



ОЦЕНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

А.В. Чибашова, И.Л. Давыдкин

Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

Резюме. Кардиоваскулярная токсичность является одним из наиболее распространённых осложнений химиотерапевтического лечения. Наиболее распространённым методом диагностики сердечно-сосудистой токсичности является оценка структуры и функции левого желудочка. Цель: исследование структурно-функциональных изменений миокарда левого желудочка и левого предсердия у пациентов с острым миелоидным лейкозом в процессе химиотерапевтического лечения. **Материалы и методы.** В исследование включено 110 пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом, которым показано проведение полихимиотерапии с применением антрациклиновых препаратов. Проводилась оценка показателей структуры и функции левого желудочка на основании трансторакальной эхокардиографии с применением методики spele-tracking и определением глобальной продольной деформации левого желудочка. **Результаты.** У пациентов с острым миелоидным лейкозом и верифицированной кардиоваскулярной токсичностью выявлялось достоверное изменение размеров (КДР, КСР) и объёма левого желудочка (КДО, КСО). Нарушение систолической функции проявлялось снижением фракции выброса левого желудочка и относительной глобальной продольной деформации, при этом уменьшение GLS ЛЖ предшествовало снижению ФВ ЛЖ. Диастолическая дисфункция у пациентов с выявленным сердечно-сосудистыми осложнениями антрациклиновой полихимиотерапии проявлялась снижением соотношения параметров Е/A, е'септальный, е'латеральный. **Выводы.** У пациентов с острыми миелоидными лейкозами, получающих антрациклиновую полихимиотерапию, выявляются структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка, заключающиеся в увеличении размера и объёма левого желудочка, а также в возникновении систолической и диастолической дисфункции. Достоверным признаком кардиоваскулярной токсичности является снижение глобальной продольной деформации левого желудочка.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз [D015470], антрациклиновые препараты [D018943], кардиотоксичность [D066126], снижение сократительной способности миокарда [D054143], левожелудочковая недостаточность [F018487], фракция выброса [D013318], глобальная продольная деформация левого желудочка [D000094582].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая обязательное получение добровольного информированного согласия.

Для цитирования: Чибашова А.В., Давыдкин И.Л. Оценка структурно-функционального состояния левого желудочка у пациентов с острым миелоидным лейкозом в процессе химиотерапевтического лечения. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье. 2025;15(2):152-159. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.2.CLIN.13>

EVALUATION OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA DURING CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT

Anzhelika V. Chibashova, Igor L. Davydkin

Samara State Medical University, 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract. Cardiovascular toxicity is one of the most common complications of chemotherapeutic treatment. The most common method for diagnosing cardiovascular toxicity is to assess the structure and function of the left ventricle. The aim of the study was to investigate structural and functional changes in the myocardium of the left ventricle and left atrium in patients with acute myeloid leukemia during chemotherapeutic treatment. **Materials and methods:** the study included 110 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia who were prescribed polychemotherapy with anthracycline drugs. The parameters of the structure and function of the left ventricle were assessed based on transthoracic echocardiography using the spele-tracking technique and determination of the global longitudinal deformation of the left ventricle. **Results.** In patients with acute myeloid leukemia and verified cardiovascular toxicity, significant changes in the size (EDR, SSR) and volume of the left ventricle (EDV, ESV) were detected. Impaired systolic function was manifested by a decrease in the left ventricular ejection fraction and relative global longitudinal deformation, with a decrease in LV GLS preceding a decrease in LV EF. Diastolic dysfunction in patients with identified cardiovascular complications of anthracycline-containing polychemotherapy was manifested by a decrease in the E/A ratio, e' septal, e' lateral. **Conclusions:** In patients with acute myeloid leukemia receiving anthracycline-containing polychemotherapy, structural and functional changes in the left ventricular myocardium are detected, consisting in an increase in the size and volume of the left ventricle, as well as in the occurrence of systolic and diastolic dysfunction. A reliable sign of cardiovascular toxicity is a decrease in the global longitudinal deformation of the left ventricle.

Key words: acute myeloid leukemia [D015470], antracyclines [D018943], cardiotoxicity [D066126], systolic heart failure [D054143], left ventricle dysfunction [D018487], ventricular ejection fraction [D013318], left ventricular global longitudinal strain [D000094582].

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

Funding. The research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that the rights of people participating in the study were respected, including the mandatory obtaining of voluntary informed consent.

