УДК: 616.155.02:616.12.07

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Зокирова Муборакхон Бобир кизи - к.м.н
Каюмов Абдурахмон Абдумавлянович - д.м.н.
Олимжонов Камолиддин Алишер угли – врач- гематолог
Республиканский Специализированный Научно–Практический Медицинский Центр Гематологии (Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. *Целью исследования явилось изучение частоты и видов кардиоваскулярных осложнений у онкогематологических пациентов, получающих полихимиотерапию.*

Материалы и методы исследования*. Исследование проводилось в период с марта 2023 года по апрель 2024 года в отделениях гематологии РСНПМЦГ. Из них были сформированы 2 группы, отобранные в соответствии с критериями включения и исключения в данное исследование: 1 группа – 14 больных с ОМЛ и ОЛЛ которым проводилась аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. 2 группа – 145 пациентов с ОМЛ.*

Выводы. *Вопросы профилактики кардиологичеких осложнений, которые больные получают в результате химиотерапии противоопухолевыми препаратами, актуальны на сегодняшний день во всем мире. Лечение онкогематологических больных требует наблюдения врачей нескольких специальностей, один из которых является консультация кардиолога. Существующие методы профилактики требуют новых знаний и разработок. Именно поэтому проведение рандомизированных клинических исследований является основной потребностью новой и перспективной отрасли медицины – кардиоонкологии.*

Ключевые слова: *Кардиотоксичность, кардиоонкология, противоопухолевые препараты, профилактика, химиотерапия.*

ONKOGEMATOLOGIK KASALLIKLARDAGI KARDIOVASKULAR ASORATLAR

Zokirova Muboraxon Bobir qizi - t.f.n.
Qayumov Abdurahmon Abdumavlyanovich - t.f.d.
Olimjonov Kamoliddin Alisher o'g'li - gematolog
Respublika Ixtisoslashtirilgan Gematologiya Ilmiy-Amaliy Tibbiyot Markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

Izoh. *Tadqiqotning maqsadi poliximioterapiya olgan onkogematologik bemorlarda yurak–qon tomir asoratlarining chastotasi va turlarini o'rganish edi.*

Tadqiqot materiallari va usullari. *Tadqiqot 2023–yilning martidan 2024–yilning apreligacha RIGIATM gematologiya bo‘limlarida o‘tkazildi. Ulardan 2 ta guruh tuzildi, ular ushbu tadqiqot uchun qo'shilish va istisno qilish mezonlariga muvofiq tanlandi: 1–guruh – allogenik gematopoetik hujayralari transplantatsiyasidan o'tgan O’ML va O’LL bo'lgan 14 bemor. 2–guruh – O’ML bilan kasallangan 145 bemor.*

Xulosa. *Bemorlarda saratonga qarshi dorilar bilan kimyoterapiya natijasida yuzaga keladigan yurak asoratlarining oldini olish masalalari bugungi kunda butun dunyoda dolzarbdir. Onkogematologik bemorlarni davolash bir nechta mutaxassislik shifokorlarining nazoratini talab qiladi, ulardan biri kardiolog bilan maslahatlashishdir. Mavjud profilaktika usullari yangi bilim va rivojlanishni talab qiladi. Shuning uchun randomizatsiyalangan klinik sinovlarni o'tkazish tibbiyotning yangi va istiqbolli tarmog'i – kardio–onkologiyaning asosiy ehtiyojidir.*

Kalit so'zlar: *Kardiotoksik, kardio–onkologiya, o'smaga qarshi dorilar, profilaktika, kimyoterapiya.*

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN ONCOHAEMATOLOGICAL DISEASES

Zokirova Muborakhon Bobir kizi - Ph.D.
Kayumov Abdurakhmon Abdumavlyanovich - D.M.Sc.
Olimzhonov Kamoliddin Alisher ugli - hematologist
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan)

SUMMARY. *The purpose of the study was to study the frequency and types of cardiovascular complications in oncohematological patients receiving polychemotherapy.*

Materials and methods of research. *The study was carried out from March 2023 to April 2024 in the hematology departments of the Russian National Research Medical Center. Of these, 2 groups were formed, selected*

in accordance with the inclusion and exclusion criteria for this study: Group 1 – 14 patients with AML and ALL who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Group 2 – 145 patients with AML

Conclusions. *The issues of preventing cardiac complications that patients receive as a result of chemotherapy with anticancer drugs are relevant today throughout the world. Treatment of oncohematological patients requires supervision of doctors of several specialties, one of which is consultation with a cardiologist. Existing prevention methods require new knowledge and development. That is why conducting randomized clinical trials is the main need of a new and promising branch of medicine – cardio–oncology.*

Key words: *Cardiotoxicity, cardio–oncology, antitumor drugs, prevention, chemotherapy.*

