



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-164-167>
УДК 616.12-008.46-02:[615.277.3:615.28].099.092.06

Антрациклиновая кардиотоксичность и ее роль в развитии сердечной недостаточности

Н.Г. Ложкина¹, А.Н. Спиридонов²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный пр., 52

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Федеральное исследовательское учреждение Институт цитологии и генетики, 630089, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Аннотация

Антибиотики из группы антрациклинов являются одними из самых распространенных и высокоэффективных препаратов, используемых в онкологии. Тем не менее кардиотоксичность данной группы препаратов, входящих в схемы полихимиотерапии (ПХТ), обуславливает развитие сердечно-сосудистых заболеваний как в раннем, так и в позднем реабилитационном периоде. В статье представлен клинический случай, демонстрирующий отдаленные последствия высокодозной ПХТ с формированием сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца (ИБС).

Ключевые слова:	антрациклиновая кардиомиопатия, кардиотоксичность, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Ложкина Н.Г., Спиридонов А.Н. Антрациклиновая кардиотоксичность и ее роль в развитии сердечной недостаточности. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(4):164–167. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-164-167 .

Anthracycline cardiotoxicity and its role in the development of heart failure

Natalya G. Lozhkina¹, Alexander N. Spiridonov²

¹ Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny ave., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

² Institute of Internal and Preventive Medicine, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, 175/1, B. Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

Abstract

Anthracycline antibiotics are an important group of widely used and highly effective antitumor drugs. However, the cardiotoxicity of anthracyclines included in the polychemotherapy regimens results in the development of cardiovascular diseases both in the early and late rehabilitation period. The article presents a clinical case demonstrating the long-term consequences of high-dose polychemotherapy with the onset of heart failure and coronary artery disease.

Keywords:	anthracycline cardiomyopathy, cardiotoxicity, heart failure, coronary artery disease.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Спиридонов Александр Николаевич, e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru.

For citation:

Lozhkina N.G., Spiridonov A.N. Anthracycline cardiotoxicity and its role in the development of heart failure. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(4):164–167. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-164-167>.

Актуальность

Онкологическая патология и полихимиотерапия (ПХТ) ассоциированы с высокой степенью кардиотоксичности и развитием сердечно-сосудистых заболеваний не только в раннем, но и в отдаленном периоде реабилитации. Лекарственно индуцированная сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одни из самых частых проявлений антрациклиновой кардиомиопатии. В данном клиническом случае продемонстрирован пример отдаленных последствий проведения высокодозной ПХТ при отсутствии кардиопротекторной терапии.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 47 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи в Региональный сосудистый центр № 1 05.06.2021 г. с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и клиникой кардиогенного шока.

Анамнез заболевания

Ишемический анамнез наблюдался в течение последнего года. Пациент отмечал наличие давящей загрудинной боли при выполнении физической нагрузки. Симптоматика купировалась самостоятельно после 5 мин отдыха. Данные симптомы не имели отрицательной динамики и не нарушали качество жизни пациента, поэтому было принято решение не обращаться за медицинской помощью. Утром 05.06.2021 г. после выполнения бытовых работ в гараже пациент почувствовал жгучую, давящую загрудинную боль, появилось ощущение головокружения и резкой слабости. В связи с большей интенсивностью приступа была вызвана бригада скорой медицинской помощи. По данным проведенного на месте электрокардиографического исследования были выявлены признаки нижнего крупноочагового инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST. Состояние в динамике усугубилось клиникой кардиогенного шока, вследствие чего была осуществлена догоспитальная инфузия норадреналина. В дальнейшем диагноз инфаркта подтвержден маркерами некроза миокарда. Проведена коронарная ангиография (КАГ) и чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) со стентированием субокклюзии огибающей артерии (ОА) стентом DES через правый лучевой доступ в рамках двухсосудистого поражения (хроническая окклюзия передней нисходящей артерии – ПНА).

Вечером 05.06.2021 г. у наблюдаемого пациента был зарегистрирован подъем температуры до 38 °С. Выполненная компьютерная томограмма грудной клетки выявила признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, после чего было принято решение о назначении антибактериальной (ампициллин + сульбактам), противовирусной (уменофивир) и противовоспалительной (дексаметазон) терапии. Контрольная компьютерная томография (КТ) грудной клетки от 10.06.2021 г. продемонстрировала отрицательную динамику воспалительного процесса, вследствие чего была произведена смена антибиотика на левофлоксацин. Принимая во внимание сложившуюся эпидемиологическую обстановку, 11.06.2021 г. был осуществлен забор образца крови с целью обнаружения

антител к вирусу SARS-cov2. По результатам исследования был обнаружен пограничный титр АТ IgM (КП-0,97) и положительный титр IgG (КП-16,8). ПЦР не выявил РНК вируса SARS-cov2.