Cite as: Chibashova A.V., Davydkin I.L. Evaluation of structural and functional changes in the myocardium in patients with acute myeloid leukemia during chemotherapeutic treatment. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health. 2025;15(2):152-159. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.2.CLIN.13>



Введение

Согласно литературным данным, ежегодно в мире выявляется всё большее число злокачественных новообразований [1]. Внедрение в клиническую практику методов ранней диагностики опухолевых заболеваний и новых способов лечения, в том числе таргетных препаратов, приводит к увеличению выживаемости пациентов. Однако рост выживаемости пациентов сопровождается увеличением числа диагностируемых отдалённых последствий противоопухолевого лечения. Одними из наиболее значимых побочных эффектов терапии являются сердечно-сосудистые заболевания, негативно влияющие как на качество жизни пациентов, так и на их выживаемость [2].

Проблема кардиоваскулярных осложнений, противоопухолевых осложнений особенно актуальна для пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), традиционным способом лечения которых является применение антрациклиновых препаратов. Данная группа лекарственных средств является эффективной для терапии ОМЛ, однако обладает доказанной сердечно-сосудистой токсичностью [3, 4]. Антрациклин-индуцированные кардиоваскулярные осложнения могут диагностироваться как через несколько дней или недель после введения препарата, так и спустя годы после окончания лечения [5]. В связи с этим раннее выявление сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии и своевременное назначение кардиопротективной терапии у пациентов с ОМЛ представляется актуальной клинической проблемой.

Широко используемым и наиболее доступным методом диагностики кардиоваскулярной токсичности (КВТ) является трансторакальная эхокардиография с определением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [12]. Критерием КВТ является снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходного значения или в абсолютном выражении менее чем 53% у бессимптомных пациентов и снижение ФВ ЛЖ $\geq 5\%$ у пациентов с симптоматической кардиотоксичностью, при исключении других причин, влияющих на сократительную функцию миокарда [6]. Однако зачастую значимое снижение фракции выброса левого желудочка выявляется на поздних стадиях развития сердечно-сосудистой патологии, когда происходит критическое повреждение сердца и истощение компенсаторных механизмов миокарда [7]. Кроме того, недостатком метода является широкая вариабельность показателей, связанная с применением различных эхокардиографических методов измерения ФВЛЖ [8].

В связи с этим на данный момент рекомендуется дополнение стандартной эхокардиографии методикой speckle-tracking, позволяющей оценить глобальную продольную деформацию левого желудоч-

ка (GLS ЛЖ), которая происходит во время сердечного цикла в продольной, окружной и радиальной плоскостях и представляет собой процентное изменение длины волокон левого желудочка от расслабленного до сокращенного состояния во время систолы левого желудочка [9]. GLS ЛЖ является более чувствительным и воспроизводимым показателем субклинической систолической функции левого желудочка. Изменение данного показателя, согласно данным литературы, зачастую предшествует снижению фракции выброса левого желудочка у пациентов, подвергшихся воздействию кардиотоксичными препаратами [10]. Критерием диагностики субклинической кардиоваскулярной токсичности является относительное снижение GLS ЛЖ более чем на 15% от исходных значений [11].

Цель исследования: исследование структурно-функциональных изменений миокарда левого желудочка и левого предсердия у пациентов с острым миелоидным лейкозом в процессе химиотерапевтического лечения.

Материалы и методы

В данное проспективное наблюдательное однокентровое исследование включено 110 пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом, которым было показано проведение химиотерапевтического лечения с применением антрациклиновых препаратов. Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ. У всех пациентов было получено информированное письменное добровольное согласие на участие. Длительность наблюдения составила 167,0 (104,5; 189,5) дней, во время которых было проведено три визита – до начала химиотерапевтического лечения (V1), после 2-х курсов индукционной полихимиотерапии (V2) и после 2-х курсов консолидирующей полихимиотерапии (V3).

Критерии включения в исследование: пациенты с впервые выявленным подтвержденным диагнозом «острый миелоидный лейкоз», которым планируется проведение антрациклин-содержащих схем полихимиотерапии; возраст от 18 до 65 лет; функциональный статус по шкале ECOG 0-2 балла; фракция выброса ЛЖ по данным эхокардиографии более 50% до начала полихимиотерапии; наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Всем пациентам с острым миелоидным лейкозом после установления диагноза показано проведение 2-х курсов индукционной полихимиотерапии по схеме «7+3» с даунорубицином: 7-дневное введе-

ние цитарарабина в дозе 200 мг/м² в виде непрерывной внутривенной инфузии в сочетании с 3-дневным введением даунорубицина в дозе 60 мг/м² в виде короткой внутривенной инфузии. В случае достижения полной ремиссии заболевания (выявление менее 5%blastных клеток в миелограмме) пациентам было показано проведение 2-х курсов консолидирующего лечения по схеме «7+3» с идарубицином: 7-дневное введение цитарарабина в дозе 200 мг/м² в виде непрерывной внутривенной инфузии в сочетании с 3-дневным введением идарубицина в дозе 12 мг/м² в виде короткой внутривенной инфузии.