Актуальность. В последнее время заболеваемость с онкогематологической патологии растет. Также растет осложнения, связанные с основным заболеванием и осложнения, ассоциированные с токсическими действиями химиопрепаратов. По отчетам Всемирный организации здравоохранения с каждым годом растет летальность от новообразований, например, в 2018г этот показатель вырос еще больше, составив 9,6 млн чел. [2]. В Узбекистане заболеваемость онкогематологическими заболеваниями за последние годы увеличивается, если за 2019 г составила 8,3 на 100 тыс. чел., а за 2023 года этот показатель составил 9,2 на 100 тыс.чел. Рост заболеваемости возможно связано с несколькими факторами, эти, улучшение диагностики, увеличением число более взрослого населения, а также условно неблагоприятными условиями питания, экологии, вредными привычками [1].

Сердечно сосудистые заболевания и так без онкогематологических заболеваний занимает первое место, известно, что такие вредные привычки, как, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, сахарный диабет (СД) 2–го типа) и немодифицируемые (наследственность, возраст, пол) факторы. Сердечная токсичность, ассоциированная химиотерапией и таргетными препаратами, подразумевают различные явления, вызванными кардиоваскулярной системой на фоне лекарственной терапии больных с онкогематологическими заболеваниями. В зависимости от нарушения или не обратимости патологического процесса различают несколько типов кардиотоксичности: в первом типе кардиотоксичности отмечаются гибель кардиомиоцитов, что указывает на необратимости повреждения, этот тип наиболее часто встречается при лечении с антрациклинам (АЦ) и зависит от их кумулятивной дозы. Во втором типе кардиотоксичности отмечается обратимое функциональное состояние, которое связано с митохондриальными и белковыми повреждениями кардиомиоцитов. Этот тип токсичности встречается при лечении с трастузумабом и не зависит от дозы препаратов.

Также при развитии кардиотоксичности играет важную роль коморбидная патология и фоновое заболевания.

В Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре (РСНПМЦГ МЗ РУз) гематологии проводятся все виды высокодозной полихимиотерапии, но у этих пациентов как часто и какие виды кардиотоксических явлений изучены недостаточно или мы не нашли подобных литературных данных. Исходя из вышеизложенной **целью нашего исследования явилось** изучение частоту и виды кардиоваскулярных осложнений у онкогематологических пациентов получающих полихимиотерапию.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось в период с марта 2023 года по апрель 2024 года в отделениях гематологии РСНПМЦГ. Из них были сформированы 2 группы, отобранные в соответствии с критериями включения и исключения в данное исследование: 1 группа – 14 больных с ОМЛ и ОЛЛ которым проводилась аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. 2 группа – 145 пациентов с ОМЛ.

Медиана возраста 1–группы составила 29 (19 – 57) лет. По диагнозу 18,2% больных с ОЛЛ и 81,8% больных с ОМЛ. До трансплантации 89% пациентов получали химиотерапию по протоколу «7+3», 11% пациентами проводилась высокодозная полихимиотерапия. Из них 3 женщин (21,4%) и 11 мужчин (78,5%).

Во 2–группе наиболее поражаемый возраст среди пациентов с ОМЛ – 18–44 года. В основной группе больных с ОМЛ среднего и молодого возраста было всего 30/145 (20,8%) и 115/145 (79,3%) пациентов.

Среди больных мужского и женского пола пик заболеваемости приходился на возрастную группу 18–44 года. Среди исследуемых больных с ОМЛ в молодом возрасте большую часть пациентов составили лица мужского пола – 112/145 (77.2%), вместе с тем, развитие ОМЛ у женщин в этом возрасте было выявлено только у 33 из 145 больных, что составило 22.7% соответственно.

Полученные результаты исследования.

В Республиканском специализированном научно–практическом медицинском центре гематологии за период с февраля месяца 2024 года по май месяц 2024 14 пациентам была проведена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Всем исследуемым больным было проведено ЭКГ и ЭхоКГ исследование перед процедурой алло–ТГСК для оценки сердечно–сосудистой системы. У 9 пациентов из 14 имелись жалобы на учащённое сердцебиение что также

было зарегистрировано на ЭКГ. У 6 отмечена синусовая тахикардия. У 3 было зарегистрировано одиночные, частые НЖЭ.У одного отмечалась ЖЭ. У 4 пациентов отмечалось ЭКГ признаки гипокалийемии, которое было подтверждено в последующем биохимическим показателями крови. По ЭХОКГ у респондентов включенных в исследования патологических изменений не было выявлено. Глобальная сократимость варьировалась в пределах 57–60 %, что соответствовала возрасту и полу пациентов. Детально результаты представлены в Таблице 1.

Таблица 1.

