЛП. К. Patel в своем исследовании описывает проаритмогенное электрофизиологическое и структурное ремоделирование миокарда ЛП, приводящее к ФП, при ревматоидном артрите как частном случае системного воспаления [15].

Существенный вклад в развитие мЛП вносят цитостатические агенты — антрациклиновые антибиотики. Известно, что кардиотоксический эффект АА является дозозависимым, а его риск резко возрастает после достижения кумулятивной дозы антрациклинов. Так, кумулятивная доза доксорубицина ≥ 250 мг/м² и изоквивалентные дозировки других АА (если 100 мг/м² доксорубицина — это эталон — 1, то изоквивалентной дозой эпирубицина является 0,8, даунорубицина — 0,6, митоксантрона — 10,5, идарубицина — 5) следует рассматривать как высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [1]. Кумулятивная доза АА после 6 курсов ПХТ в данном исследовании достигла 570 мг [555; 585], при этом отме-

чено снижение параметров деформации ЛП и учащение ННР, что можно объяснить антракциклоновой кардиотоксичностью.

Снижение деформации ЛП является чувствительным маркером повреждения миокарда и в перспективе может являться предиктором дисфункции ЛЖ. В исследовании М. Tadic [4] проводился фазовый анализ деформации ЛП у 92 пациентов с онкопатологией. Отмечено снижение фаз накопления и протекания (резервуар и кондуит) и установлено, что наличие онкологического заболевания является независимым предиктором данных изменений. В нашем исследовании также отмечается снижение фазовых параметров ЛП, прогрессирующих в динамике, и тесная связь их развития с воспалительным процессом и развитием ННР. В литературе встречаются данные о том, что степень выраженности системного воспаления связана с более высоким риском развития дисфункции ЛП.

Таким образом, в исследовании проведена проспективная оценка функциональных изменений левого предсердия, маркеров системного воспаления и наджелудочковых нарушений ритма как до проведения ПХТ, так и после 6 курсов лечения в достаточно однородной группе и выявлена тесная взаимосвязь между данными параметрами, что позволяет судить как о развитии ранних проявлений МЛП, так и соотнести их с клинически значимыми параметрами.

Заключение

У больных ЛПЗ имеет место исходная дисфункция ЛП, которая прогрессивно ухудшается на фоне проведения противоопухолевой терапии и ассоциируется с выраженностью системного воспаления, что может быть проявлением кардиотоксического действия ПХТ, но требуются дополнительные исследования в большей выборке пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Alexander R. Lyon Teresa López-Fernández, Liam S. Couch et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229–4361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
- Zamorano J.L. et al. The cancer patient and cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2020;2(12):2290–2309. DOI: 10.1002/ehf.1985
- Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L. et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Ep Europace*. 2016;18(10):1455–1490. DOI: 10.1093/europace/euw161.
- Tadic M., Genger M., Cuspidi C., Belyavskiy. et al. Phasic left atrial function in cancer patients before initiation of anti-cancer therapy. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(4):421. DOI: 10.3390/jcm8040421

- Tocchetti C.G., Ameri P., de Boer R.A. et al. Cardiac dysfunction in cancer patients: beyond direct cardiomyocyte damage of anticancer drugs: novel cardio-oncology insights from the joint 2019 meeting of the ESC Working Groups of Myocardial Function and Cellular Biology of the Heart. *Cardiovascular research*. 2020;116(11):1820–1834. DOI: 10.1093/cvr/cvaa222
- Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi journal of anaesthesia*. 2019;13(1):S31–S34. DOI: 10.4103/sja.SJA_543_18
- Sugimoto T., Robinet S., Dulgheru et al. Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2018;19(6):630–638. DOI: 10.1093/ehjci/jeu018
- Pathan F., D'Elia N., Nolan M.T. et al. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2017;30(1):59–70. DOI: 10.1016/j.echo.2016.09.007.12
- Guha A., Fradley M.G., Dent S.F., et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. *Eur. Heart J*. 2022;43(4):300–12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab745
- López-Fernández T., Martín-García A., Roldán Rabadán I., et al. Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2019;72(9):749–59. DOI: 10.1016/j.rec.2019.03.019
- Chu G., Versteeg H.H., Verschoor A.J. et al. Atrial fibrillation and cancer — An unexplored field in cardiovascular oncology. *Blood Rev*. 2019;35:59–67. DOI: 10.1016/j.blre.20
- Bisbal, F., Baranchuk, A., Braunwald, E. et al. Atrial failure as a clinical entity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(2):222–232. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.013
- Welsh P., Grassia G., Botha S. et al. Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect? *British journal of pharmacology*. 2017;174(22):3898–3913. DOI: 10.1111/bph.13818
- Zhang H., Li J., Chen X., Wu N. et al. Association of systemic inflammation score with atrial fibrillation: a case-control study with propensity score matching. *Heart, Lung and Circulation*. 2018;27(4):489–496. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.04.007
- Patel K.H.K., Jones T.N., Sattler et al. Proarrhythmic electrophysiological and structural remodeling in rheumatoid arthritis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020;319(5):1008–1020. DOI: 10.1152/ajpheart.00401.2020

Поступила 17.11.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Салахеева Екатерина Юрьевна (Salakheeva Ekaterina Yu.), <https://orcid.org/0000-0003-4323-9671>
 Щендрыгина Анастасия Александровна (Shchendrygina Anastasia A.), <https://orcid.org/0000-0002-8220-0350>
 Соколова Ирина Яковлевна (Sokolova Irina Ya.), <https://orcid.org/0000-0002-8884-1087>
 Жбанов Константин Александрович (Zhbanov Konstantin A.), <https://orcid.org/0000-0002-1574-3881>
 Цацурова Сабрина Александровна (Tsatsurova Sabrina A.), <https://orcid.org/0000-0002-5165-1204>
 Каневский Николай Игоревич (Kanevskiy Nikolai I.), <https://orcid.org/0000-0003-4322-0110>
 Музыченко Юлия Николаевна (Muzychenko Yulia N.), <https://orcid.org/0000-0002-8896-3615>
 Карданова Сабина Анзоровна (Kardanova Sabina A.), <https://orcid.org/0000-0002-4220-7582>
 Стебакова Вера Олеговна (Stebakova Vera O.), <https://orcid.org/0000-0002-3333-3843>
 Привалова Елена Витальевна (Privalova Elena V.), <https://orcid.org/0000-0001-6675-7557>
 Кулагина Татьяна Юрьевна (Kulagina Tatiana Yu.), <https://orcid.org/0000-0001-6165-6474>
 Булкина Ольга Андреевна (Bulkina Olga A.), <https://orcid.org/0000-0001-8118-2552>
 Ильгисонис Ирина Сергеевна (Ilgisonis Irina S.), <https://orcid.org/0000-0001-6817-6270>
 Беленков Юрий Никитич (Belenkov Yuri N.), <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>