Исследование структурно-функциональных изменений миокарда у всех пациентов осуществлялось с помощью трансторакальной эхокардиографии, дополненной методикой «Speckletracking» на ультразвуковом аппарате Philips EPIQ CVx (Германия) до начала лечения, после 2 курсов индукционной полихимиотерапии и после 2 курсов консолидирующей полихимиотерапии. Оценивались показатели:

- систолической функции и структуры ЛЖ (ФВ, %; индекс массы миокарда (ИММЛЖ), г/м²; конечно-систолический размер (КСР), мм; конечно-диастолический размер (КДР), мм; конечно-систолический объем (КСО), мл; конечно-диастолический объем (КДО), мл);

- диастолической функции ЛЖ (соотношение максимальных скоростей раннего (пик Е) и позднего (пик А) диастолического наполнения ЛЖ (Е/А); средняя скорость раннего диастолического смещения септального сегмента кольца митрального клапана (e'медиальный), м/с; отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е) к средней скорости раннего диастолического смещения септального сегмента кольца митрального клапана (Е/e'медиальный); средняя скорость раннего диастолического смещения сегмента кольца митрального клапана (e'латеральный), м/с; отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е) к средней скорости раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца митрального клапана (Е/e'латеральный); соотношение Е/e'среднее).

Разделение пациентов (на первом визите ретроспективно, далее – в процессе наблюдения на втором и третьем визите) проводилось на основании определения у них уровня глобальной продольной деформации левого желудочка. Исследуемую группу (A) составили пациенты, у которых в ходе исследования на втором или третьем визите было выявлено относительное снижение глобальной продольной деформации более 15%, что является критерием диагностики кардиоваскулярной токсичности. В группу сравнения (группу B) были включены пациенты, у которых в процессе исследования (на

втором и третьем визите) относительное снижение глобальной продольной деформации не превышало 15%.

Исследуемую группу на первом визите составили 28 пациентов (21 мужчина, 7 женщин), средний возраст – 60 (51; 64,5) лет, в группу сравнения было включено 82 пациента (39 мужчин, 43 женщины), средний возраст – 59,5 (39; 65) лет. После первого визита из группы сравнения было исключено 20 пациентов вследствие выявления у них следующих жизнеугрожающих состояний: рефрактерная форма ОМЛ (n = 11), двусторонняя полисегментарная пневмония (n = 5), острое нарушение мозгового кровообращения (n = 2), сепсис (n = 1), синдром опухолевого лизиса (n = 1).

На втором визите в исследуемой группе наблюдалось 28 пациентов (21 мужчина, 7 женщины), получивших 2 курса индукционной полихимиотерапии по схеме «7+3» с даунорубицином, которым показано проведение дальнейшего консолидирующего противоопухолевого лечения по схеме «7+3» с идарубицином. Средний возраст пациентов 60 (51; 64,5) лет, из них мужчин – 21 (75%). Группу сравнения составили 62 пациента (30 мужчин, 32 женщины) с аналогичной нозологической формой заболевания, средний возраст – 58 (35; 65) лет.

После второго визита из исследуемой группы было исключено 7 пациентов по следующим причинам: отказ от дальнейшего участия (n = 1), развитие жизнеугрожающих состояний (аритмогенный шок (n = 3), острое нарушение мозгового кровообращения (n = 1), инфаркт миокарда (n = 2)). Прекратили наблюдение в группе сравнения 4 пациента ввиду выявления у них следующих критериев исключения: рефрактерная форма ОМЛ (n = 3), двусторонняя полисегментарная пневмония (n = 1).

Исследуемую группу на 3-м визите составил 21 пациент (16 мужчин, 5 женщин), средний возраст – 59 (46; 64) лет. В группе сравнения наблюдалось 58 пациентов (30 мужчин, 28 женщин), средний возраст – 56 (34; 63) лет.

Оценка риска развития летального исхода в течение 10 лет вследствие сердечно-сосудистого заболевания проводилась у всех пациентов при включении в исследование согласно шкалам SCORE и SCORE2 у пациентов старше 40 лет. При возрасте пациента менее 40 лет проводился анализ уровня относительного сердечно-сосудистого риска. Оценка вероятности развития сердечно-сосудистой токсичности химиотерапевтического лечения проводилась у всех пациентов до начала терапии согласно шкале, приведённой в «Согласованном мнении российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению кардиоваскулярной токсичности» [12] и шкале HFA-ICOS [11], разработанной ассоциацией по борьбе с сердечной недостаточностью и Между-

народным кардиоонкологическим обществом, представленной в рекомендациях европейского общества кардиологов по кардиоонкологии.