Пациент	сАД мм.рт.ст	дАД мм.рт.ст	ЧСС средняя	Синусовая тахикардия	НЖЭ***	ЖЭ**	ФВ*, %
№1	110	70	110–115	–	+	–	57%
№2	115	70	105	+	–	–	57%
№3	110	60	95–105	–	+	–	60%
№4	100	60	100–115	–	–	+	58%
№5	120	80	105	+	–	–	60%
№6	100	60	90–98	–	+	–	57%
№7	110	70	78	–	–	–	60%
№8	100	70	107	+	–	–	59%
№9	110	70	110	+	–	–	58%
№10	110	60	80	–	–	–	60%
№11	100	70	115	+	–	–	57%
№12	115	70	78	–	–	–	58%
№13	110	70	107	+	–	–	60%
№14	120	70	75	–	–	–	57%

Исследование сердечно–сосудистых нарушений у пациентов–кандидатов на трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток до и после процедуры является важной составляющей успеха как самой процедуры алло–ТГСК, так и ее долгосрочных результатов.

В ходе изучения клинических проявлений ОМЛ у больных установлено, что анемический синдром был обнаружен в (145 из 108 больных) 74.5% случаях, что относительно чаще других проявлений. Анемический синдром проявлялся головокружением (69,0%), слабостью (93.1%) и одышкой (37.2%).

При объективном осмотре у больных из 28/145 отмечалась повышение АД до 150/90 мм рт.ст и пульс более 100 уд.мин. 14/12 пациентов АД измеренное методом Короткова было 120/70 мм.рт.ст. с ЧСС 110 уд/мин.

Таблица 2.

Сопутствующая кардиологическая патология

	Нозология	Количество случаев n, %
1	Гипертоническая болезнь	28(19,3%)
2	Хроническая сердечная недостаточность	9(6%)
3	Хроническая ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. Состояние после стентирования (шунтирования) коронарных артерий	9 (6 %)
4	Нарушения ритма	98 (67,5 %)
5	Пороки сердца (врожденные, дегенеративные пороки, ревматические)	0(0 %)
6	ГКМП 2	0(0 %)

Таблица 3.

Основные кардиологические осложнения после проведения химиотерапии

	Нозология	Количество случаев n, %
1	Суправентрикулярные нарушения ритма (экстрасистолия, тахикардия)	98(64,2 %)
2	Фибрилляция–трепетание предсердий	26 (18 %)
3	Миокардиты	20(13,7 %)
4	Желудочковые нарушения ритма	38 (26 %)
5	Нарушения проводимости	35 (24,1 %)
6	Удлинение интервала QT	45 (31 %)
7	Тромбоэмболия легочной артерии	0 (0 %)

8	Острый инфаркт миокарда	11 (7,5%)
9	Перикардит	68 (46,6 %)
10	Эндокардит	0(0 %)

Из 145 пациентов всем больным было проведено ЭКГ исследование, и ЭХОКГ перед и после химиотерапии для оценки сердечно–сосудистой системы. По заключению ЭКГ до трансплантации из 145 больных у 98 имелись жалобы на учащённое сердцебиение и было зарегистрировано на ЭКГ у 74 синусовая тахикардия с ЧСС в покое в среднем более 110 уд.мин. У 13 было зарегистрировано одиночные, частые НЖЭ. У 11 пациентов из 145 имелись жалобы на боли в загрудинной области колющего характера, на ЭКГ у 11 из них отмечалось субэпикардиальная ишемия миокарда левого желудочка. У 62 пациентов отмечалось ЭКГ признаки гипокалийемии которое было подтверждено в последующем биохимическим показателями крови.

По показателях ЭХОКГ у респондентов включенных в исследования патологических изменений не было выявлено. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка варьировалась в пределах 57–60 %, что соответствовала возрасту и полу пациентов.

Для коррекции нарушения ритма сердца и проводимости было назначено лечение согласно рекомендациями ESC 2019 по лечению ССЗ. В качестве антиаритмического препарата для больных с синусовой тахикардии был выбран препарат из 2 класса антиаритмических препаратов бисопролол в дозе 2.5 мг/сут, для больных с частыми НЖЭ и ЖЭ была проведена терапия с с препаратом из класса 1с антиаритмических препаратов этацизин в дозе 50 мг/сут. Для больных с ИБС в качестве антиангинального препарата был выбран изосорбит мононитрат в дозе 20 мг/сут так же этим больным для улучшения метаболических нарушений в миокарде был использован препарат триметазидин в дозе 60 мг/сут. Всем роспондентам, у которых было обнаружена гипокалийэмия по ЭКГ и биохимическим анализом крови проводилась терапия по коррекции микроэлементов.