Ситуация также отягощалась тяжелой сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ФВ), признаками митральной недостаточности и легочной гипертензии.

Анамнез жизни

Пациент имеет отягощенный онкологический анамнез. В 2004 г. был поставлен диагноз «В-крупноклеточная иммунобластная лимфома IV с поражением лимфатических узлов средостения и легких». После проведения ПХТ и трансплантации костного мозга достигнута стойкая ремиссия. С онкологического учета снят. Гипертонический анамнез в течение 5 лет с подъемами артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст. Клиника сердечной недостаточности в течение 3–4 лет, проявляющаяся увеличением интенсивности одышки при физической нагрузке, которую пациент списывал на длительный стаж курения. Тем не менее из анамнеза также известно о появляющейся к вечеру отечности нижних конечностей. Медикаментозную терапию, принимаемую дома, пациент назвать затрудняется, однако отмечает, что регулярного приема не соблюдает.

Объективный статус: состояние средней степени тяжести, кожные покровы чистые. Тоны сердца приглушены, АД – 130/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 70 уд./мин, ритм правильный, границы сердца расширены влево. В легких дыхание жесткое, проводится по всем отделам. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 20 в мин. Живот мягкий безболезненный, печень – +1 см из-под края реберной дуги, пастозность нижней конечности.

Данные обследования

По результатам общего анализа крови выявляется синдром гуморального воспаления, проявляющийся наличием нейтрофильного лейкоцитоза и ускорения скорости оседания эритроцитов (СОЭ), а также признаки активации тромбоцитарного звена гемостаза с уровнем тромбоцитов 464×10^9 .

По результатам биохимического анализа крови отмечается синдром тромбинемии (Д-димер – 378,00 нг/мл), воспалительный синдром подтверждается увеличением уровня С-реактивного белка (СРБ) (146,9 мг/л) и фибриногена (8,7 г/л), отмечается увеличение уровня кардиоспецифических маркеров (МВ-КФК – 697 Ед/л), нарушение функции почек – хроническая болезнь почек (ХБП) 3А (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ – 58,13 мл/мин).

По данным электрокардиографии: синусовый ритм, ЧСС – 70 в мин, острая стадия крупноочагового нижнего инфаркта миокарда.

По данным коронарографии: стеноз ОА до 70%. Признаки нестабильной атеросклеротической бляшки. Хроническая окклюзия ПНА.

По данным КТ: признаки двусторонней полисегментарной пневмонии. Объем поражения справа 30%, слева 15%. Признаки метатуберкулезных изменений легких в виде кальцинатов легочной паренхимы и лимфатических

узлов. Фиброзная тяжесть гравитационно-зависимых базальных отделов легких. Панлобулярная эмфизема. Умеренная внутригрудная лимфоаденопатия.

По результатам эхокардиографии: дилатация камер сердца за счет левого предсердия. Гипо- и акинез нижней, задней и боковой стенок, верхушечного сегмента межжелудочковой перегородки (МЖП), передней стенки. Митральная и трикуспидальная регургитация 2-й степени, ФВ левого желудочка (ЛЖ) – 38%, расчетное систолическое давление в легочной артерии – 64 мм рт. ст.

Окончательный клинический диагноз: ИБС, ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST), Q-позитивный, нижний (05.06.2021 г.). КАГ, ЧТКА со стентированием ОА стентом DES от 05.06. 2021 г. Killip IV. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIА, ФК 1 (NYHA), сниженная ФВ. В-крупноклеточная иммунобластная лимфома IV с поражением лимфоузлов средостения, легких, ремиссия. ПХТ от 2004 г. Новая коронавирусная инфекция, не подтвержденная ПЦР (07.06.2021 г. и 10.06.2021 г.), волнообразно-рецидивирующее течение с поражением легких, двусторонняя пневмония средней степени тяжести, ДН2, ЛСН2.

На момент нахождения в стационаре пациент получал двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин + клопидогрель), β-блокаторы (метопролол), антагонист рецепторов ангиотензина 2 (лозартан), антагонист минералокортикоидных рецепторов (эплеренон), аторвастатин, гастропротектор (омепразол), дексаметазон, левофлоксацин, ампициллин + сульбактам, низкомолекулярный гепарин (НМГ). В динамике рецидива коронарной симптоматики не возникало.

Обсуждение

Сердечная недостаточность – клинический синдром, проявляющийся неадекватной перфузией органов и тканей вследствие снижения систолической и/или диастолической функции сердца.