Пациентам, отнесённым к группе высокого риска согласно шкале, приведённой в «Согласованном мнении российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой ток-

сичности противоопухолевой терапии», назначалось кардиопротективное лечение препаратами из групп ингибиторов АПФ (эналаприл 10 мг в сутки) и β -адреноблокаторов (бисопролол 5 мг в сутки) [11].

Исходные клинико-демографические характеристики групп А и В приведены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика включённых в исследование пациентов по группам

Table 1. Characteristics of patients included in the study by groups

Показатель	Исследуемая группа (группа А), n = 28	Группа сравнения (группа В), n = 82	р-значение
Возраст, полных лет	60,0 (51,0; 64,5)	59,5 (39; 65)*	0,658
Рост, м	1,78 (1,71; 1,83)	1,71 (1,64; 1,80)	0,014
Вес, кг	75,3 (13,6)	74,7 (14,9)	0,836
ИМТ, кг/м ²	24,2 (4,0)	25,2 (4,0)	0,220
Пол, м/ж	21 (75%) / 8 (25%)	39 (47,6%) / 43 (52,4%)	0,022
Курение	3 (10,7%)	5 (6,1%)	0,330
Уровень САД, мм.рт.ст.	135 (115; 150)	130 (120; 140)	0,347
Уровень ДАД, мм.рт.ст.	80 (80; 90)	80 (70; 90)	0,287
Артериальная гипертензия	14 (50%)	35 (42,7%)	0,651
Риск по шкале SCORE			
Низкий риск	1 (3,57%)	4 (4,88%)	
Умеренный риск	12 (42,86%)	36 (43,9%)	
Высокий риск	11 (39,29%)	18 (21,95%)	
Очень высокий риск	1 (3,57%)	3 (3,66%)	
Риск по шкале SCORE2			
Низкий риск	1 (3,57%)	2 (2,44%)	
Средний риск	6 (21,43%)	6 (7,32%)	
Высокий риск	18 (64,29%)	53 (64,63%)	
Шкала относительного риска			
Умеренный риск	3 (10,71%)	21 (25,61%)	-
Риск КВТ, шкала HFA-ICOS			
Низкий	22 (78,57%)	61 (74,39%)	
Умеренный	6 (21,43%)	21 (25,61%)	
Риск КВТ, шкала 2021			
Промежуточный	11 (39,29%)	24 (29,27%)	
Высокий	17 (60,71%)	58 (70,73%)	0,455

Примечание: р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах. Достоверность различий определяется при р-значении $\leq 0,05$.

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела; САД – sistолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; КВТ – кардиоваскулярная токсичность.

Анализировались данные всех пациентов, включённых в исследование, обследованных на первом визите и начавших химиотерапевтическое лечение, независимо от длительности последующего наблюдения. Для анализа и статистической обработки данных использовались результаты, полученные при обследовании пациентов на трёх визитах. Статистический анализ проводился с помощью статистического пакета SPSS Statistics, версия 26.0. При нормальном распределении признака использовались методы параметрической статистики, при распределении, отличном от нормального, применялись методы непараметрической статистики.

Оценка соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводилась с помощью определения критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса при объёме выборки более 50 пациентов и критерия Шапиро – Уилка при объёме менее 50 пациентов. Так как все

анализируемые данные не соответствовали закону нормального распределения признака, результаты были представлены с помощью медианы (Me), 25-го и 75-го процентиля (Q1; Q3). Качественные показатели описывались в виде абсолютного числа пациентов (n) и процентных долей (%). Сравнение двух несвязанных групп по количественному признаку проводилось с помощью критерия У Манна – Уитни. Для анализа достоверности различий групп по качественному признаку использовались таблицы со-пряжённости; при количестве наблюдений в любой из ячеек данной таблицы более 10 использовался хи-квадрат, если количество наблюдений было от 5 до 9, применялась поправка Йейтса, при количестве наблюдений менее в любой из ячеек данной таблицы использовался точечный тест Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении характеристик пациентов на момент включения в исследование не было выявлено статистически значимых различий по возрасту, ИМТ, приверженности к курению, уровням систолического и диастолического артериального давления, наличию сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия), риску развития кардиоваскулярной токсичности и сердечно-сосудистому риску в исследуемых группах. В группе пациентов с кардиоваскулярной токсичностью наблюдалось большее количество мужчин ($p = 0,022$).