После трансплантации больным так же проводилась повторная ЭКГ и осмотр кардиолога. По данным ЭКГ у 14 больных отмечалось синусовый, правильный ритм с ЧСС в покое 70 уд.мин при АД 110/70 мм рт.ст., при условии сохранения антигипертензивной и антиаритмической терапии которая проводилась больным с жалобами со стороны ССЗ.

Выводы. В целях предупреждения кардиологических осложнений, которые встречались у пациентов после проведения химиотерапии рекомендовалось консультация кардиология со снятием стандартной ЭКГ каждые 8 недель с остальными необходимыми для гематологов анализами.

Вопросы профилактики кардиологичеких осложнений, которые больные получают в результате химиотерапии противоопухолевыми препаратами, актуальны на сегодняшний день во всем мире. Лечение онкогематологичеких больных требует наблюдения врачей нескольких специальностей, один из которых является консультация кардиолога. Существующие методы профилактики требуют новых знаний и разработок. Именно поэтому проведение рандомизированных клинических исследований является основной потребностью новой и перспективной отрасли медицины – кардиоонкологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В., Школьник Л.Д., Варлан Г.В., Пильщиков А.В. Антрациклиновая кардиотоксичность: перспективы использования ивабрадина // Кардиосоматика. 2012. Т. 3, № 4. С. 65–69.

2. Гумерова К.С., Сахаутдинова Г.М., Полякова И.М. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная применением противоопухолевых препаратов, и современные методы лечения опухолевых новообразований // Креативная хирургия и онкология. 2019. № 9. С. 285–292.

3. Ибрагимова А.А., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Возможности профилактики и лечения поражений сердечно–сосудистой системы, вызванных применением противоопухолевых препаратов // Российский медицинский журнал. 2018. № 24. С. 316–323.

4. Калюта Т.Ю., Киселев А.Р., Базарбаева А.Х. Кардиотоксичность лекарственных препаратов: возможности профилактики и коррекции // Саратовский научно–медицинский журнал. 2020. № 16. С. 736–743.

5. Мещерина Н.С., Михайленко Т.С., Хардикова Е.М., Сараев И.А., Леонтьева Т.С. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная химиотерапией и таргетными препаратами: механизмы развития, подходы к диагностике и профилактике // Человек и его здоровье. 2021. Т. 24, № 4. С. 24–33. DOI: https://doi. org/10.21626/vestnik/2021–4/04

6. Плохова Е.В. Кардиоонкология. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических больных // Клиническая практика. 2019. Т. 10, № 1. С. 32–42.

7. Хлямов С.В., Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Гладченко М.П. Химиотерапия онкологических заболеваний и риск развития кардиотоксиче-

ского профиля на примере человеческого рекомбинированного моноклонального антитела бевацизумаб // Innova. 2023. Т. 9, № 1. С. 52–59.

8. Advani P.P., Ballman K.V., Dockter T.J., Colon–Otero G., Perez E.A. Long–term cardiac safety analysis of NCCTG N 9831 (alliance) adjuvant trastuzumab trial // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34, N 6. P. 581–587. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.8413

9. Almeida L.B., Pecanha T., Mira P.A.C. et al. Cardiac autonomic dysfunction in offspring of hypertensive parents during exercise // Int. J. Sports Med. 2017. Vol. 38, N 14. P. 1105–1110. DOI: https://doi.org/10.1055/s–0043–119883

10. Armenian S.H., Sun C.L., Shannon T. et al. Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation // Blood. 2011. Vol. 118, N 23. P. 6023–6029.

11. Baldini E., Prochilo T., Salvadori B. et al. Multicenter randomized phase III trial of epirubicin plus paclitaxel vs epirubicin followed by paclitaxel in metastatic breast cancer patients: focus on cardiac safety // Br.J. Cancer. 2004. Vol. 91, N 1. P. 45–49. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601883

12. Burstein H., Kuter I., Campos S. et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER 2–overexpressing metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 19. P. 2722–2730.

13. Cappetta D., Urbanek K., Rossi F., De Angelis A. Anthracycline cardiotoxicity: new actors on the stage // Transl. Cancer Res. 2018. Vol. 7, suppl. 5. P. S 580–S 583. 14. Chen M.H., Colan S.D., Diller L. Cardiovascular disease: cause of morbidity and mortality in adult survivors of childhood cancers // Circ. Res. 2011. Vol. 108, N 5. P. 619–628. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.224519

14. Chen J.Y., Lee Y.L., Tsai W.C. et al. Cardiac autonomic functions derived from short–term heart rate variability recordings associated with heart rate recovery after treadmill exercise test in young individuals // Heart Vessels. 2011. Vol. 26, N 3. P. 282–288. DOI: https://doi.org/10.1007/s00380–010–0048–6

15. Chow E.J., Baker K.S., Lee S.J. et al. Infl uence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32, N 3. P. 191–198. DOI: https://doi. org/10.1200/JCO.2013.52.6582