Согласно выводам эпидемиологических исследований, проведенных на территории Российской Федерации, распространенность данного синдрома составляет 7% от общей популяции страны, из которых клиническую симптоматику имеют около 4,5% [1]. Таким образом, 454 860 человек имеют клинически выраженную сердечную недостаточность, ограничивающую качество жизни и снижающую интенсивность выполняемой физической нагрузки. Подобные цифры несут огромную экономическую нагрузку на государство, а также обуславливают высокую смертность от сердечно-сосудистых причин. Распространенность данной аномалии в мире среди пациентов старше 65 лет с впервые выявленной одышкой при физической нагрузке составляет 1 : 6. Риск возникновения сердечной недостаточности в возрасте 55 лет составляет 33% для мужчин и 28% для женщин [2].

Лекарственно индуцированная сердечная недостаточность – явление, о настоящей распространенности которого неизвестно. Одними из наиболее кардиотоксичных медикаментов являются препараты, входящие в состав схем ПХТ. Сердечно-сосудистые осложнения представляются основной причиной смерти пациентов, перенесших высокодозную схему ПХТ в отдаленном периоде после окончания лечения [3]. Стандартные схемы, используемые для терапии В-крупноклеточной иммунобластной лимфомы, такие как RHyper-CVAD, R-CHOP, R-CHOP-21 и т. д., включают в себя кардиотоксичные вещества, в той или иной

мере повреждающие миокард. Известно, что наиболее опасны антибиотики антрациклинового ряда. Отдаленная кардиотоксичность доксорубицина возникает у пациентов, получивших как малую (100 г/м²), так и большую (более 500 г/м²) кумулятивную дозу препарата. Механизм поражения кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток сосудов обусловлен прямым повреждающим действием свободных радикалов. Нарушения энергетических процессов, развивающиеся вследствие нарушения работы митохондрий, в последующем приводят к дисфункции сократительных белков миоцитов, лизосом миофибрилл и снижению сократимости миокарда, что закономерно ведет к развитию застойной сердечной недостаточности, ИБС и инфаркта миокарда. Многочисленные схемы терапии включают в себя такие препараты, как винкристин, циклофосфамид, этопозид и т. д., кардиотоксичность которых также доказана и имеет явные клинические последствия [4, 5].

Согласно данным мировой литературы, существует четкая связь между перенесенной ПХТ и отдаленным развитием сердечно-сосудистой патологии [6]. Данный клинический случай демонстрирует развитие сердечной недостаточности и инфаркта миокарда при отсутствии кардиопротекторной терапии после проведенного химиотерапевтического лечения. Первичная профилактика развития антрациклиновой кардиотоксичности включает в себя использование ряда кардиопротективных средств. Официально разрешенным препаратом для превентивной терапии кардиотоксичного эффекта ПХТ является дексразоксан [5]. Механизм действия данного препарата основан на торможении свободнорадикального окисления липидов путем вытеснения железа из комплексов с доксорубицином. Кардиопротекторная терапия также включает в себя ингибиторы ARNI, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-блокаторы, статины. После проведенной ПХТ необходим тщательный контроль функции сердца путем ежегодных диспансерных осмотров. К сожалению, данный клинический пример демонстрирует отсутствие контроля и кардиозащитной терапии с возникновением сердечной недостаточности и низкой ФВ.

После стабилизации в отделении кардиореанимации наблюдаемый пациент переведен в кардиологическое отделение. Ситуация была отягощена выраженным иммуновоспалительным синдромом, который проявлялся ростом маркеров воспаления, увеличением грудных лимфоузлов по данным КТ и аускультативными признаками жесткого дыхания. Принимая во внимание отрицательные результаты ПЦР к РНК вируса SARS-Cov2 и пограничный титр IgM, сохранялся контроль динамики показателей крови, КТ грудной клетки и общего состояния пациента с целью дифференциальной диагностики рецидива онкологической патологии. Анализируя полученные данные, сделан вывод о возможном вирусно-бактериальном поражении органов дыхания, исключая вероятность рецидива онкологического заболевания.

Проблема антикоагулянтной терапии также стала острым вопросом терапии пациента. Назначение НМГ в плане продленной профилактики тромбозэмболических событий возможно сроком до 45 дней, согласно методическим рекомендациям по терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Сочетание двойной антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии НМГ, безусловно, увеличивает геморрагические риски пациента, вследствие чего рассматривался вопрос о деэскалации антитромбоцитарной терапии до монотера-

пии клопидогрелем, имеющим более мягкий профиль геморагических рисков, согласно выводам исследований TRITON, PLATO. Тем не менее, учитывая высокий риск тромбоемболических осложнений (по Шкале Padua 7 баллов), низкий риск кровотечения на фоне антитромбоцитарной терапии (22 балла по Шкале PRECISE-DAPT) и ранние сроки после инфаркта миокарда, характеризующиеся наибольшим ишемическим риском, было принято решение о сохранении терапии (аспирин + тикагрелор + НМГ) как минимум до момента выписки.

При выписке данного пациента назначена терапия ХСН, включающая один из наиболее эффективных пре-

паратов в плане коррекции ХСН «Юперо», двойная антитромбоцитарная терапия, антигипертензивная, статинная и гастропротекторная терапия.