Данные о назначенной кардиопротективной терапии у пациентов группы высокого риска в соответствии с «Согласованным мнением Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии» представлены таблице 2. Статистически значимых различий между исследуемой группой и группой сравнения выявлено не было.

Таблица 2. Кардиопротективная терапия в исследуемых группах пациентов

Table 2. Cardioprotective therapy in study groups of patients

Кардиопротективная терапия	Исследуемая (A) группа, n = 28	Контрольная (B) группа, n = 82	p-значение
Не проводилась	7 (25%)	20 (24,4%)	
Ингибитор АПФ и бета-блокатор	21 (75%)	62 (75,6%)	0,996

Примечание: p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемой и контрольной группах. Достоверность различий определяется при p-значении $\leq 0,05$.

Эхокардиографические показатели структурного состояния и систолической функции левого желудочка представлены в таблице 3. Статистически значимых различий в параметрах пациентов обеих групп до начала химиотерапевтического лечения выявлено не было. Значения показателей размера и объема левого желудочка в конце диастолы в группе пациентов с кардиоваскулярной токсичностью превышали данные группы сравнения после 2 курсов индукционного лечения (КДР, $p = 0,016$) и 2 курсов консолидирующей терапии (КДР, $p = 0,03$; КДО, $p = 0,026$). При этом рост конечно-диастолического размера ЛЖ на 9,7% в исследуемой группе отмечался при сравнении между третьим и первым визитом ($p = 0,001$, $p_{v1-v3} = 0,002$). Параметры, отражающие размер и объем ЛЖ в конце систолы, в исследуемой группе были статистически значимо выше относительно значений группы сравнения на втором (КСР, $p = 0,003$; КСО, $p < 0,001$) и третьем (КСР, $p = 0,024$; КСО, $p = 0,008$) визитах. На протяжении исследования в группе А наблюдалось увеличение конечно-систолического размера ЛЖ на 10% ($p = 0,001$, $p_{v1-v2} = 0,005$, $p_{v1-v3} = 0,003$) и конечно-систолического объема ЛЖ на 33,3% ($p = 0,002$,

$p_{v1-v2} = 0,05$, $p_{v1-v3} = 0,002$). Статистически значимых отличий уровня ИММЛЖ в группах выявлено не было, однако прослеживался рост показателя в исследуемой группе на 3,2% ($p = 0,013$, $p_{v1-v3} = 0,01$).

Среди пациентов с верифицированной кардиоваскулярной токсичностью наблюдалась статистически значимо меньшие значения ФВ ЛЖ относительно пациентов группы сравнения на втором ($p < 0,001$) и третьем визитах ($p < 0,001$) на 5,4% и 13,5% соответственно. Однако при повизитном анализе внутри исследуемой группы значимое снижение фракции выброса левого желудочка на 14,1% отмечалось после 2-х курсов консолидирующего лечения ($p_{v1-v3} < 0,001$, $p_{v2-v3} = 0,004$). Абсолютные значения глобальной продольной деформации левого желудочка в группе А превышали значения группы сравнения как после 2-х курсов индукционного полихимиотерапии ($p < 0,001$), так и после 2-х курсов консолидирующего лечения ($p < 0,001$). Статистически значимое снижение GLS у пациентов исследуемой группы отмечалось на втором и третьем визитах ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} < 0,001$, $p_{v1-v3} < 0,001$). Изменение значения GLS ЛЖ наблюдалось также в группе сравнения ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} < 0,001$, $p_{v1-v3} < 0,001$), однако медиана показателя оставалась в пределах нормальных значений.

Параметры диастолической функции миокарда левого желудочка представлены в таблице 4. Соотношение показателей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка E/A в группе А было статистически значимо ниже в исследуемой группе на третьем визите на 12,5% ($p = 0,013$). Сравнение внутри группы показало снижение параметра после 2-х курсов консолидирующего лечения на 7% ($p = 0,005$, $p_{v1-v3} = 0,01$, $p_{v2-v3} = 0,05$). Значения показателя e'латеральный в исследуемой группе пациентов были статистически значимо ниже после 2-х курсов индукционного лечения на 22,2% ($p = 0,025$) и 2-х курсов консолидирующей терапии на 11,1% ($p = 0,028$). При повизитной оценке снижение параметра наблюдалось в группе А на втором и третьем визитах на 18,2% ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} < 0,001$, $p_{v1-v3} < 0,001$), в группе В на третьем визите на 9,1% ($p < 0,001$, $p_{v1-v3} < 0,001$). Показатель e'септальный также снижался при сравнении внутри групп после 2-х курсов индукционной и 2-х курсов консолидирующей терапии: в исследуемой на 22,2% ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} = 0,006$, $p_{v1-v3} = 0,002$) и группе сравнения ($p < 0,001$, $p_{v1-v2} = 0,032$, $p_{v1-v3} < 0,001$) и был статистически значимо ниже в исследуемой группе на втором визите на 14,3% ($p = 0,007$). Определялось снижение соотношения E/e' септальный в исследуемой группе между вторым и третьим визитом ($p = 0,018$, $p_{v1-v3} = 0,016$) на 17,9%.

Таблица 3. Эхокардиографические показатели структурного состояния и систолической функции левого желудочка пациентов исследуемой группы и группы сравнения

Table 3. Echocardiographic parameters of the structural state and systolic function of the left ventricle of patients in the study group and the comparison group

Показатель	Исследуемая (А) группа	N	Группа сравнения (В)	n	p-значение
КДР (V1), мм	46,5 (44,5; 49)*	28	46,5 (43; 50)	82	0,945
КДР (V2), мм	50 (47; 52)	28	46 (44; 51)	62	0,016
КДР (V3), мм	51 (47; 53)	21	47 (45; 51)	58	0,030
	p = 0,001; p _{V1-V3} = 0,002		p = 0,338		
KCP (V1), мм	30 (28; 33)	28	30 (28; 33)	82	0,791
KCP (V2), мм	34,5 (31; 40,5)	28	32 (28; 34)	62	0,003
KCP (V3), мм	33 (30; 40)	21	30,5 (28; 33)	58	0,024
	p = 0,001; p _{V1-V2} = 0,005; p _{V1-V3} = 0,003		p = 0,353		
КДО (V1), мл	107,5 (92,5; 126,5)	28	107,5 (93; 120)	82	0,937
КДО (V2), мл	120 (112,5; 134)	28	106 (97; 126)	62	0,053
КДО (V3), мл	126 (104; 156)	21	108 (98; 121)	58	0,026
	p = 0,097		p = 0,408		
KCO (V1), мл	43,5 (35,5; 48,5)	28	42 (36; 50)	82	0,861
KCO (V2), мл	60,5 (44,5; 72)	28	44,5 (38; 51)	62	< 0,001
KCO (V3), мл	58 (40; 85)	21	44 (38; 48)	58	0,008
	p = 0,002; p _{V1-V2} = 0,050; p _{V1-V3} = 0,002		p = 0,259		
ФВЛЖ (V1), %	60,5 (57,5; 64,5)	28	60 (57; 63)	82	0,386
ФВЛЖ (V2), %	56 (44; 58,5)	28	59 (57; 61)	62	< 0,001
ФВЛЖ (V3), %	52 (46; 56)	21	59 (57; 62)	58	< 0,001
	p < 0,001; p _{V1-V3} < 0,001; p _{V2-V3} = 0,004		p = 0,107		
GLSLV (V1), %	20,55 (19,45; 21,6)	28	20,3 (19,4; 22,1)	82	0,603
GLSLV (V2), %	14,85 (13,2; 17,6)	28	20 (18,8; 21,8)	62	< 0,001
GLSLV (V3), %	15 (13,7; 15,8)	21	20,1 (19; 21,8)	58	< 0,001
	p < 0,001; p _{V1-V2} < 0,001; p _{V1-V3} < 0,001		p < 0,001; p _{V1-V2} < 0,001; p _{V1-V3} < 0,001		
ИММЛЖ (V1), г/м ²	77,5 (63,25; 86,5)	28	71 (62; 87)	82	0,395
ИММЛЖ (V2), г/м ²	79,5 (68; 101)	28	74 (62; 87)	62	0,297
ИММЛЖ (V3), г/м ²	80 (75; 94)	21	73,5 (66; 89)	58	0,065
	p = 0,013; p _{V1-V3} = 0,010		0,071		

Примечание. p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, достоверность различий определяется при p-значении ≤ 0,05.

Сокращения: КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-диастолический объем, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, GLSLV –global longitudinal strain left ventricle, глобальная продольная деформация левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Таблица 4. Эхокардиографические параметры диастолической функции миокарда левого желудочка в исследуемых группах

Table 4. Echocardiographic parameters of diastolic function of the left ventricular myocardium in study groups