Заключение

Онкологическая патология и проводимая ПХТ ассоциированы с высокой степенью кардиотоксичности и развитием сердечно-сосудистых заболеваний не только в раннем, но и в отдаленном периоде реабилитации. Назначение кардиопротективной терапии и мультидисциплинарный подход в терапии подобных заболеваний являются важными аспектами благоприятного прогноза.

Литература

1. Терещенко С.Н., Жилов И.В. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы. *Терапевтический архив*. 2017;89(9):4–9. DOI: 10.17116/terarkh20178994-9.
2. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;1:7–81. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
3. André M., Mounier N., Leleu X., Sonet A., Brice P., Henry-Amar M. et al. Second cancers and late toxicities after treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma with the ACVBP regimen: A GELA cohort study on 2837 patients. *Blood*. 2004;103(4):1222–1228. DOI: 10.1182/blood-2003-04-1124.

References

1. Tereshchenko S.N., Zhilov I.V. Chronic heart failure: New challenges and new perspectives. *Therapeutic Archive*. 2017;89(9):4–9 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh20178994-9.
2. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *Russian Journal Cardiology*. 2017;1:7–81 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
3. André M., Mounier N., Leleu X., Sonet A., Brice P., Henry-Amar M. et al. Second cancers and late toxicities after treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma with the ACVBP regimen: A GELA cohort study on 2837 patients. *Blood*. 2004;103(4):1222–1228. DOI: 10.1182/blood-2003-04-1124.

Информация о вкладе авторов

Ложкина Н.Г. – непосредственная курация больного, анализ и интерпретация данных, определение тактики ведения больного, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Спиридонов А.Н. – непосредственная курация больного, анализ и интерпретация данных, разработка концепции и дизайна статьи, написание статьи.

Сведения об авторах

Ложкина Наталья Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; кардиолог и куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом, Региональный сосудистый центр № 1. ORCID 0000-0002-4832-3197.

E-mail: lozhkina.n@mail.ru.

Спиридонов Александр Николаевич, врач-ординатор по специальности «Кардиология», Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики. ORCID 0000-0003-4892-0861.

E-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru.

 **Спиридонов Александр Николаевич**, e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru.

4. Divakaran S., Biery D.W., Berman A.N., Singh A., Hainer J., Wu W.Y. et al. Long-term outcomes following myocardial infarction in young adult survivors of Hodgkin lymphoma: The YOUNG-MI Registry. *JASS CardioOncology*. 2021;3(2):319–321. DOI: 10.1016/j.jaccao.2021.04.001.
5. Дорохина Е.И. Отдаленные результаты и токсичность высокодозной химиотерапии взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой по модифицированной программе NHL-BFM-90: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2016:15.
6. Турсунова Н.В., Клиникова М.Г., Бабенко О.А., Лушникова Е.Л. Молекулярные механизмы коррекции кардиотоксических эффектов антрациклинов кардиопротекторами. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30035> (дата обращения: 28.08.2021).

4. Divakaran S., Biery D.W., Berman A.N., Singh A., Hainer J., Wu W.Y. et al. Long-term outcomes following myocardial infarction in young adult survivors of Hodgkin lymphoma: The YOUNG-MI registry. *JASS CardioOncology*. 2021;3(2):319–321. DOI: 10.1016/j.jaccao.2021.04.001.
5. Dorokhina E.I. Long-term results and toxicity of high-dose chemotherapy in adult patients with diffuse large B-cell lymphoma according to the modified NHL-BFM-90 program: Abstr. Dis. ... Cand. Sci. Med. Moscow; 2016:15 (In Russ.).
6. Tursunova N.V., Klinnikova M.G., Babenko O.A., Lushnikova E.L. Molecular mechanisms of correction of cardiotoxic effects of anthracyclines by cardioprotectors. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;4 (In Russ.). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30035> (available: 28.08.2021).

Information on author contributions

Lozhkina N.G. – supervision of the patient, analysis and interpretation of data, definition of tactics for patient management, and final approval of the manuscript for publication.

Spiridonov A.N. – supervision of the patient, analysis and interpretation of data, concept development, article design, and writing the manuscript.

Information about the authors

Natalya G. Lozhkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Therapy, Novosibirsk State Medical University; Cardiologist and Curator, Department for Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome, Regional Vascular Center No. 1. ORCID 0000-0002-4832-3197.

E-mail: lozhkina.n@mail.ru.

Alexander N. Spiridonov, Resident Physician in Cardiology, Institute of Internal and Preventive Medicine, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. ORCID 0000-0003-4892-0861.

E-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru.

 **Alexander N. Spiridonov**, e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru.

Received July 18, 2021

Поступила 18.07.2021