Показатель	Исследуемая (А) группа	N	Группа сравнения (В)	N	p-значение
E/A (V1), м/с	0,86 (0,75; 1,10)	28	0,92 (0,80; 1,20)	82	0,411
E/A (V2), м/с	0,81 (0,74; 1)	28	0,90 (0,77; 1,20)	62	0,338
E/A (V3), м/с	0,8 (0,7; 0,9)	21	0,90 (0,78; 1,20)	58	0,013
	p = 0,005; p _{V1-V3} = 0,01; p _{V2-V3} = 0,050		p = 0,176		
e' septальный (V1), м/с	0,09 (0,08; 0,09)	28	0,08 (0,07; 0,10)	82	0,160
e' septальный (V2), м/с	0,07 (0,06; 0,08)	28	0,08 (0,07; 0,09)	62	0,007
e' septальный (V3), м/с	0,07 (0,06; 0,08)	21	0,08 (0,07; 0,09)	58	0,085
	p < 0,001; p _{V1-V2} = 0,006; p _{V1-V3} = 0,002		p < 0,001; p _{V1-V2} = 0,032; p _{V1-V3} < 0,001		
E/e' septальный (V1)	8,9 (7,75; 10)	28	9,3 (8,2; 11,4)	82	0,102
E/e' septальный (V2)	9,5 (8,55; 10,35)	28	9,1 (7,4; 10,7)	62	0,415
E/e' septальный (V3)	7,8 (6,3; 9,2)	21	8,9 (7,6; 10,5)	58	0,054
	p = 0,018; p _{V2-V3} = 0,016		p = 0,983		
e' латеральный (V1), м/с	0,11 (0,10; 0,14)	28	0,11 (0,08; 0,12)	82	0,131
e' латеральный (V2), м/с	0,09 (0,07; 0,11)	28	0,11 (0,09; 0,12)	62	0,025
e' латеральный (V3), м/с	0,09 (0,08; 0,10)	21	0,10 (0,09; 0,11)	58	0,028
	p < 0,001; p _{V1-V2} < 0,001; p _{V1-V3} < 0,001		p < 0,001; p _{V1-V3} < 0,001		
E/e' латеральный (V1)	6,45 (5,75; 7,9)	28	7,5 (5,9; 9)	82	0,045
E/e' латеральный (V2)	7,75 (6,5; 8,4)	28	7 (5,7; 9)	62	0,559
E/e' латеральный (V3)	6,4 (5; 8,2)	21	7,15 (5,40; 8,90)	58	0,396
	p = 0,229		p = 0,948		
E/e' среднее (V1)	7,9 (7; 8)	28	8 (7; 9)	82	0,465
E/e' среднее (V2)	9 (8; 10)	28	8 (7; 10)	62	0,224
E/e' среднее (V3)	7 (6; 10)	21	8 (7; 9)	58	0,340
	p = 0,176		p = 0,072		

Примечание: p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, достоверность различий определяется при p-значении ≤ 0,05.

Сокращения: E – максимальная скорость раннегодиастолического наполнения левого желудочка, A – максимальная скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, E/A – соотношение данных показателей, e' septальный – средняя скорость раннего диастолического смещения septального сегмента кольца митрального клапана, e' латеральный – средняя скорость раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца митрального клапана, E/e' septальный, E/e' латеральный – соотношение вышеописанных показателей.

Обсуждение

Воздействие антрациклических препаратов на структуру миокарда левого желудочка, согласно литературным данным, проявляется увеличением размеров и объемов [13]. В проведённом нами исследовании значения параметров КДР, КСР, КДО, КСО статистически значимо увеличивались как после 2-х курсов индукционной полихимиотерапии, так и после 2-х курсов консолидирующей терапии у пациентов с верифицированной кардиоваскулярной токсичностью. Возможность использования определения глобальной продольной деформации левого желудочка в диагностике субклинической КВТ продемонстрирована в множестве клинических исследований [14]. При этом снижение GLS ЛЖ предшествует снижению фракции выброса левого желудочка и позволяет выявить систолическую дисфункцию миокарда до развития симптоматической КВТ [14]. В проведённом нами исследовании снижение фракции выброса левого желудочка наблюдалось у пациентов исследуемой группы, однако статистически значимое изменение параметра наблюдалось лишь после 2-х курсов консолидирующей полихимиотерапии, при этом медиана показателя оставалась в пределах нормальных значений. В то же время снижение глобальной продольной деформации левого желудочка наблюдалось уже после 2-х курсов индукционной полихимиотерапии.

Диастолическая дисфункция ассоциирована с развитием и прогрессированием сердечной недостаточности и является предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [15]. Применение антрациклических препаратов, согласно данным литературы, сопровождается изменением параметров диастолической функции (снижение соотношения E/A и латеральной и септальной скоростей e') [16]. В проведённом нами исследовании отмечалась аналогичная динамика показателей, что говорит о развитии диастолической дисфункции у пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение антрациклическими препаратами.

Заключение

Таким образом, у пациентов с острыми миелоидными лейкозами, получающих терапию антрациклическими препаратами, наблюдается увеличение размеров левого желудочка с признаками систолической и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка. Снижение глобальной продольной деформации ЛЖ является надежным критерием, позволяющим выявить развитие кардиоваскулярной токсичности у пациентов с острым миелоидным лейкозом в процессе химиотерапевтического лечения.

Литература

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.
- Suh E, Stratton KL, Leisenring WM, Nathan PC, Ford JS, Freyer DR et al. Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of early-adolescent and young adult cancers: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):421-435. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30800-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30800-9). Epub 2020 Feb 14. PMID: 32066543; PMCID: PMC792388.
- Острые миелоидные лейкозы. Клинические рекомендации / разработчик: Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество": год утверждения: 2024. URL: https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/131_2 (дата обращения: 15.05.2024). Ostryye miyeloidnyye lekozy. Klinicheskiye rekommendatsii / razrabotchik: Assotsiatsiya sodeystviya razvitiyu gematologii, transfuziologii i transplantatsii kostnogo mozga "Natsional'noye gematologicheskoye obshchestvo": god utverzhdeniya: 2024. URL: https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/131_2 (data obrashcheniya: 15.05.2024). (In Russ.)
- Lotriente M, Biondi-Zocca G, Abbate A, Lanzetta G, D'Ascenzo F, Malavasi V et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Cardiol.* 2013 Dec 15;112(12):1980-4. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.026>. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24075281.
- Фашафша З.З., Меситская Д.Ф., Копылов Ф.Ю., Салпагарова З.К., Быкова А.А. Диагностические аспекты сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2022; 15(1): 40-45. Fashafsha Z.Z., Mesitskaya D.F., Kopylov F.YU., Salpagarova Z.K., Bykova A.A. Diagnosticheskiye aspekty serdechno-sosudistikh oslozhneniy khimioterapii. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2022; 15(1): 40-45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kardio20221501140>
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014 Sep;27(9):911-39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>. PMID: 25172399
- Cardinale D, Cipolla CM. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: importance of early detection. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016 Dec;14(12):1297-1299. <https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1239528>. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27653189.
- Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jan 8;61(1):77-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.035>. Epub 2012 Nov 28. PMID: 23199515.
- Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018 Feb;11(2 Pt 1):260-274. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.11.017>. PMID: 29413646.
- Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt A):2751-68. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073>. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24703918.

- 11 Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J et al. ESC Scientific Document Group. 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 (ICOS). *Eur Heart J.* 2022 Nov 1;43(41):4229-4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
- 12 Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Баринова И.В. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4703. Vasyuk YU.A., Gendlin G.E., Yemelina E.I., Shupenina E.YU., Ballyuzek M.F., Barinova I.V. i dr. Soglasovannoye mneniye Rossiyskikh ekspertov po profilaktike, diagnostike i lecheniyu serdechno-sosudistoy toksichnosti protivoopuholevoy terapii. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2021;26(9):4703. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>
- 13 Nabati M, Janbabai G, Baghyari S, Esmaili K, Yazdani J. Cardioprotective Effects of Carvedilol in Inhibiting Doxorubicin-induced Cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2017 May;69(5):279-285. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000470>. PMID: 28141699
- 14 Cocco LD, Chiaparini AF, Saffi MAL, Leiria TLL. Global Longitudinal Strain for the Early Detection of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2022 Aug;34(8):514-525. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2022.05.001>. Epub 2022 May 27. PMID: 35637075.
- 15 Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003 Jan 8;289(2):194-202. <https://doi.org/10.1001/jama.289.2.194>. PMID: 12517230.
- 16 Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, Arndt L et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 Jan;13(1 Pt 2):198-210. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.07.018>. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31542526; PMCID: PMC7236624.

Авторская справка**Чибашова Анжелика Владимировна**

Ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, идентификатор, Самарский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0003-2851-7995; a.v.antipova@samsmu.ru

Вклад автора: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания.

Давыдкин Игорь Леонидович

Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, Самарский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0003-0645-7645

Вклад автора: разработка концепции и дизайна, интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Author's reference**Anzhelika V. Chibashova**

Assistant of the Department of Hospital Therapy with Courses of Hematology and Transfusiology, ID, Samara State Medical University.

ORCID 0000-0003-2851-7995; a.v.antipova@samsmu.ru

Author's contribution: concept and design development, data analysis and interpretation, manuscript substantiation or verification of critical intellectual content.

Igor' L. Davydkin

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology, Samara State Medical University.

ORCID 0000-0003-0645-7645

Author's contribution: concept and design development, data interpretation; manuscript substantiation or verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication.