

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Выжигин Дмитрий Александрович

**СЛОЖНЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ КАК
ПРОЯВЛЕНИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ТАРГЕТНОЙ И
ХИМИОТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

3.1.20. – «Кардиология» (медицинские науки)

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
к.м.н., доцент Шупенина Елена Юрьевна**

Москва - 2024 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Вступление	12
1.2 Общая характеристика аритмий при онкологических заболеваниях	14
1.3 Наджелудочковые нарушения ритма	19
1.4 Фибрилляция предсердий	20
1.5 Удлинение интервала QT и желудочковые нарушения ритма	30
1.6 Брадиаритмии	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	38
2.1 Общая характеристика больных	38
2.2 Методы обследования	47
2.2.1. Антропометрические параметры	47
2.2.2. Офисное измерение АД.	47
2.2.3. Электрокардиография в 12-ти отведениях	48
2.2.4. 12-ти канальное суточное мониторирование электрокардиограммы	48
2.2.5. Эхокардиография.	51
2.2.6. Speckle-tracking эхокардиография	55
2.2.7. Глобальная продольная деформация ЛЖ в 3D режиме	56
2.2.8. Определение уровня маркеров повреждения миокарда.....	57
2.2.9. Статистический анализ.....	58
ГЛАВА 3. КЛИНИКО_ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В ИССЛЕДОВАНИЕ.....	59
3.1 Клинико-anamnestические данные пациентов	59
3.2 Структурно-функциональное состояние сердца по данным эхокардиографии у онкологических пациентов с аритмиями и без при включении в исследование.....	62
3.3 Анализ биомаркеров повреждения, воспаления и фиброза миокарда у онкологических больных с аритмиями и без при включении в исследование	70
3.4 Данные стандартной и суточной электрокардиографии у онкологических больных с аритмиями и без при включении в исследование	73

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИКО- ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ, ДАННЫХ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО И ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С АРИТМИЯМИ И БЕЗ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	79
4.1 Предикторы нарушений ритма и проводимости у онкологических пациентов, получавших противоопухолевое лечение	79
4.2 Прогностическое значение показателей клинико-функционального состояния, инструментальных и лабораторных методов исследования у онкологических больных на фоне противоопухолевого лечения	86
4.3 Клинический пример	93
4.4 Анализ выживаемости онкологических пациентов, получавших противоопухолевое лечение	96
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	109
ВЫВОДЫ.....	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смертности в мире, незначительно уступая первенство только заболеваниям сердечно-сосудистой системы [9, 106].

Современные стратегии ведения онкологических пациентов, включающие первичную профилактику, раннее выявление, длительный мониторинг и современную противоопухолевую химио-, лучевую и таргетную терапию, позволили снизить смертность, сохранять жизнь и социальную адаптацию онкологическим больным в течение многих лет [1, 134]. Вместе с тем, улучшение прогноза, связанного со специфическим процессом, сопровождается существенным увеличением тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, получивших название «кардиотоксичность» [101]. К кардиотоксичности помимо систолической и/или диастолической дисфункции миокарда и хронической сердечной недостаточности относятся артериальная или легочная гипертензия, инсульты, перикардиты, поражение клапанного аппарата, аритмии, тромбозы и тромбоэмболии, кровотечения, а также потенцирование развития ишемической болезни сердца [4, 8, 11, 16]. Все эти осложнения крайне неблагоприятно влияют на прогноз успешно прошедших лечение онкологических больных, поскольку токсические эффекты химио- и таргетных препаратов нередко носят аддитивный или синергический характер. Именно поэтому кардиотоксичность противоопухолевой терапии стала главной причиной смертности у онкологических пациентов, не связанной с заболеванием раком [40, 48] однако многие аспекты этой важной междисциплинарной проблемы до настоящего времени остаются малоизученными.

Повреждение миокарда на фоне химиотерапии может привести к развитию у онкологических пациентов нарушений ритма и проводимости. В целом, аритмии выявляются у 2,9-36% пациентов, получающих противоопухолевое лечение [6, 8, 83]. При этом наджелудочковые тахикардии, в частности

фибрилляция предсердий, являются одним из наиболее частых аритмогенных проявлений кардиотоксичности. Повреждение миокарда приводит к изменению его электрофизиологических свойств: нарушению работы ионных насосов, избыточному выходу кальция (Ca^{2+}) из саркоплазматического ретикулума, изменению потенциала действия, более быстрому развитию спонтанной диастолической деполяризации [107, 116, 163].

Метаанализ 5 наблюдательных исследований показал, что у пациентов с онкологическими заболеваниями риск развития фибрилляции предсердий на 47% выше, по сравнению с пациентами без рака [163]. Долгосрочное проспективное исследование со средним сроком наблюдения 16,3 года продемонстрировало, что онкологические больные подвержены более высокому риску развития фибрилляции предсердий [95]. В общенациональном Датском когортном исследовании было установлено, что общая заболеваемость фибрилляцией предсердий среди пациентов с онкологическими заболеваниями составила 17,4 на 1000 человеко-лет по сравнению с 3,7 на 1000 человеко-лет в общей популяции, при этом разница увеличивалась с возрастом [89].

Наиболее опасным осложнением фибрилляции предсердий является кардиоэмболический инсульт, поскольку он характеризуется наиболее высокой смертностью и серьезными функциональными последствиями. По данным эпидемиологического исследования, проведенного на выборке в четверть миллиона участников, частота развития инсульта у онкологических пациентов в течение 6 месяцев вдвое превышала показатели у больных без рака (3% и 1,6% соответственно) [116]. В других исследованиях было показано, что при развитии фибрилляции предсердий у онкологических пациентов происходит 3-х и 5-кратное увеличение риска развития сердечной недостаточности и инсульта, соответственно, и 2-кратное повышение уровня смертности [161]. Однако исследования, особенно проспективные, посвященные данной проблеме, немногочисленны, а их результаты носят противоречивый характер.

Для оценки особенностей возникновения и течения сложных нарушений ритма, в частности фибрилляции предсердий, во время проведения

противоопухолевой терапии с потенциальным кардиотоксическим эффектом проведено данное исследование.

Цель исследования

Определение факторов риска, частоты возникновения и особенностей течения сложных нарушений ритма, в том числе фибрилляции предсердий, у онкологических пациентов, получающих таргетную терапию и химиотерапию.

Задачи исследования

1. Определить факторы риска и частоту возникновения сложных нарушений ритма, в том числе фибрилляции предсердий, индуцированной таргетной и химиотерапией, либо прогрессирующим течением основного заболевания у онкологических пациентов.
2. Провести ретро- и проспективную сравнительную оценку клинико-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у онкологических пациентов с развившимися аритмиями с аналогичными пациентами без сложных нарушений ритма на фоне таргетной и химиотерапии.
3. Обосновать необходимость включения 12-ти канального суточного мониторинга электрокардиограммы в комплекс базовых исследований у онкологических пациентов, получающих таргетную и химиотерапию, для диагностики фибрилляции предсердий и других нарушений ритма и проводимости.
4. Оценить возможности анализа глобальной продольной деформации левых и правых отделов сердца, в том числе по трехмерному изображению, маркеров повреждения миокарда в диагностике состояний, предрасполагающих к развитию аритмий у онкологических пациентов, получающих таргетную и химиотерапию.

5. Выявить при 24-месячном наблюдении особенности течения сложных нарушений ритма, в том числе фибрилляции предсердий, у онкологических пациентов, получающих таргетную и химиотерапию.

Научная новизна

Впервые проведено ретроспективное и длительное проспективное наблюдение за онкологическими пациентами для оценки факторов риска и частоты развития сложных нарушений ритма, в том числе фибрилляции предсердий, на фоне таргетной и химиотерапии.

Впервые выполнена сравнительная оценка клинико-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у онкобольных, получающих противоопухолевое лечение с возникшими нарушениями ритма и без них.

Впервые оценивались динамические изменения глобальной продольной деформации левых отделов сердца, правого желудочка в 2D режиме, левого желудочка в 3D режиме и уровня биомаркеров повреждения, воспаления и фиброза миокарда у онкологических пациентов с потенциальным риском развития и диагностированными аритмиями.

Теоретическая и практическая значимость

Раннее определение у онкологических пациентов, получающих таргетную и/или полихимиотерапию, высокого риска развития сложных нарушений ритма и проводимости, в том числе фибрилляции предсердий, способствует своевременному выявлению аритмий, возникающих в качестве осложнений противоопухолевого лечения и основного заболевания. Обоснованное назначение антикоагулянтной, противоаритмической и/или пульсурежающей терапии позволяет без прерывания провести необходимое количество курсов химиотерапии, добиться оптимального терапевтического эффекта, повысить качество жизни и выживаемость онкобольных.

Методология и методы исследования

Перед началом исследования было получено разрешение Межвузовского комитета по этике (протокол № 03-22 от 17.03.2022).

Проведено сравнительное ретроспективное и проспективное исследование. Длительность наблюдения составила 24 месяца, при этом было проведено 7 визитов (визит включения, визиты через 1, 3, 6, 9, 12 и 24 месяца). Визит 24 мес. проводился в виде телефонного опроса, без инструментально-лабораторных исследований.

Диссертационное исследование проведено с использованием комплекса клинико-инструментальных методов исследования: клиническое обследование, измерение антропометрических показателей, стандартное ЭКГ, 12-ти канальное суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ в покое с оценкой ГПД желудочков и ЛП в 2D и 3D режимах с помощью технологии Speckle Tracking. У части пациентов (n=68) при их включении в исследование, через 6 и 12 месяце с использованием лабораторных методов выполнялось определение уровня маркеров повреждения, воспаления и фиброза миокарда (сTnI, NT-proBNP, sST 2, МПО).

Полученные результаты проанализированы при помощи современных методов статистической обработки данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У онкологических пациентов сложные нарушения ритма и проводимости чаще развиваются у больных мужского пола, старшего возраста, с первичной локализацией опухолевого очага в кишечнике или легких, с высоким и очень высоким риском кардиотоксичности, получающих в составе полихимиотерапии антиметаболиты.
2. Для онкологических пациентов со сложными нарушениями ритма и проводимости характерны структурно-функциональные нарушения сердца, включающие эксцентрическую гипертрофию левого желудочка с нарушением его диастолической функции, перегрузку правого желудочка,

дилатацию левого и правого предсердий. Увеличение индексированного объема левого предсердия связано с повышенным риском развития аритмий и неблагоприятных исходов у данной категории пациентов.

3. Снижение показателей глобальной продольной деформации левого желудочка в трехмерном режиме и деформации левого предсердия в фазе наполнения, определяемых с помощью технологии speckle tracking, является признаком высокого риска появления аритмий у онкологических пациентов, получающих таргетную и химиотерапию.
4. Проведение мультибиомаркерного анализа с определением концентрации мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и растворимого супрессора туморогенности 2 (sST2) позволяет определить дополнительные факторы риска развития аритмий, а также неблагоприятного исхода основного заболевания у онкологических пациентов во время проведения противоопухолевого лечения.
5. Повышение частоты выявления и определение локализации эктопических очагов нарушения ритма и проводимости с помощью 12-ти канального суточного мониторирования электрокардиограммы у онкологических пациентов, получающих химио- и таргетную терапию, свидетельствует о целесообразности проведения исследования у данной категории больных.
6. Наличие аритмий у онкологических больных является неблагоприятным фактором, способствующим увеличению смертности. Согласно результатам многофакторного анализа, наиболее значимыми предикторами неблагоприятного исхода среди онкологических пациентов с аритмиями были: мужской пол, наличие фибрилляции предсердий и использование в схеме лечения антиметаболитов.

Апробация работы

Результаты диссертационного исследования доложены на III Московском конгрессе кардиологов, VI Международном симпозиуме «Поддерживающая терапия в онкологии: лучшие мировые практики», XLV Итоговой научной конференции ОМУ МГМСУ им. А.И. Евдокимова, XVIII Национальном конгрессе терапевтов.

Степень достоверности результатов исследования

Использование современных инструментальных и лабораторных методов исследования, достаточное число и продолжительность наблюдений, соответствие дизайна исследования поставленным целям и задачам подтверждают достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования. Все полученные в ходе диссертационного исследования данные, выводы и рекомендации основаны на достоверных фактах и подробно изложены в диссертационной работе. Статистический анализ проведен с использованием параметрических и непараметрических методов анализа при помощи современного статистического пакета «Stastica 12» (Statsoft, США).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, проведении визитов исследования, статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их теоретической и клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

Внедрение результатов исследования

Внедрены в лечебный и учебный процесс отделения терапии и кардиологии многопрофильного клинического медицинского центра НОИ клинической медицины имени Н.А. Семашко и кафедры госпитальной терапии № 1 Российского университета медицины.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 13 работ, в том числе 4– в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства высшего образования и науки РФ, получены 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа написана по традиционному принципу на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 16 отечественных и 153 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 22 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Вступление

Онкологические заболевания остаются одной из самых распространенных причин смертности в мире, уступая первенство лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы [106]. Согласно базе данных GLOBOCAN [77], в 2020 г. в мире было выявлено более 19 миллионов новых случаев злокачественных новообразований, что превышало аналогичные значения в 2019 г. более чем на 1 миллион. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного агентства по изучению рака (МАИР) прогнозируют [44], что к 2040 г. число первичных онкологических больных в мире достигнет более 28 миллионов в год.

Современные стратегии ведения онкологических пациентов, включающие первичную профилактику, раннее выявление, длительный мониторинг и современную противоопухолевую химио-, лучевую и таргетную терапию, позволили снизить смертность, сохранить качество жизни и социальную адаптацию онкологических больных в течение многих лет [1, 134]. Согласно данным Американского общества клинической онкологии (ASCO) в США за период с 1991 г по 2021 гг. [143] отмечалось снижение уровня смертности от онкологических заболеваний на 32%, результатом чего стало примерно 3,5 миллиона спасенных жизней. В России по данным А.Д. Каприна и соавт. [9] также отмечается снижение летальности в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования с 29,2 % в 2009 г. до 20,3 % в 2021 г.

Вместе с тем, улучшение прогноза, связанного со специфическим процессом, сопровождается существенным увеличением количества тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, получивших название «кардиотоксичность противоопухолевой терапии» [149]. За прошедшие годы этот термин охватил многие специфические нозологические единицы. Классическими проявлениями кардиотоксичности являются систолическая и/или диастолическая дисфункции

миокарда и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Механическое снижение сердечного выброса может быть связано с прямым токсическим повреждением кардиомиоцитов, изменениями перфузии, иннервации, гормонального гомеостаза или воспалительной инфильтрацией миокарда [16, 83]. К кардиотоксическим осложнениям помимо изменений сократительной функции сердца также относятся: артериальная или легочная гипертензия, инсульты, мио- и перикардиты, поражение клапанного аппарата, аритмии, тромбозы и тромбоземболии, кровотечения, а также потенцирование развития ишемической болезни сердца (ИБС) [8, 11, 106]. Все эти осложнения крайне неблагоприятно влияют на прогноз онкологических больных, даже успешно прошедших лечение, поскольку токсические эффекты химио- и таргетных препаратов нередко носят аддитивный или синергический характер [4].

В 2020 году Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) подчеркнуло [60], что пациенты с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами сердечно-сосудистого риска подвергаются большему риску кардиотоксичности, вызванной онкологическим лечением, и им рекомендуется проводить скрининг и при необходимости назначать кардиопротективную терапию. ASCO также предложило проводить оценку и лечение сердечно-сосудистых факторов риска перед началом химиотерапии [29].

В последнее время появляется все больше научных данных, подтверждающих тот факт, что повреждение миокарда на фоне химио- и таргетной терапии может приводить к развитию у онкологических пациентов электрофизиологических нарушений и вызывать широкий спектр нарушений ритма и проводимости [27, 110]. Большая часть данных об аритмиях у онкологических больных получена из серии случаев и единичных исследований. Нарушения ритма и проводимости редко изучаются до и после онкологического лечения, часто отсутствуют подробные данные о кардиологическом анамнезе этих пациентов [70]. Поэтому при ретроспективном анализе сложно определить, являются ли возникшие аритмии вторичными по отношению к самой химиотерапии или обусловлены врожденными или иными приобретенными

факторами. Также у многих пациентов рак выявляется в преклонном возрасте при наличии сопутствующих ССЗ в анамнезе.

1.2 Общая характеристика аритмий при онкологических заболеваниях

Существует несколько причин возникновения аритмий при онкологических заболеваниях. Так R. Asteggiano et al. [30] разделяют нарушения ритма и проводимости у онкологических пациентов на обусловленные самим онкологическим заболеванием или побочными эффектами лечения (прямыми и непрямыми). В классификации приводится ряд условий, при которых у онкологических пациентов могут возникнуть аритмии:

1. Механическое повреждение миокарда и проводящей системы опухолями сердца или метастазами в сердце, приводящее к развитию синоатриальных (СА)/атриовентрикулярных (АВ) блокад или к запуску механизма re-entry и появлению реципрокных наджелудочковых/желудочковых тахикардий.
2. Поражение сердца при состояниях, связанных с раком:
 - амилоидоз сердца с прямым повреждением проводящей системы;
 - проявления паранеопластического синдрома, вызывающие нарушения электролитного баланса;
 - избыточная продукция провоспалительных цитокинов или других веществ, влияющих на потенциал действия кардиомиоцитов.
3. Состояния, вызванные проявлениями неопластического синдрома (нарушения электролитного баланса из-за рвоты, диареи или кахексии) или введением лекарственных препаратов, обладающих проаритмогенным эффектом.
4. Кардиотоксичность противоопухолевой терапии, приводящая к прямому поражению миокарда, апоптозу кардиомиоцитов, модификации ионных каналов или активации иных регуляторных механизмов, связанных с мембранным потенциалом действия.

5. Лучевое поражение проводящей системы сердца.

Нарушения ритма и проводимости, как любое иное коморбидное заболевание, утяжеляют состояние онкологического пациента и способствуют ухудшению качества жизни. Выделяют несколько групп проаритмогенных факторов риска и коморбидных заболеваний (Таблица 1) [100].

Таблица 1. Факторы риска и коморбидные заболевания, способствующие развитию аритмий у онкологических пациентов

Социально-демографические факторы
Женский пол Пожилой возраст Курение Злоупотребление алкоголем
Наследственные факторы
Семейный анамнез внезапной сердечной смерти («скрытые» аритмогенные наследственные заболевания) Удлиненный исходный интервал QTc
Электролитные нарушения
Тошнота и рвота Диарея Прием диуретиков Гипокалиемия ($\leq 3,5$ ммоль/л) Гипомагниемия ($\leq 0,65$ ммоль/л) Гипокальциемия ($\leq 2,2$ ммоль/л)
Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QTc
Антиаритмические средства Антибиотики Противогрибковые препараты Психоактивные препараты Антидепрессанты Нейролептики Противорвотные средства Антигистаминные препараты
Сердечно-сосудистые заболевания
Артериальная гипертензия Ишемическая болезнь сердца Клапанная болезнь сердца Кардиомиопатии Хроническая сердечная недостаточность
Эндокринные заболевания
Сахарный диабет

Гипотиреоз
Метаболические нарушения
Дислипидемия Ожирение Метаболический синдром
Прочее
Нарушение функции печени (изменение метаболизма лекарственных средств) Синдром обструктивное апноэ сна Хроническая обструктивная болезнь легких Хроническая болезнь почек

Исходя из имеющихся литературных данных, аритмии у онкологических пациентов можно разделить на нарушения образования импульса и нарушения проводимости (Рисунок 1).

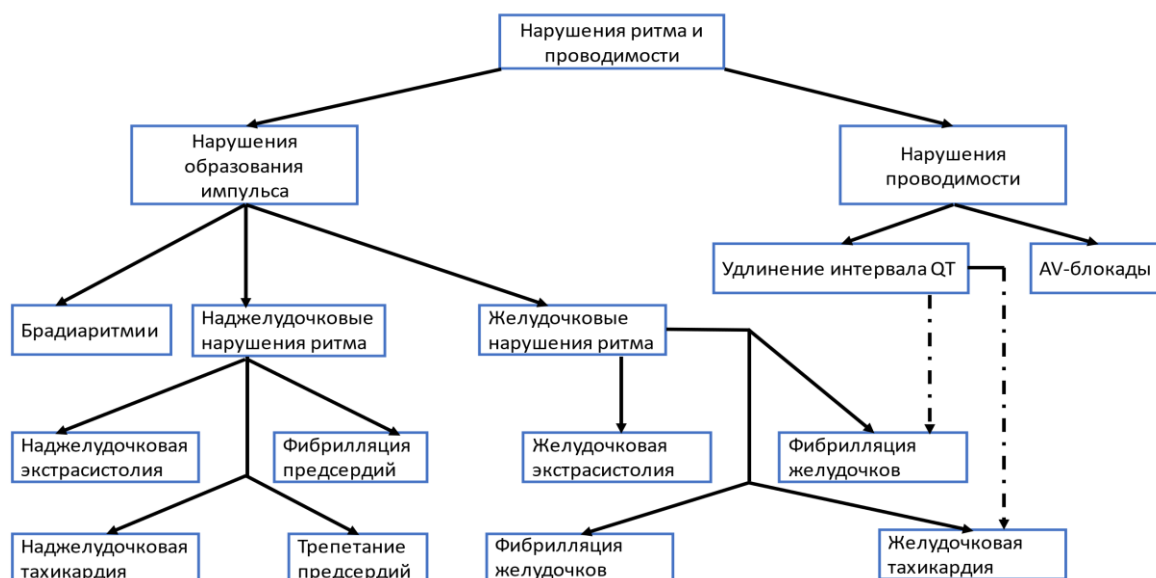


Рисунок 1. Классификация нарушений ритма и проводимости у онкологических пациентов (адаптировано по J. Herrmann et al., M. С Кушаковский., Ю. Н. Гришкин [7, 83])

Согласно данным J. Herrmann et al. и других авторов [6, 10, 83], нарушения ритма и проводимости выявляются у 2,9-36% пациентов, получающих противоопухолевое лечение. Наиболее часто при аритмиях онкологические пациенты жалуются на сердцебиение, что как правило, является признаком наджелудочковой тахикардии, в том числе синусовой, которая может быть вызвана вегетативной дисфункцией при лечении рака, либо другим

патологическим состоянием [130, 131] (например, тромбоэмболией легочной артерии, обезвоживанием, болевым синдромом или острым инфекционным процессом). Рекомендуется обратить отдельное внимание на такиестораживающие проявления, как одышка, отеки нижних конечностей (признаки сердечной недостаточности) и обмороки, (возможное проявление СА или АВ блокад) [150].

Первые попытки изучить распространенность нарушений ритма и проводимости у онкологических больных, получающих противоопухолевое лечение предпринимались в конце XX века. Так ученые из Японии [119], Италии [65], Норвегии [129] и Югославии [99] независимо от друг друга, проводили небольшие исследования с малым количеством участников (менее 30) среди онкологических пациентов, которым было назначено лечение антрациклинами, алкилирующими агентами и антиметаболитами. Суточное мониторирование ЭКГ проводилось до начала лечения, во время первого введения противоопухолевой терапии и через некоторое время после нее. В качестве результатов было отмечено значимое увеличение частоты сердечных сокращений, тенденция к появлению наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭС) (в т.ч и фибрилляции предсердий (ФП)), желудочковой экстрасистолии (ЖЭС).

Также следует отметить исследование R. I. Jakacki et al., в котором 73 пациентам, получавшим антрациклины в детском возрасте по поводу онкологических заболеваний, проводилось однократное кардиологическое обследование, включавшее мониторирование ЭКГ по Холтеру. При этом был выявлен ряд бессимптомных нарушений ритма и проводимости: удлинение интервала QT у 15,1% (никто из пациентов не принимал препараты, влияющие на интервал QT), НЖЭС у 8,2% ЖЭС у 4,1%. Частота обнаруженных аритмий была выше, по сравнению с общей популяцией. В качестве вывода авторы рекомендуют проводить суточное мониторирование ЭКГ всем пациентам, получившим антрациклины в рамках кардиологического наблюдения, независимо от результатов других исследований, для выявления скрытых нарушений ритма и проводимости [88].

В 2020 г. отечественные ученые оценивали распространенность нарушений ритма и проводимости на выборке из 68 женщин с раком молочной железы и проведенным хирургическим (мастэктомия по Маддену) и химиотерапевтическим (антрациклины) лечением. Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось до начала и после завершения лучевой терапии. НЖЭС в патологическом количестве была выявлена у 19,1% больных, пароксизмальная ФП обнаружена среди 2,9% пациенток [13].

Заслуживают внимания результаты исследования M. S. Anker et al., в которой 120 онкологическим пациентам до начала химиотерапевтического лечения и 43 здоровым добровольцам проводилось суточное мониторирование ЭКГ с последующим проспективным наблюдением (медиана 21 месяц). Неустойчивая желудочковая тахикардия (нЖТ) чаще встречалась среди онкологических больных, по сравнению с контрольной группой (8% против 0%, $p=0,021$). При проведении многофакторного анализа было обнаружено, что ЖЭС (на 100 ЖЭС, ОШ 1,021, $p = 0,047$) и НЖТ (ОШ 2,44, $p = 0,047$) и ЖЭ являлись значимыми предикторами смертности у онкологических пациентов, независимо от других одновариантных предикторов [26].

Тем не менее, наиболее широко используемым методом мониторинга кардиотоксических эффектов, проявляющихся в виде нарушений ритма и проводимости, на данный момент является электрокардиография [93]. Согласно литературным данным, проведение суточного мониторирования ЭКГ при лечении противоопухолевыми препаратами рекомендовано только при лечении ибрутинибом из-за высокой (до 16%) частоты развития ФП [22].

1.3 Наджелудочковые нарушения ритма

Предсердные аритмии, в особенности ФП, широко распространены среди онкологических больных, однако затруднения вызывает немногочисленность опубликованных исследований и отсутствие знаний о точных механизмах возникновения нарушений ритма [132].

В исследовании, изучавшем аритмогенную кардиотоксичность таргетной терапии при метастатическом немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), применение осимертиниба повышало вероятность развития наджелудочковой тахикардии (НЖТ) по сравнению с другими ингибиторами эпидермального фактора роста сосудов (EGFR) (скорректированное ОШ = 2,12, 99% ДИ: 1,39–3,24) и другими таргетными препаратами, (скорректированное ОШ = 1,90, 99% ДИ: 1,26–2,86), со средним временем выявления аритмии через 21 день после использования препарата и с тяжелым течением в 90,7%. При лечении дабрафенибом также отмечалась повышенная вероятность развития НЖТ по сравнению с другими таргетными препаратами (скорректированное ОШ = 1,43, 99% ДИ: 1,03–1,99) со средним временем выявления нарушения ритма через 61,5 день после начала лечения [155].

В другом исследовании на небольшой выборке пациентов (n=72) изучалось влияние ибрутиниба, ингибитора тирозинкиназы Брутона, широко известного частым развитием ФП, на частоту развития иных видов нарушений ритма и проводимости у онкологических больных. По результатам ретроспективной оценки НЖТ без ФП была зарегистрирована у 44,4% пациентов, НЖЭС у 19,4% больных [72].

1.4 Фибрилляция предсердий

ФП является наиболее распространенной аритмией и связана со значительной заболеваемостью и смертностью [169]. Общая распространенность этого нарушения ритма среди населения планеты в целом составляет 1-2% [91]. Пожизненный риск развития ФП после 40 лет для европейцев составляет 26% для мужчин и 23% для женщин [49]. Согласно прогнозам, в течение следующих 50 лет распространенность ФП во всем мире увеличится в 2,5 раза; в основном за счет увеличения продолжительности жизни: согласно последним исследованиям у 9% людей старше 80 лет была диагностирована ФП [78].

Первые публикации о выявлении ФП у онкологических пациентов появились в середине XX века, в них говорилось о возникновении аритмий после пневмонэктомии [31]. Современные эпидемиологические данные ограничены, однако больные раком имеют более высокий риск развития ФП по сравнению с основной популяцией [56]. В исследовании REGARDS [118] на когорте из более чем 15 000 пациентов было показано, что у пациентов с раком риск возникновения ФП выше на 20%, особенно в течение первого года после постановки диагноза, что подтверждают и другие исследования [59, 89]. В согласованном мнении испанских экспертов [105] говорится о том, что ФП может возникнуть у 66% онкологических пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Метаанализ 5 наблюдательных исследований продемонстрировал [163], что у онкологических больных риск развития ФП выше на 47% по сравнению с пациентами без рака. Долгосрочное проспективное исследование со средним сроком наблюдения 16,3 года показало [95], что онкологические пациенты более подвержены развитию ФП. Распространенность ФП варьируется в зависимости от типа новообразования, назначенного химиотерапевтического лечения, проведения хирургического вмешательства или лучевой терапии [12, 81]. ФП может возникнуть вскоре после курса лечения или через несколько недель или месяцев после начала терапии [23, 151].

Могут существовать общие патофизиологические пути, влияющие одновременно на активизацию онкогенеза и развитие ФП [112]. Воспалительный стресс, вызванный онкологическим заболеванием и его лечением, увеличивает риск дестабилизации ранее существовавших ССЗ (Таблица. 1) [55]. Так, системное воспаление способствует возникновению ремоделирования миокарда предсердий, что увеличивает распространенность ФП у онкологических пациентов. Косвенным подтверждением этого предположения является регистрируемая повышенная продукция хемокинов и цитокинов (интерлейкины (ИЛ) 1 и 6) и белков острой фазы (С-реактивный белок (СРБ)) у онкологических пациентов [64]. Кроме того, маркеры воспаления: лейкоцитоз (ОР 1,039, 95% ДИ 1,007–1,072, $p = 0,016$), СРБ (ОР 1,039, 95% ДИ 1,021–2,056, $p = 0,038$) и церулоплазмин (ОР 1,17, 95% ДИ 1,08–1,26, $p = 0,003$) были связаны с повышенным риском развития ФП [124]. Повышение уровня активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (АФА), описанное при нескольких типах рака, может вызывать ФП [113], активируя миелопероксидазу, индуцирующую фиброз и ремоделирование обоих предсердий [136]. Вовлечение иммунной системы возможно при развитии аутоиммунного паранеопластического синдрома, поддерживаемого антителами, направленными против опухолевых антигенов, но одновременно оказывающих влияние и на структуры предсердий [81] (Рисунок 2).

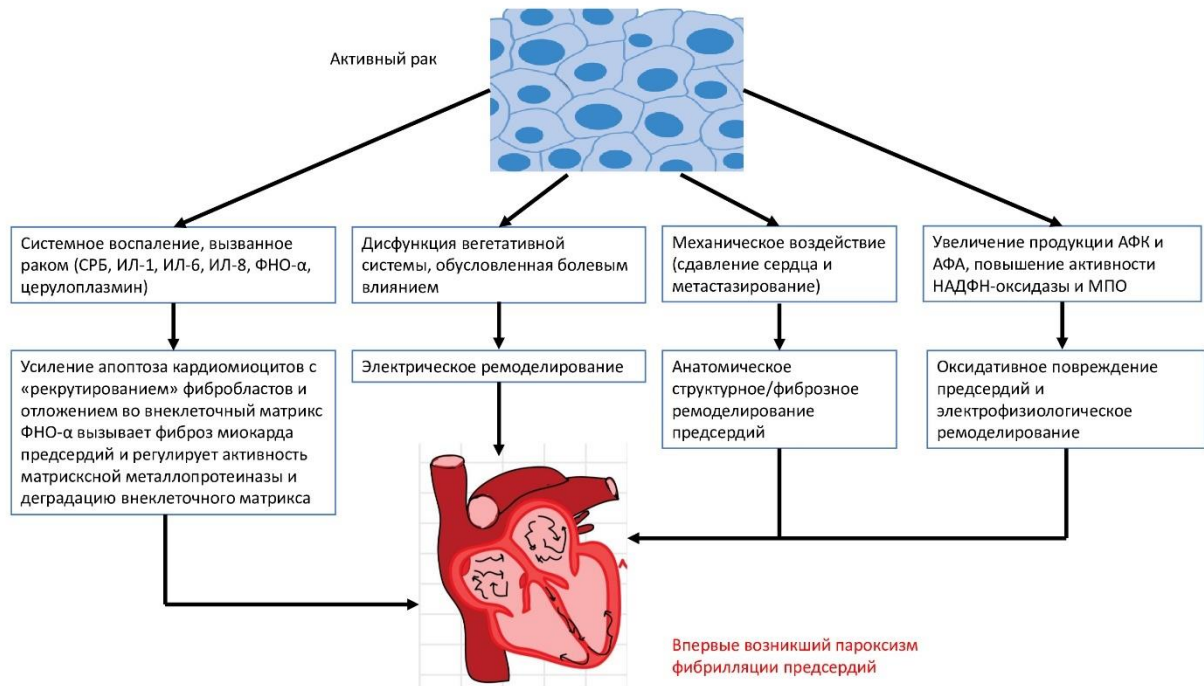


Рисунок 2. (Адаптировано по D. Menichelli et al. [110])

К развитию ФП у онкологических пациентов предрасполагают как традиционные факторы риска, присутствующие в общей популяции [56] (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ожирение, курение, употребление алкоголя, сердечная недостаточность, ИБС, хронические заболевания дыхательной системы, дисфункция щитовидной железы, хроническая болезнь почек), так и специфические факторы, возникающие при прогрессировании рака (водно-электролитные нарушения, гипоксия и метаболические нарушения) [158]. Т. Е. Wiczer et al. отдельно выделяют увеличение левого предсердия, как особый фактор риска ФП [157]. ФП вызывает дальнейшие структурные и электрофизиологические изменения, которые создают устойчивый аритмогенный субстрат, способствующий сохранению аритмии [5, Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Выжигин Д. А., Новосел Е. О., Галлингер К. В. Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов: кто под угрозой? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(6):900-907.].

В исследовании «случай-контроль» S. Guzzetti et al. частота ФП у онкологических пациентов была выше более чем в два раза, по сравнению с контрольной группой, даже с поправкой на сопутствующие факторы риска [80].

Отдельно стоит отметить возможность возникновения дисбаланса вегетативной нервной системы (ВНС) с усилением симпатической стимуляции [71], вызванной болью и другими формами физического или эмоционального стресса. Еще одним возможным фактором, провоцирующим развитие ФП у онкологических пациентов, особенно на поздних стадиях заболевания, может стать прием обезболивающих препаратов, включая нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и опиаты [102]. S.Y. Chuang et al., используя Тайваньскую национальную базу данных системы медицинского страхования, провели исследование «случай-контроль», в которое были включены 28 529 пациентов с ФП и группа сравнения. Была обнаружена корреляционная взаимосвязь между приемом НПВС и впервые выявленной ФП (скорректированное ОШ 1,18, 95% ДИ 1,14–1,23), особенно если пациенты принимали неселективные к циклооксигеназе 2 типа (ЦОГ-2) препараты (скорректированное ОШ 1,18, 95% ДИ 1,13–1,23) [57].

Согласно результатам исследования A. Matetic et al., в котором анализировались данные американской национальной системы здравоохранения за 2015-17 гг., ФП стала первой по значимости причиной кардиологической госпитализации онкологических больных в США, не уступая по частоте выявления острому инфаркту миокарда (ОИМ) и острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК). Также у онкологических пациентов с ФП прогноз дальнейшего развития заболевания был наихудшим среди всех видов рака после поправки на различия в исходных ковариантах ($p < 0,001$). Следует отдельно отметить, что самая низкая смертность (2,0%), наблюдалась в группе рака молочной железы, что объясняется более частым применением стратегий наблюдения за кардиотоксичностью у данной группы пациентов [108].

В ретроспективном когортном исследовании M. Hussain et al. изучалось распределение по времени и возрасту выявления ФП среди онкологических больных, наблюдавшихся в период с 2011 по 2018 гг. Среди 6754 пациентов у 609 ФП впервые была диагностирована после обнаружения онкологического заболевания. Повышенный риск развития ФП и отрицательное влияние на прогноз в течение первых 3 лет после выявления рака были отмечены для таких

показателей, как пожилой возраст и лечение кардиотоксичными противоопухолевыми препаратами (антрациклины, ингибиторы HER2-neu, ингибиторы тирозинкиназы, включая ибрутиниб) [86].

J. Ahmad et al. проанализировали случаи возникновения ФП в качестве побочного эффекта у пациентов, получавших противоопухолевое лечение, в базе данных Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). Было обнаружено, что ФП у онкологических больных связана с развитием неблагоприятных исходов: максимальное количество летальных случаев было зарегистрировано среди пациентов, получавших цитарабин (35,9%), капецитабин (30,2%), этопозид (26,9%), гемцитабин (26,5%) и цисплатин (25,9%). Следует отметить, что повышенный уровень смертности среди этой группы пациентов не может быть объяснен только кардиотоксическим влиянием химиотерапевтического лечения и возникшей ФП, т.к. нельзя исключить негативное влияние онкологического процесса [20].

Антрациклины наиболее известны развитием кардиотоксичности, связанной с ХСН, хотя появление аритмий также характерно [103] при использовании этой группы противоопухолевых препаратов с частотой до 10,3% как изолированно, так и одновременно со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). В проспективной серии наблюдений M. Amioka et al. у пациентов, получавших антрациклины, при регистрации ЭКГ во время посещения клиники частота выявления ФП составила 6% [24]. S. Kilickar и соавт. отмечали, что при 48-часовом холтеровском мониторинговании после первой инфузии доксорубицина частота пароксизмальной ФП составила 10,3% [97]. Кроме того, обнаружена повышенная частота развития ФП на фоне антрациклин-индуцированной кардиомиопатии с распространенностью более 50%, что сходно с другими кардиомиопатиями неишемической этиологии. [76, 109]. Механизм развития аритмии не ясен, но, вероятно, он связан с нарушением внутриклеточной передачи сигналов, прямым повреждением миокарда свободными радикалами и другими токсинами [49].

В исследовании V. Feliz et al. у 11% пациентов, получавших мелфалан, развились предсердные аритмии, включая ФП, в отличие от других схем лечения [73]. Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) характеризуются относительно низкой частотой развития ФП: в исследовании I. Petrini et al. в небольшой группе из 39 пациентов один из представителей данного класса препаратов, сорафениб назначался в комбинации с 5-фторурацилом (5-ФУ), у 2 пациентов (5,1%) развилась ФП [125]. При системном введении препаратов платины риск развития аритмий достаточно низок: частота выявления ФП при лечении паклитакселом, составляет <2% [168], однако при введении цисплатина интраперикардially частота возникновения ФП может достигать 66 % [165].

Многие ингибиторы тирозинкиназ, которые значительно улучшили исходы при заболевании различными видами рака, имеют частый проаритмогенный побочный эффект. ФП особенно часто встречается при применении ингибитора тирозинкиназы Брутона ибрутиниба [142]. В исследовании RESONATE сообщалось о частоте развития ФП около 5% при лечении ибрутинибом [42], хотя последующие публикации указывали на значительно более высокие показатели в диапазоне от 10% до 15% [74]. Медиана времени до развития аритмии составляла от 3 до 4 месяцев в различных исследованиях. В исследовании EPIC частота ФП, связанная с применением понатиниба, составила 3%, по сравнению с 0% в группе, получавшей иматиниб [104]. Механизм развития аритмии остается неясным, он может быть связан с влиянием на путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K).

Хирургические вмешательства у онкологических пациентов, особенно торакальные, являются весомым фактором риска развития ФП. Распространенность послеоперационной ФП при выполнении лобэктомий составила 9,9-23% [87]. M. Onaitis et al. предоставили данные о частоте развития послеоперационной ФП в 12,6 % среди 13 906 пациентов, перенесших резекцию легкого по поводу рака (ОШ 5,91, 95% ДИ 2,07–16,88) [120]. При абдоминальных хирургических вмешательствах также отмечается повышенный риск развития послеоперационной ФП с частотой от 6,6% до 35,6% [36]. Повышенный риск послеоперационной ФП также может быть связан с механической стимуляцией

перикарда, воспалительными повреждениями, влиянием анестезии и электролитными нарушениями в послеоперационном периоде [110]. Развитие пароксизма ФП в послеоперационном периоде связано с четырех-пятикратным риском рецидива аритмии в течение следующих 5 лет [37, 84].

Лучевое воздействие повышает риск развития системного воспаления в стенках сосудов различного уровня, в т. ч. коронарных, и способствует развитию фиброза, например, в ткани предсердий, что приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе ФП [39]. Риск развития ФП максимален у пациентов, которые проходят лучевую терапию области грудной клетки и средостения, особенно при лечении рака левой молочной железы [164]. Рандомизированное клиническое исследование III фазы [160], включавшее 451 пациента с местно распространенным плоскоклеточным раком пищевода, показало повышенный риск развития ФП у пациентов, получавших неoadьювантную лучевую и химиотерапию, по сравнению с хирургическим вмешательством (13% и 4,0% соответственно, $p = 0,001$). Проведение лучевой терапии вместе с химиотерапией оказывает синергический эффект на вероятность развития кардиотоксичности.

Интересны результаты исследования [17], изучавшего приверженность стратегии «ABC» среди 6550 пациентов, у 545 (8,3%) из которых был диагностирован рак или имелось онкологическое заболевание в анамнезе. В группе онкологических пациентов только 25,7% больных соответствовали всем трем критериям «ABC». Пациенты в группах несоблюдения стратегии «ABC» имели в анамнезе большее количество сопутствующих заболеваний. Больные раком, не получавшие лечения в соответствии с рекомендациями «ABC», имели значительно более высокие баллы по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED. Приверженность стратегии ABC у части выборки с онкологическими заболеваниями была связана со значительно более низкой частотой возникновения первичных неблагоприятных событий (ОР 0,59, 95% ДИ 0,37–0,96).

Для многих онкологических заболеваний характерно состояние гиперкоагуляции, что увеличивает риск развития тромбозов в артериальном и венозном сосудистых руслах, также рак может одновременно предрасполагать к кровотечениям [71]. Эти обстоятельства зависят от типа новообразования и химиотерапевтических препаратов, входящих в схему лечения. Например, внутричерепные опухоли, вторичная тромбоцитопения и дефекты коагуляции из-за гематологических злокачественных новообразований являются противопоказаниями к проведению антикоагулянтной терапии даже у пациентов с высоким риском. И наоборот, некоторые злокачественные опухоли, такие как рак поджелудочной железы, яичников и легких, связаны с повышенным риском тромбоза, поэтому проведение адекватной антикоагулянтной терапии становится более важным.

Частота тромбозоэмболических осложнений у онкологических больных с впервые возникшей ФП увеличивается в два раза [85], а риск развития кровотечений при получении антикоагулянтной терапии, выше, чем у больных без рака [62]. Наиболее опасным осложнением фибрилляции предсердий является кардиоэмболическое ОНМК, поскольку оно характеризуется наиболее высокой смертностью и серьезными функциональными последствиями [147]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного на выборке в четверть миллиона участников, частота развития ОНМК у онкологических пациентов в течение 6 месяцев вдвое превышала показатели у больных без рака (3% и 1,6% соответственно) [116]. В других исследованиях было показано, что при развитии ФП у онкологических пациентов происходит 3-х и 5-кратное увеличение риска развития сердечной недостаточности и инсульта, соответственно, и 2-кратное повышение уровня смертности [161].

Плохой прогноз у онкологических пациентов с ФП может быть объяснен многообразием различных неблагоприятных событий [108], которые возникают в результате назначения антикоагулянтной и антиаритмической терапии на фоне продолжающегося лечения рака, что способствует увеличению риска развития

тромбоэмболических событий, кровотечений, сердечной недостаточности и межлекарственных взаимодействий [25].

Ранняя диагностика и стратификация риска ФП у онкологических больных имеют решающее значение. Согласно результатам исследования D'Souza et al [62], основанного на данных Датского национального регистра системы здравоохранения, среди онкологических пациентов с ФП и явными показаниями к проведению антикоагулянтной терапии (т. е. высокие баллы по шкале CHA₂DS₂-VASc и низкие баллы по шкале HAS-BLED), только 55,6% пациентов получали необходимое лечение. Значения шкалы CHA₂DS₂-VASc 0 и 1 у пациентов с недавним раком были связаны с более высоким риском развития ОНМК/тромбоэмболии через 2 года, чем у пациентов без недавно перенесенного онкологического заболевания. Следует отметить, что шкала CHA₂DS₂-VASc не была валидирована для использования у онкологических пациентов [38], в большой когорте пациентов с ФП прогностическая ценность по шкале CHA₂DS₂-VASc была ниже у онкологических больных, по сравнению с пациентами без рака, однако увеличение риска развития ишемического ОНМК по шкале CHA₂DS₂-VASc также было характерно для больных с ФП и онкологическими заболеваниями (от 0,9% в год до 8,9% в год) [123]. Возможности этой шкалы среди онкологических пациентов заключается не в выявлении пациентов высокого риска, а скорее в определении группы низкого риска, которой не требуется назначение антикоагулянтной терапии. Эти данные следует учитывать при определении соотношения риск/польза для назначения антикоагулянтной терапии у отдельных онкологических пациентов.

Шкала HAS-BLED, несмотря на отсутствие валидации при наличии онкологических заболеваний [62], рекомендуется для оценки риска развития кровотечений при назначении антикоагулянтной терапии у онкологических пациентов с учетом модифицированного относительно общей популяции подхода [106], основанного на акрониме: Т (риск развития тромбоза), В (риск развития кровотечений), I (межлекарственное взаимодействие), Р (возможности и предпочтения пациента).

Независимо от онкологического статуса, проведение антикоагулянтной терапии рекомендуется при ФП с показателями шкалы CHA2DS2-VASc ≥ 2 у мужчин и ≥ 3 у женщин при отсутствии существенных противопоказаний [84] и должно быть обсуждено, когда количество баллов составляет 1 у мужчин и 2 у женщин, учитывая, что шкала CHA2DS2-VASc, вероятно, занижает риск тромбоза у онкобольных [148]. В онкологической популяции принятие решений должно основываться на полной оценке состояния пациента [105], учитывая тип, стадию, прогноз рака, потенциально изменяющийся риск развития тромбоза или кровотечений при проведении химио- и таргетной терапии и других способах лечения.

У онкологических пациентов с ФП, связанной с преходящими факторами, такими как нарушения электролитного баланса или воздействие других лекарственных препаратов рекомендуется тщательная клиническая оценка склонности к дальнейшему развитию ФП с необходимостью пересмотра соотношения риска/пользы длительного назначения антикоагулянтной терапии через 3 месяца [101].

У симптомных онкологических больных с ФП может потребоваться использование стратегии контроля ритма. Тем не менее, ведение пациентов с раком вызывает большое количество затруднений [49], т.к. антиаритмические препараты могут вызывать удлинение интервала QT и часто вступают в межлекарственные взаимодействия с противоопухолевыми препаратами, а также могут иметь ограниченную эффективность, если противоопухолевая терапия выступает в качестве причины ФП. Кардиологи при сотрудничестве с онкологами могут проводить профилактическую антиаритмическую терапию перед химиотерапевтическим лечением, также могут быть назначены менее кардиотоксичные схемы химиотерапии или редуцированные дозы препаратов [70].

Для бессимптомных онкологических пациентов с ФП наиболее подходящей стратегией является достижение целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) в состоянии покоя менее 110 ударов в минуту [3, 118]. Среди препаратов для

контроля ЧСС предпочтение отдается бета-адреноблокаторам, особенно если лечение онкологического заболевания связано с потенциальным риском развития кардиотоксической сердечной недостаточности [106].

1.5 Удлинение интервала QT и желудочковые нарушения ритма

Ряд исследователей считают, что желудочковые аритмии (ЖА) являются потенциальным электрофизиологическим осложнением противоопухолевой терапии [68] и могут привести к серьезным нежелательным явлениям, включая внезапную сердечную смерть (ВСС). Другие источники сообщают [42, 137], что ЖА не характерны для онкологических пациентов, хотя их частота увеличивается у пациентов с распространенным раком и сопутствующими ССЗ. Можно с осторожностью резюмировать, что желудочковые аритмии встречаются реже, чем предсердные; тем не менее, вероятность серьезных осложнений, угрожающих жизни, существует [49]. Этому явлению способствуют многие факторы риска, в том числе удлинение интервала QT в результате токсического воздействия химио- и таргетной терапии, прямое повреждение кардиомиоцитов, ишемия, нарушение электролитного баланса и системное воспаление [68]. Онкологические пациенты подвержены особому риску развития аддитивных эффектов в результате одновременного приема нескольких препаратов, удлиняющих интервал QT (антибиотики, противогрибковые препараты, психиатрические препараты и противорвотные средства). Поскольку химиотерапевтические препараты необходимы и не могут быть легко заменены, следует при возможности рассмотреть альтернативные схемы лечения, не включающие удлиняющие интервал QT лекарственные вещества. Если терапевтическая альтернатива отсутствует, необходимо проведение тщательного мониторинга удлинения интервала QT [75]. В исследованиях высказываются предположения о том, что ВСС у больных с раком преимущественно связана с лекарственно индуцированным удлинением интервала QT, хотя в общей популяции недиагностированная ИБС выявляется в 80% случаев ВСС [19]. Желудочковые

аритмии могут возникать вторично по отношению к кардиотоксичности иного типа, например, в результате развития миокардита или ишемии, также ряд препаратов, например ибрутиниб, могут оказывать прямое проаритмическое действие на миокард желудочков.

Верхний 99-й перцентиль для значений QT скорректированного (QTc) в общей популяции составляет 450 мс для мужчин и 460 мс для женщин [140]. Значения $QTc \geq 480$ мс требуют более тщательного мониторинга [127, 153], удлинение $QTc > 500$ мс считается опасным, так как увеличивается риск ВСС из-за возникновения *torsades de pointes* (TdP), особой формы полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ). [166]. Изменение интервала QT > 60 мс по сравнению с исходным уровнем не должно влиять на принятие решения о проведении лечения, если QTc остается < 500 мс. У пациентов с QTc < 500 мс и активным злокачественным новообразованием риск развития злокачественной аритмии, вызванной противоопухолевыми препаратами, требует контроля, однако не превышает потенциальные преимущества лечения [111]. Для оценки QTc у онкологических пациентов рекомендуется использовать формулу Фредерика [61].

Возникающие изменения объясняются влиянием противоопухолевых препаратов на увеличение входящего и уменьшение выходящего тока ионов, что приводит к удлинению потенциала действия желудочков, особенно в период реполяризации. Влияние на процесс реполяризации осуществляется с помощью задержки активации двух подтипов каналов «выпрямления» тока ионов калия (K⁺): быстрого (IKr) и медленного (IKs). Лекарственно-индуцированное удлинение QTc преимущественно связано с блокадой IKr, однако воздействие на натриевые каналы или внутриклеточные сигнальные пути, такие как PI3K, также может приводить к замедлению реполяризации [32]. Другой возможный механизм, объясняющий возникновение ЖА, вызванной терапией рака, подразумевает существование постоянного аритмогенного субстрата, появляющегося из-за системного воспаления, вызванного онкологическим заболеванием, ранее существовавшими сопутствующими ССЗ и/или возникающими кардиотоксическими осложнениями [133].

Согласно данным исследований, препараты мышьяка, ингибитор BCR-ABL нилотиниб, ингибитор VEGF вандетаниб и ингибитор циклинзависимых киназ (ЦЗК) 4/6 являются противоопухолевыми препаратами, в наибольшей степени связанными с удлинением интервала QT [51]. К другим химиопрепаратам, потенциально способным вызывать удлинение интервала QTс, относятся оксалиплатин, паклитаксел, доцетаксел и 5-ФУ, вызывающие ишемию миокарда [67]. Существует значительный риск развития ЖА при использовании антрациклинов, но механизм их развития связан с антрациклин-индуцированной систолической дисфункцией [49]. В исследовании, проведенном М. Mazur et al. у 73,9% пациентов с антрациклин-индуцированной кардиомиопатией наблюдалась нЖТ, а у 30,4% была либо стойкая ЖТ, либо фибрилляция желудочков (ФЖ) [109]. Сходные результаты были получены М. G.Fradley et al. с частотой неустойчивой ЖТ, ЖТ или ФЖ на уровне 44,4% [76]. Антрациклины не оказывают прямого влияния на проводящую систему желудочков и риск значительного удлинения интервала QTс низкий [26].

Исследование U. Yilmaz et al., в котором оценивался сердечный ритм у пациентов, получающих 5-ФУ, показало значительное увеличение количества желудочковых экстрасистол за час до и во время химиотерапевтического лечения в течение первых 24 часов ($12,7 \pm 29,6$ против $38,1 \pm 42,1$, $p = 0,002$) [162]. Частота ЖТ при введении 5-ФУ по данным разных исследований составляет от 0,16% до 3,7% [18]. Большинство желудочковых аритмий, связанных с 5-ФУ и другими фторпиримидинами, возникает на фоне ишемии миокарда вследствие спазма коронарных сосудов. Прямая электрическая токсичность встречается редко, без признаков значительного удлинения интервала QT. Увеличение количества преждевременных желудочковых сокращений отмечается в течение первых 24 часов инфузии 5-ФУ, в дальнейшем значительное увеличение риска развития устойчивых желудочковых аритмий выявлено не было [96]. Согласно результатам исследования D. Коса et al., наиболее распространенным изменением ЭКГ, выявляемым у пациентов после лечения капецитабином было удлинение интервала с частотой (до 33%) [98]. В другом исследовании, оценивавшем

распространенность ЖА у пациентов, принимавших ибрутиниб, без сопутствующих ССЗ, заболеваемость составила 669 на 100 000 человеко-лет, что было значительно выше, по сравнению с пациентами, не принимавшими ибрутиниб (ОР 12,9, $P < 0,001$; АИР 11,9, $P < 0,001$), механизм возникновения остался неизвестным [79].

В период с 2005 по 2010 гг. проводилось проспективное исследование среди пациентов с раком легкого, толстой кишки или поджелудочной железы ($n=120$), в сравнении с группой здоровых добровольцев ($n=43$) [26]. Каждому участнику проводилась 24-часовая запись электрокардиограммы, а за больными раком проводилось длительное наблюдение (в среднем 21 месяц). ЖТ чаще встречалась у онкологических больных, по сравнению с контрольной группой (8% против 0%, $p = 0,021$). Анализ показал, что для пациентов с ЖТ на 24-часовой ЭКГ был характерен более пожилой возраст, более высокий уровень креатинина, большее количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол. Все пациенты с зарегистрированной ЖТ умерли в течение 37 мес. При многопараметрическом анализе наличие ЖТ (ОР 2,44, $P = 0,047$) и ЖЭС (ОР 1,021, $P = 0,047$) стало значимым предиктором летального исхода, независимо от других однофакторных предикторов.

Лечение при удлинении интервала QT требует коррекции факторов риска и сопутствующих заболеваний, самой терапии [131]. Также следует корригировать электролитные нарушения: уровень магния $> 2,0$ ммоль/л, калия $> 4,0$ ммоль/л. При лечении химиотерапевтическими препаратами, которые потенциально могут удлинять интервал QT, рекомендуется проводить контроль ЭКГ в 12 отведениях до начала лечения, через 14 дней и незамедлительно по клиническим показаниям у лиц из группы риска (Таблица 2).

Лечение ЖА, вызванной химиотерапией, должно проводиться в соответствии с клиническими рекомендациями [60, 166]. У пациентов с бессимптомной ЖА, купирующейся самостоятельно, прекращение противоопухолевого лечения не требуется, за исключением случаев, когда у пациента есть дополнительные СС ФР или стойкие изменения ЭКГ [58].

Появление симптомной ЖА требует снижения дозы противоопухолевого препарата или его отмены, также пациенты должны быть направлены на консультацию к кардиологу для проведения обследования и лечения (Рисунок 3).

Таблица 2. Факторы риска развития медикаментозного удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии типа «пируэт». Адаптировано по A.R. Lyon et al. [106]

Корректируемые	Некорректируемые
<ul style="list-style-type: none"> *Препараты, удлиняющие интервал QTc *Антиаритмические средства *Антибиотики *Антидепрессанты *Противогрибковые препараты *Противорвотные средства *Антигистаминные препараты *Нейролептики *Петлевые диуретики *Опиоиды (метадон) *Брадиаритмия *Дисбаланс электролитов/электролитные аномалии *Гипокалиемия ($\leq 3,5$ ммоль/л) *Гипомагниемия ($\leq 1,6$ ммоль/л) *Гипокальциемия ($\leq 8,5$ ммоль/л) *Неадекватная коррекция дозировок принимаемых препаратов 	<ul style="list-style-type: none"> *Острая ишемия миокарда *Возраст > 65 лет *Изначально выявляемое удлинение интервала QTc *Семейная история внезапной сердечной смерти (врожденный синдром удлиненного QT или генетический полиморфизм) *Женский пол *Нарушение функции почек (для препаратов, экскретируемых почками) *Заболевания печени (для препаратов, экскретируемых печенью) *Наличие в анамнезе синкоп или желудочковой тахикардии типа «пируэт» *Ранее выявленные ССЗ (ИБС, СН, гипертрофия ЛЖ)

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛЖ – левый желудочек, СН – сердечная недостаточность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, TdP - torsade de pointes, QTc – скорректированный интервал QT.

Рецидивирующая симптомная жизнеугрожающая ЖА, требует срочного вмешательства. Возможности применения антиаритмиков IA, IC и III классов ограничены из-за высокого риска межлекарственных взаимодействий и удлинения интервала QTc. Бета-адреноблокаторы и антиаритмики IB класса с меньшей вероятностью вызывают межлекарственные взаимодействия или удлинение интервала QTc. Бета-адреноблокаторы также более предпочтительны, если предстоящее противоопухолевое лечение связано с развитием кардиотоксической СН [106]. Амиодарон является препаратом выбора у пациентов со структурными заболеваниями сердца и гемодинамической

нестабильностью. Консультация кардиолога рекомендуется пациентам с аномальным исходным значением интервала QTc, получающим препараты, вызывающие удлинение интервала QT, при появлении новых СС симптомов (обморок, пресинкопальное состояние, тахикардия или удлинение интервала QTc с впервые возникшей брадикардией, АВ блокада II-III степени) и/или с установленными наследственными нарушениями ритма.

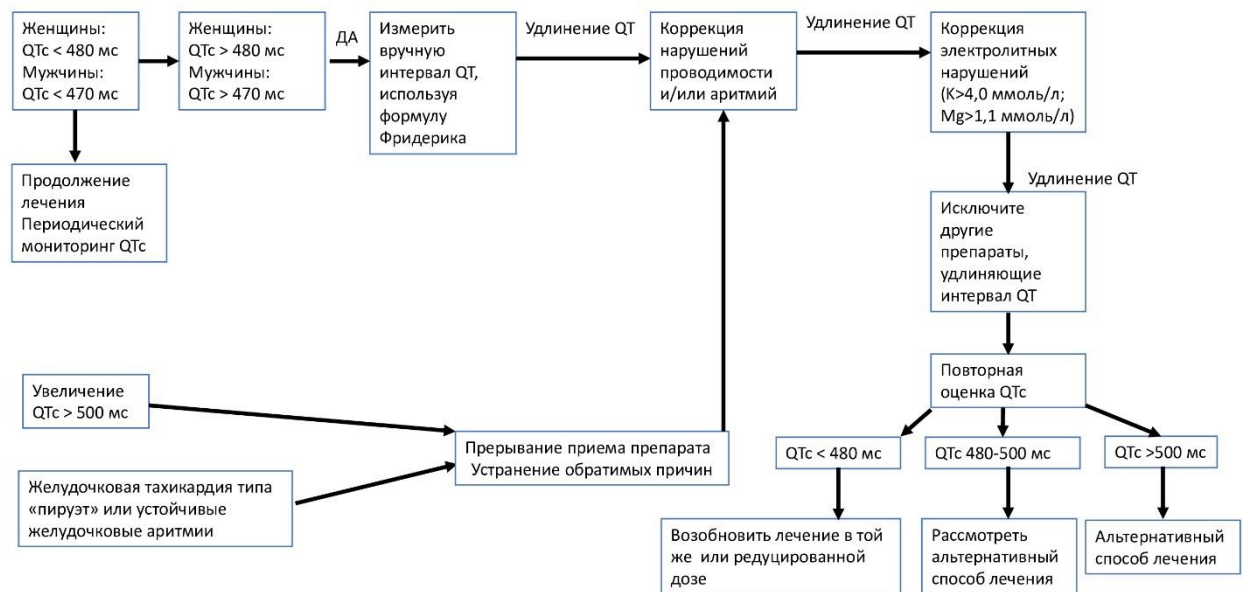


Рисунок 3. Мониторинг изменений интервала QTc до и во время лечения противоопухолевыми препаратами, удлиняющими QTc. Адаптировано по A.R. Lyon, K. Okuma [106, 119]

1.6 Брадиаритмии

Брадикардия, определяемая как частота сердечных сокращений < 60 в минуту, часто встречается независимо от онкологического статуса. В Baltimore Longitudinal Study of Aging синусовая брадикардия присутствовала примерно у 4% населения старше 40 лет [154]. Оценка истинной частоты брадикардии и нарушений атриовентрикулярной проводимости, связанных с химио- и таргетной терапией, затруднена из-за противоречивых данных. Большинство брадикардий, встречающихся у онкологических пациентов, связаны не с противоопухолевой терапией, а с сопутствующими состояниями, такими как гипотиреоз, обструктивное апноэ сна и повышенный тонус блуждающего нерва, что должно

учитываться при дифференциальной диагностике аритмии у пациента с низкой частотой сердечных сокращений [2, 100]. В некоторых случаях причиной патологической брадикардии может быть специфическое воздействие противоопухолевой терапии, но при этом тяжелые нарушения проводимости, требующие установки кардиостимулятора, возникают редко.

Впервые появление синусовой брадикардии при проведении химиотерапевтического лечения было отмечено при использовании паклитаксела [28]. Также наличие синусовой брадикардии, чаще всего бессимптомной, было обнаружено при лечении ингибиторами ALK (кризотиниб, церитиниб), которые используются в терапии НМРЛ, со средним снижением частоты сердечных сокращений на 26,1 удара в минуту [121]. В ретроспективном исследовании среди 1053 пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение, у 42% больных отмечалась синусовая брадикардия, однако только 9 пациентам потребовалась коррекция дозы/лечения.

Урежение сердечного ритма может наблюдаться также вторично у онкологических пациентов при развитии кардиотоксического миокардита на фоне АВ блокады высокой степени [92]. В серии наблюдений за 301 пациентом было отмечено, что у 12% пациентов 5-ФУ связан с симптомной и бессимптомной брадикардией [126]. Брадикардия может развиваться после лучевой терапии в результате фиброза миокарда с вовлечением проводящей системы, включая область АВ-узла, пучка Гиса и ножек пучка Гиса [94]. Брадикардия возникает в случаях межлекарственного взаимодействия при одновременном приеме недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов и химиотерапевтических препаратов, влияющих на систему CYP3A4. Точно так же иматиниб и абиратерон влияют на метаболизм CYP2D6, что может повышать концентрацию бета-адреноблокаторов, в плазме крови и приводить к появлению брадикардии [90].

Таким образом, аритмии, возникающие на фоне противоопухолевой терапии у онкологических пациентов, представляют актуальную проблему, влияющую на возможность продолжения терапии, продолжительность и качество жизни. В качестве аритмологических осложнений химио- и таргетной терапии в

литературе описаны практически все нарушения ритма и проводимости, среди которых наибольшего внимания требуют наджелудочковые тахикардии, преимущественно ФП, ЖЭС высоких градаций, удлинение QTc, АВ блокады высоких градаций. Тем не менее, сведения о негативном влиянии противоопухолевой терапии, проявляющемся в виде нарушений ритма и проводимости ограничены. Большая часть данных представлена сериями клинических случаев и ретроспективными исследованиями. Для опубликованных проспективных исследований, оценивавших состояние проводящей системы у пациентов, проходящих химиотерапевтическое лечение, характерна непродолжительность наблюдения и малый состав выборок. Наибольший массив научных данных по распространенности, диагностике, лечению и мониторингу накоплен для онкологических больных с ФП, которая является самой распространенной аритмией как в общей популяции, так и среди пациентов с раком. Сведения о факторах риска, распространенности и влиянии на прогноз наджелудочковых и желудочковых аритмий противоречивы. Одни источники утверждают, что их наличие не характерно для онкологических пациентов и не оказывает влияние на исходы. Другие авторы отмечают возможность развития нежелательных явлений вплоть до внезапной сердечной смерти.

В 2022 г. были опубликованы клинические рекомендации ESC по кардиоонкологии [106], которые обобщили имеющиеся научные данные по особенностям ведения онкологических больных с ССЗ. В этом основополагающем документе прямо указывается на необходимость проведения дополнительных исследований по определению факторов риска, частоты возникновения, особенностей клинико-функционального состояния, течения и терапии всех видов нарушений ритма и проводимости, возникающих у онкобольных. Требуют уточнения возможности применения различных диагностических методов, в т.ч. суточного мониторирования ЭКГ, эхокардиографии для раннего выявления и предотвращения развития этих проявлений кардиотоксичности. Это и послужило основанием для проведения данного исследования.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика больных

Исследование было проведено на базе кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. Отбор пациентов для включения в исследование проводился в ГБУЗ ГKB № 40 ДЗМ, ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ и многопрофильном клиническом медицинском центре НОИ Клинической медицины им. Н.А. Семашко.

Обязательными условиями включения, были:

- возраст 18-80 лет;
- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании, текст которого разработан и одобрен Межвузовским Комитетом по этике;
- наличие морфологически верифицированного онкологического заболевания, предполагающего назначение химио- и/или таргетной терапии;
- показатель функционального состояния пациента по шкале Восточной объединённой группы онкологов (ECOG) 0-3 балла;
- наличие высокого (5-6 баллов) и очень высокого (> 6 баллов) риска кардиотоксичности по шкале клиники Mayo.

Критериями невключения были:

- неконтролируемая АГ;
- тяжелое поражение печени и почек (увеличение содержания аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) > 3 верхних границ нормы, общего билирубина >2 верхних границ нормы, снижение скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1.73²);
- опухоли и метастазы центральной нервной системы;
- показатель общего состояния пациента по шкале Восточной объединённой группы онкологов (ECOG) 4 балла;

- наличие алкогольной или наркотической зависимости, психических заболеваний;
- возраст < 18 лет, > 80 лет;
- беременность.

Критериями исключения были:

- участие пациента в другом исследовании, добровольный отказ пациента от участия в исследовании;
- несоблюдение рекомендаций врача.

Всем пациентам после подписания добровольного информированного согласия проводилось комплексное клиничко-инструментальное и лабораторное исследование. Общеклиническое обследование включало в себя сбор жалоб и анамнеза с оценкой длительности течения и терапии АГ, ИБС, ХСН, нарушений ритма сердца (НРС) и других сопутствующих заболеваний, антропометрические измерения (рост, вес, расчет индекса массы тела по формуле Кетле), физикальное исследование, офисное измерение АД, оценку риска кардиотоксичности по шкале клиники Mayo (Таблица 3), оценку риска кардиотоксичности по шкале Ассоциации сердечной недостаточности и Международного общества кардиоонкологии (Таблица 4), оценку общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG, Таблица 5). Всем пациентам проводилась электрокардиография в 12-ти отведениях (ЭКГ), 12-ти канальное суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ) в покое, с оценкой глобальной продольной деформации желудочков и левого предсердия в 2D и 3D режимах с помощью технологии Speckle Tracking.

Всем пациентам был выполнен общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, общего белка, креатинина, мочевины, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы. У части пациентов (n=68) выполнялось определение уровня маркеров повреждения миокарда (кардиоспецифичный тропонин I, N-терминальный фрагмент натрийуретического

пептида В-типа (NT-proBNP), растворимый супрессор туморогенности 2 (sST 2), миелопероксидаза).

Таблица 3. Оценка риска кардиотоксичности по шкале клиники Mayo

Риск, связанный с химиопрепаратом	с	Риск, связанный с пациентом
Высокий риск – 4 балла	Антрациклины, циклофосфамид, ифосфамид, клофарабин, герцептин, трастузумаб	Каждый из перечисленных факторов – 1 балл: <ul style="list-style-type: none"> • Кардиомегалия или ХСН; • ИБС / эквивалент (заболевание периферических артерий); • АГ; • СД; • Предшествующее лечение антрациклинами; • Предшествующая или сочетанная лучевая терапия на область грудной клетки; • Возраст < 15 или > 65 лет; • Женский пол.
Промежуточный риск – 2 балла	Доцетаксел, пертузумаб, сунитиниб, сорафениб	
Низкий риск – 1 балл	Бевацизумаб, дазатиниб, иматиниб, лапатинию	
Отсутствие риска – 0 баллов	Этопосид, ритуксимаб, талидомид	
Общий уровень расчетного риска кардиотоксичности определяется по сумме баллов, соответствующих каждому фактору риска: >6 – очень высокий, 5-6 – высокий, 3-4 – промежуточный, 1-2 – низкий, 0 – очень низкий.		

Таблица 4. Оценка риска кардиотоксичности по шкале Ассоциации сердечной недостаточности и Международного общества кардиоонкологии

Базовые факторы риска кардиотоксичности	Антрациклины	HER-2-таргетная терапия	Ингибиторы VEGF	BCR-ABL ингибиторы	Терапия множественной миеломы	RAF и MEK ингибиторы
Сердечно-сосудистые заболевания						
Сердечная недостаточность/ кардиомиопатия/кардиотоксичность	ОВ	ОВ	ОВ	В	ОВ	ОВ
Тяжелое поражение клапанов сердца	В	В	-	-	-	В
Инфаркт миокарда/ЧКВ/АКШ	В	В	ОВ	-	-	В
Стабильная стенокардия	В	В	ОВ	-	-	В
Заболевание периферических артерий	-	-	ОВ	ОВ	ОВ	-
0,9>ЛПНП>1,3	-	-	-	В	-	-
Легочная гипертензия	-	-	-	В	-	-
Артериальный тромбоз и терапия ингибиторами тирозинкиназы	-	-	-	ОВ	-	-
Тромбоз глубоких вен н/к или ТЭЛА	-	-	В	М2	ОВ	-
Аритмии	-	М2	М2	М2	М2	М1
QTc \geq 480 ms	-	-	В	В	-	-
450 \leq QTc <480 ms(муж, 460 \leq QTc <480 ms (жен)	-	-	М2	М2	-	-
Предшествующая кардиотоксичность ингибиторов протеасом	-	-	-	-	ОВ	-
Предшествующая кардиотоксичность иммуномодуляторов	-	-	-	-	В	-
Визуализация сердца						

Базовые факторы риска кардиотоксичности	Антрациклины	HER-2-таргетная терапия	Ингибиторы VEGF	BCR-ABL ингибиторы	Терапия множественной миеломы	RAF и MEK ингибиторы
ФВ ЛЖ < 50%	B	B	B	B	B	B
ФВ ЛЖ 50-54%	M2	M2	M2	-	M2	M2
Гипертрофия ЛЖ	-	-	-	-	M1	-
Амилоидоз сердца	-	-	-	-	OB	-
Биомаркеры						
Исходное повышение сТn	M1	M2	M1	-	M2	M2
Исходное повышение натрийуретических пептидов	M1	M2	M1	-	B	M2
Возраст и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний						
Возраст ≥ 80 лет	B	B	-	-	-	M1
Возраст 65-79 лет	M2	M2	-	-	-	M1
Возраст ≥ 75 лет	-	-	B	B	B	M1
Возраст 65-74 лет	-	-	M1	M2	M1	M1
Возраст ≥ 60 лет	-	-	-	M1	-	-
10-летний риск ССЗ >20%	-	-	-	B	-	-
Артериальная гипертензия	M1	M1	B	M2	M1	M2
ХБП	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Протеинурия	-	-	M1	-	-	-
Сахарный диабет	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Гиперлипидемия	-	-	M1	M1	M1	-
Семейный анамнез тромбофилии	-	-	-	M1	M1	-
Текущая терапия онкологического заболевания						

Базовые факторы риска кардиотоксичности	Антрациклины	HER-2-таргетная терапия	Ингибиторы VEGF	BCR-ABL ингибиторы	Терапия множественной миеломы	RAF и MEK ингибиторы
Дексаметазон > 160 мг/месяц	-	-	-		M1	-
Химиотерапия антрациклинами перед HER-2 таргетной терапией	-	M1	-	-	-	-
Предшествующее лечение онкологического заболевания						
Антрациклины	B	M2	B	-	B	B
Трастузумаб	-	OB	-	-	-	-
Лучевая терапия на область грудной клетки	B	M2	M1	-	M1	M2
Не антрациклиновая химиотерапия	M1	-	-	-	-	-
Образ жизни						
Курение (в настоящий момент или ранее)	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Ожирение (ИМТ> 30 кг/м ²)	M1	M1	M1	M1	M1	M1

Таблица 5. Оценка общего состояния онкологических пациентов по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG)

Баллы	Характеристика
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно в вертикальном положении
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть

Всем пациентам назначалась терапия с учетом сопутствующих заболеваний (АГ, ИБС, ХСН, НРС) согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям.

Длительность периода наблюдения составила 24 месяца, при этом было проведено 7 визитов (визит включения, далее визиты через 1, 3, 6, 9, 12 и 24 месяца). Визит 24 мес. проводился в виде телефонного опроса, без инструментально-лабораторных исследований (Таблица 6).

Таблица 6. Периодичность и объем инструментальных исследований, выполняемых во время проведения визитов участникам исследования

Методы	Включение	1 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес. Финальный	(24 мес.) Телефонный
ЭКГ	+	+	+	+	+	+	-
ЭхоКГ в покое	+	+	+	+	+	+	-
Speckle tracking	+	+	+	+	+	+	-
Холтеровское мониторирование ЭКГ	+	+	+	+	+	+	-

Всего в исследование был включен 101 онкологический пациент, среди которых 24 мужчины (23,8%) и 77 женщин (76,2%). Средний возраст пациентов составил $62,3 \pm 9,9$ лет. Среди всех участников исследования по шкале риска кардиотоксичности клиники Mayo 50 (49,5%) относились к группе очень высокого риска, 51 (50,5%) к группе высокого риска. Риск кардиотоксичности по шкале АСН-МОК у 23 пациентов (22,8%) был низким, у 23 (22,8%) умеренным, у 35 (34,7%) высоким, у 20 (19,8%) очень высоким. Результаты оценки общего состояния больных по шкале ECOG при включении в исследование распределились следующим образом: ECOG-0 – 2 (2,0%), ECOG-1 – 66 (65,3), ECOG-2 - 33 (32,7%).

Комбинированную химиотерапию получали 98 пациентов (97,0%), монотерапию – 3 пациента (3,0%), количество пациентов, которым были назначены отдельные группы химиопрепаратов, указаны в таблице 7:

Таблица 7. Химиотерапевтическое лечение, назначенное участникам исследования

Группа химиопрепаратов	Количество пациентов	Процент от общего количества пациентов (%)
Антрациклины	26	25,7
Алкилирующие агенты	89	88,1
Антиметаболиты	35	34,7
Таксаны	66	65,3
Таргетные препараты	40	39,6

АГ была выявлена у 87 участников исследования (86,1%). АГ 1-ой степени была диагностирована у 21 (22,8%) пациента, 2-ой степени – у 40 (42,6%) пациентов, 3-ей степени – у 20 (20,8%) пациентов.

ИБС отмечалась в анамнезе у 38 (37,6%) участников исследования. По степени выраженности стабильной стенокардии пациенты распределились следующим образом: 2 ФК - 34 (35,6%), 3 ФК -2 (2,0%).

У 5 (5%) в анамнезе был диагностирован инфаркт миокарда.

ХСН была выявлена у 24 (24,8%) больных. Степень выраженности заболевания по NYHA среди участников исследования оказалась следующей: ФК I - 1 пациента (1%), ФК II – 22 пациента (20,8%), ФК III – 2 пациента (2%).

Сахарный диабет был диагностирован у 28 (27,7%) больных, ожирение - у 26 (25,7%). У 15 (14,9%) пациентов выявлено ожирение 1-й степени, у 10 (9,9%) – 2-й степени, у 1 (1%) пациента – 3-й степени.

При общеклиническом исследовании 50 (49,5%) пациентов предъявляли жалобы на сердцебиение при физической нагрузке, 15 (14,9%) ощущали сердцебиение в состоянии покоя, 61 (60,4%) больных отмечали наличие одышки при физической нагрузке, 5 (5,0%) – в покое, 39 (38,6%) участников исследования чувствовали перебои в работе сердца.

Онкологические пациенты при наличии АГ получали различную комбинированную гипотензивную терапию, в состав которой входили препараты следующих групп: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина. При наличии нарушений ритма и проводимости онкобольным назначались антиаритмические препараты II (бета-адреноблокаторы), III (блокаторы калиевых каналов), IV (блокаторы кальциевых каналов) классов.

Общая длительность наблюдения составила 24 месяца. За время наблюдения среди пациентов было зафиксировано 31 (30,7%) летальных исходов, связанных как с прогрессированием онкологического заболевания, так и развившимися кардиотоксическими осложнениями, 14 (13,9%) участников исследования прошли не все этапы наблюдения из-за прогрессирования опухолевого процесса.

2.2 Методы обследования

2.2.1. Антропометрические параметры

Измерение роста пациентов проводилось однократно, с использованием ростомера, в положении стоя. Вес измерялся на каждом очном визите при помощи электронных весов. ИМТ рассчитывали у каждого участника исследования по индексу массы тела по формуле Кетле ($\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / [\text{рост (м)}]^2$). В зависимости от полученных значений ИМТ пациенты были разделены на 6 групп:

- нормальная масса тела (18,5-24,9 кг/м²);
- избыточная масса тела (25,0-29,9 кг/м²);
- ожирение I степени (30,0 – 34,9 кг/м²);
- ожирение II степени (35,0 – 39,9 кг/м²);
- ожирение III степени (более 40,0 кг/м²).

2.2.2. Офисное измерение АД.

Проводилось всем пациентам на всех этапах исследования, подразумевавших очное посещение центра, в положении сидя после 5-ти минутного отдыха с помощью механического тонометра AND UA 200. За 1,5-2 часа до измерения больным было рекомендовано избегать курения, исключить употребление алкоголя, кофе, других тонизирующих напитков, за 1 час - исключить прием пищи. Во время первого визита АД измерялось на обеих руках. При выявлении устойчивой значительной асимметрии (> 10 мм рт. ст.), все последующие измерения проводились на руке с более высокими цифрами АД. Проводилось 3 последовательных измерения АД с интервалом не менее 2-х минут, где первое измерение из анализа исключалось и определялось среднее значение между 2-м и 3-м измерениями. Нормальным считалось давление < 140/90 мм рт. ст.

2.2.3. Электрокардиография в 12-ти отведениях

Регистрация ЭКГ проводилась у всех участников исследования на аппарате ЭКГ GEMac 600 (США) для исключения признаков ишемии миокарда, определения ЭКГ-признаков гипертрофии миокарда, первичной диагностики нарушений ритма и проводимости. Запись ЭКГ проводилась в 12 стандартных отведениях, со скоростью движения ленты 25 мм/с, в положении больного лежа на спине. Изучались следующие параметры ЭКГ: ритм сердца, ЧСС, электрическая ось сердца (ЭОС), продолжительность интервала PQ, продолжительность комплекса QRS, скорректированный интервал QT по формуле Базетта ($QTc = \text{измеренный QT (с)} / \sqrt{\text{интервал RR (с)}}$). Также оценивались общепризнанные электрокардиографические количественные признаки гипертрофии ЛЖ по следующим формулам:

- Критерий Соколова-Лайона: $SV1 + RV5 (>35 \text{ мм})$;
- Корнельский индекс: $RaVL (>11 \text{ мм})$; $RaVL + SV3 (> 28 \text{ мм у мужчин и } > 20 \text{ мм у женщин})$;
- Корнельское произведение: $(Sv3 + RaVL) \times QRS (2440 \text{ мм} \times \text{мс})$.

2.2.4. 12-ти канальное суточное мониторирование электрокардиограммы

12-ти канальное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводилось с использованием приборов HE12N производства ЗАО «МЕДИТЕК» (Россия) в течение 24 часов. У всех пациентов проводился анализ, включавший определение частоты сердечного ритма, наличия желудочковой и наджелудочковой эктопической активности, пауз, изменений сегмента ST, продолжительности интервала QTc, вариабельности и турбулентности ритма сердца. Полученные записи анализировались с помощью программного обеспечения производителя «Astrocard Holtersystem».

Перед началом исследования всем пациентам проводился инструктаж по заполнению дневника, в котором требовалось указывать основные события за сутки (время активностей, время отхода ко сну, время пробуждения, качество сна, время приема пищи и лекарств, фиксация появившихся симптомов).

Для проведения суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру на кожу пациента накладывалось 10 одноразовых электродов.

При проведении Холтеровского мониторирования ЭКГ анализировались следующие параметры:

1. Средняя суточная, дневная и ночная ЧСС;
2. Циркадный индекс (ЦИ). Циркадный индекс рассчитывался как отношение средней дневной к средней ночной ЧСС;
3. Наджелудочковая эктопическая активность. За наличие наджелудочковой эктопической активности принималось количество зарегистрированных НЖЭС > 1000 в течение суток. Также определялось количество НЖЭС в дневные и ночные часы, процент НЖЭС от общего числа сердечных сокращений, количество парных экстрасистол и пробежек НЖТ в течение суток, днем и ночью. Отдельно определялось наличие эпизодов ФП, их количество и продолжительность;
4. Желудочковая эктопическая активность. За наличие желудочковой эктопической активности принималось количество зарегистрированных ЖЭС > 500 в течение суток или выявление хотя бы одного эпизода ЖТ. Также определялось количество ЖЭС в дневные и ночные часы, процент ЖЭС от общего числа сердечных сокращений, количество парных экстрасистол и количество пробежек ЖТ в течение суток, днем и ночью;
5. Изменения комплекса QRS. Определялась продолжительность комплекса QRS и наличие нарушений внутрижелудочковой проводимости. Нарушение внутрижелудочковой проводимости обозначалось как увеличение продолжительность комплекса QRS > 100 мс;

6. Изменения сегмента ST. Анализировалось смещение сегмента ST относительно уровня изолинии для обнаружения признаков ишемии миокарда. За депрессию принималось горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента $ST \geq 0,1$ мВ в точке, отстоящей на 80 мсек от точки J и длящееся ≥ 1 минуты.

7. Изменения интервала QTc. Проводилась автоматическая оценка интервала QT по вершине и по окончанию зубца T с определением среднесуточного скорректированного интервала QT (QTc) с проведением предварительного просмотра и коррекции результатов измерений при необходимости.

8. Математически анализировали один и тот же феномен — синусовую аритмию - и включая SDANN — стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов R-R всех 5-минутных периодов за время наблюдения, индекс SDNNi — среднее значение всех стандартных отклонений нормальных интервалов R-R для 5-минутных сегментов записи за все время наблюдения, rMSSD — среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов R-R, LF/HF — отношение низкочастотного компонента спектра (low frequency — LF, волны 0,04–0,15 Гц) к высокочастотному (high frequency — HF, волны от 0,15 до 0,40 Гц);

9. Турбулентность ритма сердца (TRC). Оценивались краткосрочные колебания ЧСС после появления ЖЭС, развивающиеся в ответ на возникающую тахикардию. Для анализа TRC применялось два независимых параметра. TO — турбулентность “onset” — показатель, отражающий период тахикардии, вычисляется, как отношение разницы 2-х последующих за экстрасистолой RR интервалов и 2-х предшествующих экстрасистоле RR интервалов, выраженное в процентах,

$$\frac{(C + D) - (A + B)}{(A + B)} \times 100\%$$

где А и В - 2 интервала RR, предшествующие желудочковой экстрасистоле, а С и D - первые два интервала RR после постэкстрасистолической паузы.

TS - турбулентность “slope” - показатель, описывающий период брадикардии, вычислялся, как максимальное позитивное значение наклона линии линейной регрессии, рассчитанное между значениями интервала RR (мсек) и последовательным номером интервала RR, в любых 5 циклах из 20 интервалов RR, следующих за желудочковой экстрасистолой (единица измерения — мсек/RR).

Нормативные значения TPC составляют для ТО от $-2,7\%$ до $-2,3\%$, а для TS от 11,0 до 19,2 мсек /RR.

2.2.5. Эхокардиография.

Стандартная ЭхоКГ проводилась на аппарате экспертного класса VIVID E95 фирмы «General Electric» (США) в М-, В- и доплеровских режимах в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии (АОЭ) 2019 г. и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (ЕАССВ) 2016 г., согласованным мнением экспертов ЕАССВ 2022 г. Исследование проводилось из стандартных позиций в положении пациента на левом боку с синхронной записью ЭКГ.

Линейные показатели оценивались по изображениям, полученным в В- и М-режимах в парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ. Анализировались такие параметры, как: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ, конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, продольный размер ЛП в конце систолы желудочков. Измерения проводились в нескольких сердечных циклах с последующим усреднением.

Определялась масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) с индексацией на площадь поверхности тела (иММЛЖ). ММЛЖ рассчитывалась с использованием рекомендованной ASE формулы для оценки массы ЛЖ:

$ММЛЖ = 0,8 * (1,04 * [1,04 * (КДР + ТЗСд + ТМЖПд)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$
грамм.

Также рассчитывался показатель относительной толщины стенок по формуле:

$$ИОТ = (ТМЖП + ТЗСЛЖ)/КДРЛЖ.$$

$ИОТ \leq 0,42$ оценивался как нормальный.

Тип геометрии ЛЖ определялся с учетом значений иММЛЖ и ИОТ участников исследования (Рисунок 4):

1. Нормальная геометрия (значения иММЛЖ и ИОТ нормальные)
2. Концентрическое ремоделирование (иММЛЖ в пределах нормальных значений и $ИОТ > 0,42$)
3. Концентрическая гипертрофия (повышенные значения иММЛЖ и $ИОТ > 0,42$)
4. Эксцентрическая гипертрофия (повышенные значения иММЛЖ и $ИОТ \leq 0,42$).



Рисунок 4 Типы геометрии левого желудочка

Для оценки объемов ЛЖ и его сократительной способности применялся биплановый метод дисков (модифицированный метод Симпсона) в В-режиме из апикальной четырехкамерной и двухкамерной позиции в конце диастолы и в конце систолы. Оценивались такие показатели, как:

1. конечный диастолический объем (КДО, мл);

2. конечный систолический объем (КСО, мл);
3. ударный объем (УО, мл);;

$$\text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО}$$

4. ФВ, (%) – соотношение УО и КДО.

$$\text{ФВ} = \frac{\text{КДО} - \text{КСО}}{\text{КДО}}$$

Также по биплановому методу дисков рассчитывались объем ЛП, площадь и объем ПП. Индексированный объем ЛП (иЛП) и ПП (иПП) определялся как отношение объема ЛП / ПП к ППТ.

Оценка диастолической функции (ДФ) ЛЖ проводилась из апикальной четырехкамерной позиции с использованием импульсно-волновой доплерографии для трансмитрального потока. Контрольный объем при РW (импульсно-волновая доплерография) располагался на кончиках створок МК, анализировались:

1. пик E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ;
2. пик A – максимальная скорость наполнения систолы левого предсердия;
3. соотношение пиков E/A;

В апикальной пятикамерной позиции с использованием постоянно-волновой доплерографии (CW) оценивалось время изоволюмического расслабления (ВИВР) ЛЖ – интервал между щелчком закрытия створок аортального/пульмонального клапана и началом пика E трансмитрального потока. Контрольный объем при проведении CW был расположен в выносящем тракте ЛЖ между аортальным и митральным клапаном.

В режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии (TDI) оценивались:

1. максимальная скорость движения септальной части фиброзного кольца митрального клапана (e' септ);
2. максимальная скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана (e' лат);

3. среднее отношение E/e' ,

В качестве нормы принимались значения e' септ >7 см/с, e' лат. > 10 см/с.

Диастолической дисфункцией (ДД) на основании критериев, предложенных АОЭ и ЕАССВ считалось:

1. отношение $E/e'_{cp} > 14$;
2. $e'_{септ} < 7$ см/с, $e'_{лат} < 10$ см/с;
3. $V_{max} TP > 2,8$ м/с;
4. иЛП > 34 мл/м².

Наличие ДД считалось доказанным при выявлении более, чем половины данных критериев. Нарушение ДФ, связанное с замедлением релаксации (1 степень), определяли при снижении соотношения $E/A < 0,8$ в сочетании со скоростью пика $E \leq 50$ см/с. Если при импульсно-волновом доплеровском исследовании определялось $E/A < 0,8$ и $E \leq 50$ см/с или $E/A > 0,8 < 2$, то проводился повторный анализ отношения E/e'_{cp} , $V_{max} TP$ и индексированного объема ЛП. При наличии значений одного из критериев, превышающих обозначенную норму, также диагностировалась нарушение ДФ 1 степени. Для определения ДД 2 степени (псевдонормализации), характеризующейся повышенным давлением наполнения ЛЖ, считалось достаточным выявление двух или трех положительных критериев. Рестриктивный тип наполнения ЛЖ (3 степень) определялся при соотношении $E/A > 2$ без оценки дополнительных критериев.

При наличии недостаточности трикуспидального клапана оценивалась максимальная скорость трикуспидальной регургитации с помощью CW и рассчитывалось систолическое давление в легочной артерии (мм рт. ст.).

Вышеописанные режимы сканирования также были использованы для оценки ДФ ПЖ. В апикальной четырехкамерной позиции с использованием PW оценивались основные параметры транстрикуспидального кровотока: пик E, пик A, отношение E/A , DT. В режиме TDI измерялась скорость движения фиброзного кольца ТК (e').

2.2.6. Speckle-tracking эхокардиография

Глобальная продольная деформация желудочков и ЛП в 2D режиме определялись у всех пациентов с применением технологии Speckle Tracking ЭхоКГ при помощи программного обеспечения EchoPAC.

Для определения глобальной продольной деформации ЛЖ при стабильной ЭКГ записывались 3 последовательных сердечных цикла в апикальной позиции по длинной оси левого желудочка, в апикальной четырехкамерной позиции и в апикальной двухкамерной позиции. При выборе изображений для полуавтоматического анализа оптимальная частота кадров составляла от 40 до 90 в секунду. После указания границ «эндокард-кровь» в каждой из трех позиций программное обеспечение в автоматическом режиме генерировало топографическое изображение 17 анализируемых сегментов ЛЖ («бычий глаз») с одновременным построением кривых и графиков изменения продольной деформации всего ЛЖ и каждого сегмента по отдельности на протяжении сердечного цикла. Нормальные значения глобальной продольной деформации ЛЖ были определены как $\leq -18\%$.

Для проведения расчета глобальной продольной деформации ПЖ сохранялись 3 последовательных сердечных цикла в модифицированной апикальной четырехкамерной позиции с фокусом на ПЖ при условии сохранения стабильной ЭКГ. После расстановки реперных точек, локализующихся на основании свободной стенки ПЖ, на основании правожелудочковой части МЖП и верхушке ПЖ программное обеспечение в автоматическом режиме выстраивало кривые и графики изменения продольной деформации на протяжении сердечного цикла как суммарно всего ПЖ, так и каждого сегмента по отдельности. Нормальные значения глобальной продольной деформации ПЖ были обозначены, как $\leq -23\%$.

Для вычисления глобальной продольной деформации ЛП записывались 3 последовательных сердечных цикла в модифицированной апикальной четырехкамерной позиции с фокусом на ЛП и в модифицированной апикальной

двухкамерной позиции с фокусом на ЛП. Реперные точки, необходимые для проведения анализа, располагались на латеральной поверхности фиброзного кольца МК, на медиальной поверхности фиброзного кольца МК и на основании ЛП. Регистрация данных проводилась от начала комплекса QRS с определением деформации в фазах резервуара, протекания и сокращения в 12 сегментах ЛП (6 из четырехкамерной позиции, 6 из двухкамерной позиции). Нормальные значения глобальной продольной деформации ЛП были взяты, как $\geq 26,1\%$ для фазы резервуара, $\leq 12\%$ для фазы протекания и $\leq 7,7\%$ для фазы сокращения.

2.2.7. Глобальная продольная деформация ЛЖ в 3D режиме

Определение глобальной продольной деформации проводилось у всех пациентов при помощи программного обеспечения EchoPAC.

Для определения глобальной продольной деформации ЛЖ выводилось изображение в апикальной четырехкамерной позиции с фокусом на ЛЖ и активизировался 3D режим, подраздел «Large», предназначенный для анализа ЛЖ, функция «Multi-Slice». При стабильной ЭКГ записывались 3 последовательных сердечных цикла. Далее применялся инструмент «Auto LVQ», с помощью которого в полуавтоматическом режиме необходимо было задать границы распознавания конечно-диастолического и конечно-систолического контуров. После коррекции в ручном режиме контуров эндокарда и эпикарда программное обеспечение в автоматическом режиме генерировало топографическое изображение 17 анализируемых сегментов ЛЖ («бычий глаз») с одновременным построением кривых и графиков изменения продольной деформации всего ЛЖ и каждого сегмента по отдельности на протяжении сердечного цикла.

2.2.8. Определение уровня маркеров повреждения миокарда

Взятие проб венозной крови у пациентов осуществлялась при их включении в исследование, через 6 и 12 месяце, в процессе плановых визитов с помощью вакуумных пробирок Vacuette с ЭДТА-К2 объемом 2 мл. Далее проводилось центрифугирование полученных образцов на приборе Eppendorf Centrifuge 5702 RN в течение 10 минут с центробежным ускорением 1800 g. После проведения центрифугирования полученная плазма с помощью пипетки Пастера ApexLab объемом 3 мл. перемещалась в микропробирки Eppendorf Safe-Lock Tubes объемом 0,5 мл и замораживалась для хранения при температуре -25^oC. После окончания набора микропробирки с замороженной плазмой были отправлены для определения уровня маркеров повреждения, фиброза и воспаления миокарда в лабораторию научно-диагностических исследования ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ для проведения иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов для определения кардиоспецифичного тропонина I (TnI, Biomerica, США), N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, Biomedica, Германия), растворимого супрессора туморогенности 2 (sST 2, Critical diadnostics, США), миелопероксидазы (МПО, Hycult Biotech, США).

2.2.9. Статистический анализ

Статистическая обработка материалов проводилась с помощью лицензионного пакета программ «Stastica 12» (Statsoft, США). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот (n, %), для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, указывалось среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). При неправильном распределении количественного признака рассчитывалась медиана, верхний и нижний квартиль (M_e [25%; 75%]). Для сравнения количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовались параметрические методы, в остальных случаях – непараметрические. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Сопоставимость сформированных групп по количественным показателям оценивали с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни, по качественным показателям — с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Выживаемость участников исследования определялась с использованием логарифмического рангового теста и метода множительных оценок Каплана-Майера. Полученные данные отображались в виде доли пациентов, не достигших конечной точки, и стандартной ошибки ($M \pm m$). Для определения предикторов выполнялся ROC-анализ, в рамках которого вычислялись уравнения логистической регрессии, строились ROC-кривые с расчетом AUC с 95% доверительным интервалом, точек отсечения с чувствительностью и специфичностью, показателя вероятности нулевой гипотезы p . Для выявления факторов, влияющих на выживаемость больных, получающих химио- и таргетную терапию, использовалась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Межвузовским Этическим Комитетом.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО_ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В ИССЛЕДОВАНИЕ

3.1 Клинико-anamнестические данные пациентов

В исследование был включен 101 онкологический пациент в возрасте от 25 до 80 лет. Для оценки влияния химио- и таргетной терапии на развитие сложных нарушений ритма и проводимости все участники исследования были разделены на 2 группы. В основную группу были включены 49 пациентов с аритмиями, диагностированными ретро- и проспективно на фоне противоопухолевой терапии у 35 и 14 участников соответственно. Ретроспективные больные набирались из числа пациентов, направленных врачами-онкологами для дообследования, с подозрением на появление аритмий в процессе лечения онкологического заболевания, без нарушений ритма и проводимости в анамнезе. В случае выявления аритмий по данным стандартного или суточного ЭКГ больной включался в ретроспективную подгруппу. Участники исследования из проспективной подгруппы начали наблюдение перед проведением первого курса противоопухолевого лечения, при дальнейшем наблюдении у них выявлялись различные нарушения ритма и проводимости. Во 2-ю группу (контрольную) включено 52 пациента без нарушений ритма.

Общая характеристика участников исследования представлена в таблице 8. Анализ анамнестических данных показал, что в группе онкобольных с аритмиями мужчин было достоверно больше, чем в контрольной группе. Средний возраст этих пациентов был значимо выше, чем у онкологических больных без аритмий. Нарушения ритма и проводимости чаще выявлялись у пациентов с раком кишечника или легкого, тогда как в контрольной группе преобладали больные с раком молочной железы. Всем пациентам была назначена полихимиотерапия, включающая такие классы лекарственных средств, как антрациклины, алкилирующие агенты, антиметаболиты, таксаны, таргетные препараты.

Пациенты с нарушениями ритма и проводимости достоверно чаще, чем больные контрольной группы, получали антимаболизиты (5-ФУ, гемцитабин), что может свидетельствовать о более выраженном проаритмогенном эффекте этих препаратов.

У всех включенных пациентов определялся высокий и очень высокий риск кардиотоксичности по шкале клиники Mayo [34].

Таблица 8. Клинико-anamнестические данные и факторы риска у больных при включении в исследование

Показатели		Основная группа (n=49)	Контрольная группа (n=52)
Пол (%)	М	15 (30,6%)*	9 (17,3%)
	Ж	34 (69,4%)	43 (82,7%)
Возраст (годы) M±SD		66,1±8,7*	58,7±9,7
Тип онкологического заболевания	Рак молочной железы	16 (32,7%)*	31 (59,6%)
	Колоректальный рак	14 (28,6%) *	9 (17,3%)
	Рак легкого	7 (14,3%)*	3 (5,8%)
	Рак желудка	2 (4,1%)	3 (5,8%)
Химиотерапевтическое лечение	Антрациклины	11 (22,4%)	15 (28,8%)
	Алкилирующие агенты	40 (81,6%)	49 (94,2%)
	Антимаболизиты	20 (40,8%)*	15 (28,8%)
	Таксаны	30 (61,2%)	36 (69,2%)
	Таргетные препараты	20 (40,8%)	20 (38,5%)
Группа риска кардиотоксичности по шкале клиники Mayo (%)	ОВ риск	33 (67,3%)*	17 (32,7%)
	В риск	16 (32,7%)*	35 (67,3%)
Группа риска кардиотоксичности по шкале АСН-МОК (%)	ОВ риск	21 (42,9%)*	13 (25,0%)
	В риск	15 (30,6%)	20 (38,5%)
	У риск	4 (8,1%)	7 (13,5%)
	Н риск	11 (22,4%)	12 (23,0%)
АГ (%)	1 степень	11 (22,4%)	12 (23,1%)
	2 степень	23 (46,9%)	20 (38,5%)
	3 степень	12 (24,5%)	9 (17,3%)
ИБС: стабильная стенокардия (%)	2 ФК	20 (40,8%)	16 (30,8%)
	3 ФК	2 (4,1%)	0
ХСН (%)	2 ФК	21 (42,9%)	17 (32,7%)
	3 ФК	2 (4,1%)*	0

Показатели		Основная группа (n=49)	Контрольная группа (n=52)
СД (%)		16 (32,7%)	12 (23,1%)
Дислипидемия		28 (57,1%)*	18 (34,6%)
Ожирение (%)		14 (28,6%)	12 (23,1%)
ХБП		5 (10,2%)	4 (8%)
Заболевания периферических артерий		4 (8,2%)	2 (3,8%)
Показатели общего состояния пациента по шкале ECOG	ECOG 0	2 (4,1%)	2 (3,6%)
	ECOG 1	23 (46,9%)*	43 (82,7%)
	ECOG 2	24 (49%)*	9 (17,3%)
Сердцебиение	При физической нагрузке	31(63,3%)*	19 (36,5%)
	В покое	9 (18,4%)	6 (11,5%)
Одышка	При физической нагрузке	38 (77,6%)*	23 (44,2%)
	В покое	3 (6,1%)	2 (3,8%)
Перебои в работе сердца		29 (59,2%)*	10 (19,2%)

* - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

АГ – артериальная гипертензия, АСН-МОК – ассоциация сердечной недостаточности-международное общество кардиоонкологов, В – высокий риск, Ж – женский пол, ИБС – ишемическая болезнь сердца, М – мужской пол, Н – низкий риск, ОВ – очень высокий риск, ОИМ – острый инфаркт миокарда, У – умеренный риск, ФК – функциональный класс, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ECOG – шкала Восточной группы онкологов.

Однако, онкологические пациенты с нарушениями ритма и проводимости достоверно чаще имели очень высокий риск развития кардиотоксических осложнений противоопухолевой терапии, тогда как в контрольной группе преобладали больные с высоким риском. Аналогичные данные были получены при использовании шкалы оценки риска кардиотоксичности, разработанной АСН-МОК. Несмотря на более жесткие критерии, определяющие пациентов очень высокого риска кардиотоксичности, в основной группе преобладала именно эта категория онкологических больных.

По данным оценки клинико-функционального состояния среди пациентов с нарушениями ритма и проводимости преобладали онкобольные, не способные к активной трудовой деятельности (ECOG-2), в то время как пациенты с незначительными физическими ограничениями чаще выявлялись в контрольной

группе. Ограничение физической активности сопровождалось более выраженными жалобами пациентов основной группы на одышку и сердцебиение при физической нагрузке.

Таким образом, можно отметить, что нарушения ритма и проводимости чаще развиваются у онкологических пациентов мужского пола, старшего возраста, у больных колоректальным раком и раком легкого, получавших полихимиотерапию. Достоверно чаще аритмии развивались на фоне приема антимиетаболитов, что может свидетельствовать о более выраженном проаритмогенном эффекте этой группы препаратов. В основной группе значимо чаще определялся более высокий риск развития кардиотоксичности, одним из проявлений которой может быть аритмия. Исходная оценка клинико-функционального состояния выявила более выраженное ограничение физической активности по шкале ECOG у онкологических пациентов с нарушениями ритма и проводимости, чем в контрольной группе, что может быть связано с влиянием самого онкологического заболевания или противоопухолевой терапии.

3.2 Структурно-функциональное состояние сердца по данным эхокардиографии у онкологических пациентов с аритмиями и без при включении в исследование

Всем пациентам при включении в исследование проводилась трансторакальная ЭхоКГ. Стандартное исследование было дополнено импульсно-волновой и тканевой доплерографией, анализом глобальной продольной деформации левых отделов сердца и правого желудочка. В таблице 9 представлены линейные размеры и объемные показатели камер сердца у включенных больных.

Оценка линейных размеров ЛЖ показала, что в основной группе толщина МЖП и ЗСЛЖ превышала аналогичные показатели контрольной группы, особенно у женщин. Также были отмечены тенденции к повышению иММЛЖ и

ИОТ у онкобольных с аритмиями, по сравнению с пациентами без нарушений ритма. Детальный анализ геометрии ЛЖ показал, что у большинства онкологических пациентов с аритмиями (78%) выявляется ремоделирование или гипертрофия ЛЖ, причем у трети больных преобладает эксцентрическая гипертрофия, являющаяся финальной стадией структурного изменения миокарда (Рисунок 5). В контрольной группе нарушение геометрии ЛЖ было выявлено у 31 из 52 пациентов (60%) с преобладанием концентрического ремоделирования – начальной стадии перестройки миокарда.

При анализе размеров камер сердца обращало на себя внимание достоверное увеличение индексированных объемов обоих предсердий у больных основной группы, по сравнению с контрольной. При этом среднее значение ИКСО ЛП оказалось выше установленного нормального значения (<34 мл/м²). Измененный миокард дилатированных предсердий является субстратом для развития НЖТ, в частности ФП.

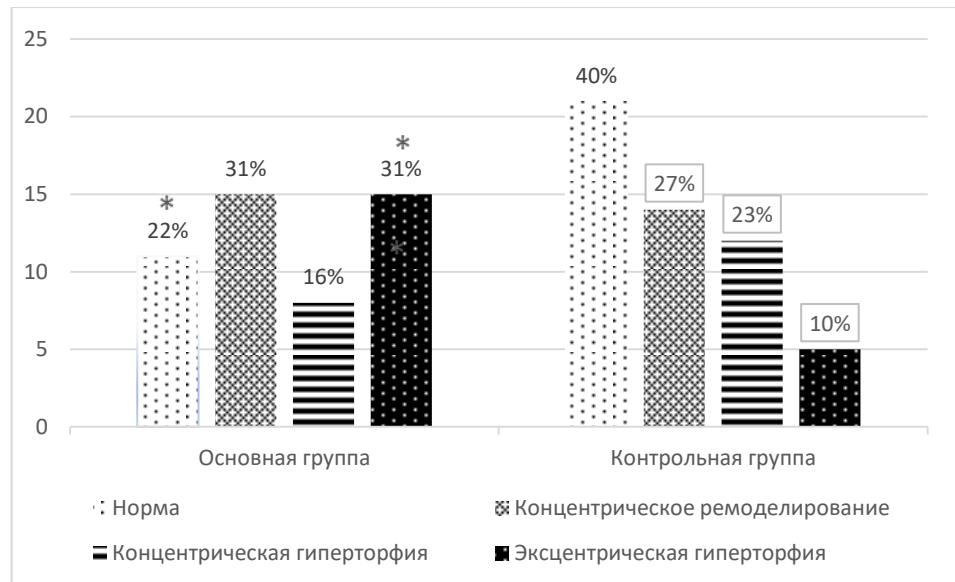
У онкологических пациентов с нарушениями ритма и проводимости были выявлены признаки дилатации левого и правого желудочков, в частности некоторое увеличение индексированного КДО, КСО левого желудочка и базального диаметра правого желудочка. У этой же категории больных отмечалось достоверное утолщение свободной стенки ПЖ, по сравнению с пациентами без аритмий, что могло стать причиной развития нарушений внутрижелудочковой проводимости.

Таблица 9. Эхокардиографическая оценка линейных размеров и объемных показателей камер сердца у больных при включении в исследование

Параметр		Основная группа (n=49)	Контрольная группа (n=52)
МЖП (см) Med. (25%-75%)	М.	1,2 (1,2-1,3)	1,1 (1-1,2)
	Ж.	1,1 (1-1,2) *	1 (0,9-1,1)
ЗСЛЖ (см) Med. (25%-75%)	М.	1,1 (1-1,1)	1,1 (1-1,3)
	Ж.	1,0 (0,9-1,1)	1,0 (0,9-1,1)
КДР Med. (25%-75%)	М.	4,8 (4,2-5,4)	5,0 (4,5-5,3)
	Ж.	4,7 (4,3-4,9)	4,7 (4,4-4,8)
иММЛЖ (г/м ²) (M±SD)	М.	100,9±15,3	107,9±16,3
	Ж.	101,1±25,0	91,6±18,1
ИОТ Med. (25%-75%)		0,44 (0,4-0,46)	0,41 (0,36-0,45)
Диаметр ЛП (см) (M±SD)	М.	4,0±0,5	3,9±0,3
	Ж.	3,7±0,5*	3,5±0,4
Объем ЛП (мл) (M±SD)	М.	72,5±17,1	65,9±9,2
	Ж.	68,7±18,6*	56,0±15,2
иКСО ЛП (мл/м ²) (M±SD)		38,2±9,0*	31,3±7,8
КДО (мл) (M±SD)	М.	118,1±25,2	118,3±23,7
	Ж.	101,3±27,8	96,5±18,7
Инд. КДО (мл/м ²) (M±SD)		57,8±13,1	54,7±10,7
КСО (мл) Med. (25%-75%)	М.	46,0 (40,0-56,0)	43,0 (34,0-53,0)
	Ж.	42,5 (32,0-47,0)	37,5 (32,0-44,0)
Площадь ПП (см ²) M±SD		17,2±4,2*	15,7±2,1
иКСО ПП (мл/м ²) Med. (25%-75%)		28,5 (23,1-33,7) *	23,2 (18,7-26,9)
Базальный диаметр ПЖ (см) Med. (25%-75%)		3,6 (3,2-3,9)	3,5 (3,3-3,7)
Свободная стенка ПЖ Med. (25%-75%)		0,42 (0,40-0,48) *	0,38 (0,30-0,40)

* - p<0,05 в сравнении с контрольной группой

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, иММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка, инд. – индексированный, иКСО ЛП – индексированный конечно-систолический объем левого предсердия, иКСО ПП – индексированный конечно-систолический объем правого предсердия, ИОТ – индекс относительной толщины, КДО – конечно-диастолический объем, КДР – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический объем, МЖП – межжелудочковая перегородка; ПЖ – правый желудочек.



* - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

Рисунок 5. Типы геометрии левого желудочка у больных при включении в исследование

Систолическая функция ЛЖ оценивалась как стандартно, с помощью бипланового метода Симпсона, так и с использованием технологии speckle tracking в двухмерном (2D) и трехмерном (3D) режимах (Таблица 10). Анализ глобальной продольной деформации ЛЖ (ГПД) выявил достоверное снижение этого показателя у онкологических пациентов с аритмиями, по сравнению с контрольной группой. Однако, в двухмерном режиме средние значения ГПД ЛЖ оказались в пределах нормальных значений.

Таблица 10. Систолическая функция желудочков и функциональное состояние левого предсердия у онкологических пациентов с аритмиями и без при включении в исследование

Параметры	Основная группа (n=49)	Контрольная группа (n=52)
ФВ ЛЖ (%) (M±SD)	59,7±7,2	61,4±3,7
ГПД ЛЖ 2D (%) (M±SD)	-18,5±3,6 *	-19,7±2,3
ГПД ЛЖ 3D (%) (M±SD)	-16,5±5,9 *	-19,0±2,2
TAPSE (M±SD)	2,3±0,3	2,3±0,3
ГПД ПЖ (%) (M±SD)	-20,9±5,3	-22,9±3,9
ГПД ЛП: фаза наполнения (%) (M±SD)	22,3±8,5 *	27,0±6,0
ГПД ЛП: фаза протекания (%) (M±SD)	-11,6±6,1*	-15,0±5,4
ГПД ЛП: фаза сокращения (%) (M±SD)	-9,8±7,0 *	-12,4±4,0

* - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

2D – двухмерный режим, 3D – трехмерный режим, ГПД – глобальная продольная деформация, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ФВ – фракция выброса, TAPSE - систолическое движение плоскости кольца трикуспидального клапана.

Использование 3D режима позволило более точно выделить зоны скручивания миокарда, что привело к еще большему снижению ГПД ЛЖ у пациентов основной группы, по сравнению не только с контрольной группой, но и с установленными нормальными значениями. При этом ФВ ЛЖ в обеих группах оставалась нормальной.

Систолическая функция ПЖ оценивалась в М-режиме с помощью систолического движения плоскости кольца трикуспидального клапана (TAPSE) и с использованием технологии speckle tracking. Достоверных различий TAPSE между группами выявлено не было, однако средние значения этого показателя

превышали нормальные значения ($<2,1$), что может свидетельствовать о перегрузке ПЖ у всех включенных пациентов. Анализ ГПД ПЖ выявил некоторое снижение этого показателя в группе онкологических пациентов с нарушениями ритма и проводимости, по сравнению с контрольной группой.

Всем участникам исследования была проведена оценка глобальной продольной деформации левого предсердия (ГПД ЛП) в 3 фазах: наполнения, протекания и сокращения. В фазу наполнения происходит расслабление ЛП, что способствует притоку крови из легочных вен, в фазу протекания, которая начинается с открытия митрального клапана (МК), происходит свободное поступление крови в ЛЖ, фаза сокращения сопровождается выбросом крови из левого предсердия в левый желудочек и заканчивается закрытием МК. В нашем исследовании было выявлено достоверное снижение всех показателей деформации ЛП в основной группе, по сравнению с пациентами без аритмий. При этом значения ГПД ЛП в фазе наполнения и протекания оказались ниже установленных нормальных значений, что может свидетельствовать о развитии фиброза миокарда предсердия и нарушении его расслабления. Угнетенная механика ЛП приводит к его дилатации и еще большим структурным изменениям, что может стать причиной развития наджелудочковых тахиаритмий, в том числе ФП.

При оценке ДФ в группе онкологических пациентов с аритмиями (Таблица 11) было выявлено достоверное снижение соотношения Е/А за счет увеличения давления наполнения и скорости сокращения ЛП (пик А). Такое изменение показателей трансмитрального кровотока характерно для нарушенной релаксации ЛЖ и развития ДД. Показатели тканевой доплерографии были снижены в обеих группах, однако у онкобольных с нарушениями ритма и проводимости все анализируемые параметры (e' септ., e' лат. и e' сред.) оказались ниже установленных нормальных значений, что в сочетании с достоверно увеличенным индексированным объемом ЛП подтверждает наличие у этой категории пациентов ДД. Одним из механизмов развития нарушения релаксации ЛЖ

является фиброзная перестройка миокарда, что может также стать причиной замедления внутрижелудочкового проведения и эктопических сокращений.

Повышение давления наполнения ЛП сопровождается развитием легочной гипертензии и появлением признаков перегрузки ПЖ.

Таблица 11. Диастолическая функция левого желудочка по данным ЭхоКГ у онкологических больных с аритмиями и без при включении в исследование

Параметры	Основная группа (n=49)	Контрольная группа (n=52)
Е слева (см/с) (M±SD)	72,4±20,4	74,5±15,4
А слева (см/с) (M±SD)	78,9±17,6 *	70,7±13,0
Е/А Med. (25%-75%)	0,96 (0,75-1,07) *	1,09 (0,82-1,24)
е' септ. (см/с) (M±SD)	6,6±2,2	7,3±1,9
е' лат. (см/с) (M±SD)	7,9±2,3	8,8±2,4
е' сред. (см/с) (M±SD)	7,1±2,2 *	8,0±2
Е/е' сред. Med. (25%-75%)	10,8 (8,3-12,9)	9,4 (7,9-10,8)
иКСО ЛП (мл/м ²) (M±SD)	38,2±9,0*	31,3±7,8
VmaxTP (м/с) (M±SD)	2,45±0,38 *	2,25±0,42
PGmaxTP (м/с) (M±SD)	24,9±6,6 *	21,1±7,1
СДЛА (мм рт.ст.) Med. (25%-75%)	31,6 (25-37) *	26,5 (22-31)

* - p<0,05 в сравнении с контрольной группой

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, Е/А слева– соотношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка и скорости наполнения левого желудочка в систолу предсердий, е' септ. – скорость диастолического подъема септальной части фиброзного кольца митрального клапана, е'лат слева. – скорость диастолического подъема латеральной части фиброзного кольца митрального клапана, PGmaxTP – максимальный градиент давления трикуспидальной регургитации, Vmax P – максимальная скорость регургитации на трикуспидальном клапане.

В нашем исследовании в группе онкологических больных с аритмиями было выявлено достоверное повышение максимальной скорости (V_{\max}) и максимального градиента (PG_{\max}) трикуспидальной регургитации, а также увеличение систолического давления в легочной артерии (СДЛА), по сравнению с пациентами контрольной группы.

Таким образом, для онкологических больных с нарушениями ритма и проводимости характерны более выраженные структурно-функциональные изменения сердца, по сравнению с пациентами без аритмий. У больных основной группы преобладала эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, которая является финальной стадией перестройки миокарда. Также у этих пациентов было выявлено увеличение левого и правого предсердия, что возможно являлось причиной формирования эктопических очагов и развития наджелудочковых аритмий, в частности фибрилляции предсердий. Оценка глобальной продольной деформации желудочков, особенно в трехмерном режиме позволила выявить доклинические нарушения их систолической функции у онкобольных с аритмиями, при этом их фракция выброса оказалась нормальной. При детальном анализе деформации левого предсердия отмечалось значительное нарушение его механики у пациентов основной группы, по сравнению с онкобольными без аритмий. Также в этой группе пациентов были выявлены признаки диастолической дисфункции левого желудочка. Одним из механизмов развития нарушения релаксации левого желудочка является фиброз миокарда, который может приводить к замедлению внутрижелудочковой проводимости и формированию эктопических очагов.

3.3 Анализ биомаркеров повреждения, воспаления и фиброза миокарда у онкологических больных с аритмиями и без при включении в исследование

У 68 включенных в исследование онкологических пациентов определялись маркеры повреждения, воспаления и фиброза миокарда, в частности, сTnI, NT-proBNP, sST2, МПО. Результаты мультибиомаркерного анализа представлены в таблице 12.

Пределы детекции для сTnI (Biomerica, США) составляют 0,48-1,0 нг/мл. В нашем исследовании средние значения сTnI не различались между группами и составили 1,5-1,6 нг/мл, что может свидетельствовать о наличии ранних признаков повреждения миокарда у большинства включенных онкологических пациентов.

В группе онкологических пациентов с аритмиями было выявлено достоверное увеличение NT-proBNP (Biomedica, Германия), соответствующее критериям сердечной недостаточности (273,8 нг/л, что > 125 нг/л). Учитывая данные ЭхоКГ, можно предположить, что повышение NT-proBNP связано с дилатацией предсердий у больных основной группы.

Предел детекции sST2 (Critical Diagnostics, США) составляет 1.8 нг/мл, указанные производителем референсные значения составляют 8,5-49,3 нг/мл для мужчин и 7,1-33,5 нг/мл для женщин. В группе онкологических пациентов с аритмиями было выявлено достоверное увеличение sST2, как у мужчин, так и у женщин. При этом у части больных основной группы было выявлено повышение этого показателя более 35 нг/мл, что по данным исследований считается прогностически неблагоприятным и может свидетельствовать о развитии фиброза миокарда. В контрольной группе таких значений sST2 выявлено не было.

Предел детекции МПО составляет 0,4 нг/мл (HycultBiotech, США). По данным исследований повышение концентрации МПО наблюдается при атеросклерозе, ИБС системных васкулитах, при развитии кардиотоксичности в ответ на химиотерапию, что может указывать на провоспалительные свойства

этого показателя. В нашем исследовании достоверных различий между группами по уровню МПО выявлено не было. Среднее значение показателя составило 24,9 нг/мл, что согласно литературным данным, может свидетельствовать о ранних признаках воспалительной реакции миокарда на онкологическое заболевание и противоопухолевую терапию.

Таблица 12. Биомаркеры повреждения, воспаления и фиброза миокарда у онкологических больных при включении в исследование

Биомаркеры		Основная группа (n=31)	Контрольная группа (n=37)
сТn I (нг/мл) Med.(25%-75%)		1,55 (0,6-2,5)	1,49 (0,7-1,5)
NT-proBNP (пмоль/л) Med.(25%-75%)		273,8 (85,4-298,5) *	103,3 (35,5-112,5)
sST2 (нг/мл) Med.(25%-75%)	муж.	34,1 (10,4-35,1) *	17,9 (5,8-23,8)
	жен.	31,8 (8,3-52,1)*	21,2 (3,9-21,6)
МПО (нг/мл) Med.(25%-75%)		24,9 (5,8-25,8)	23,4 (3,3-27,1)

* - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

сТnI – кардиоспецифичный тропонин I, МПО – миелопероксидаза, NT-proBNP - N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, sST2 - растворимый супрессор туморогенности.

Таким образом, в нашем исследовании были проанализированы не только общепринятые маркеры повреждения миокарда, такие как тропонин I и предшественник натрийуретического пептида типа B, но и недавно изученный растворимый супрессор туморогенности 2, а также миелопероксидаза. В группе онкологических пациентов с аритмиями было выявлено достоверное повышение NT-proBNP и sST2, по сравнению с контрольной группой. У части больных основной группы значение sST2 превысило 35 нг/мл, что согласно литературным данным является прогностически неблагоприятным фактором и может свидетельствовать о развитии фиброза миокарда. Среднее значение миелопероксидазы у всех включенных онкологических пациентов составило 24,9 нг/мл, что в соответствии с данными исследований может свидетельствовать

о воспалительной реакции миокарда на онкологическое заболевание и противоопухолевую терапию.

3.4 Данные стандартной и суточной электрокардиографии у онкологических больных с аритмиями и без при включении в исследование

Всем пациентам при включении в исследование проводилась стандартная электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях с последующим анализом ритма, ЧСС, длительности интервалов, определением амплитудных критериев гипертрофии ЛЖ, выявлением нарушений ритма и проводимости. Полученные результаты представлены в таблице 13. По данным ЭКГ у онкологических больных с аритмиями отмечалась тенденция к увеличению ЧСС и основных анализируемых интервалов, по сравнению с контрольной группой. Амплитудные критерии гипертрофии миокарда ЛЖ были выявлены в обеих группах, однако среди онкологических пациентов с аритмиями гипертрофия ЛЖ встречалась достоверно чаще. При этом признаки ГЛЖ были выявлены всего у 15% больных, что свидетельствует о низкой диагностической ценности ЭКГ в определении этого нарушения. Детальный анализ аритмий показал, что чаще всего у онкологических пациентов развивается ФП (19%), наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия (17%), а также различные виды нарушений внутрижелудочковой проводимости (15%), что может быть связано со структурными изменениями миокарда желудочков, дилатацией предсердий.

Наличие нарушений ритма и проводимости являлось критерием включения пациентов в основную группу, однако у трети больных, несмотря на наличие жалоб, по данным ЭКГ никаких отклонений выявлено не было. В связи с этим всем включенным в исследование пациентам проводилось суточное мониторирование ЭКГ в 12-ти отведениях. В отличие от 3-х канального 12-ти канальное холтеровское мониторирование позволяет определить локализацию эктопических очагов и нарушений внутрижелудочковой проводимости в течение суток на фоне повседневной активности пациента.

Таблица 13. Показатели стандартной электрокардиографии у онкологических больных при включении в исследование

Параметры		Основная группа (n=49)	Контрольная группа (n=52)
ЧСС (уд. в мин.) (M±SD)		79,9±16,0	74,1±12,7
PQ (мс) (M±SD)		166,4±26,7	157,4±20,9
QRS (мс) (M±SD)		84,0±13,0	79,1±6,5
QTc (мс) (M±SD)		421,2±32,6	404,3±26,8
SV ₁ +RV ₅ (мм) (M±SD)		20,3±6,3	21,0±6,5
RaVL+SV ₃ (мм)	муж.	17,9 (14,0-20,0)	19,3 (17,0-21,0)
	жен.	21,0 (16,0-26,0)	21,3 (17,0-23,0)
ГЛЖ (%)		6 (12,5%)*	2 (3,9%)
Синусовая тахикардия (%)		3 (6,3%)*	0
ФП (%)		9 (18,8%)*	0
НЖЭС (%)		5 (10,4%)*	0
ЖЭС (%)		3 (6,3%)*	0
Удлинение QTc (%)		2 (4,2%)*	0
Нарушения внутрижелудочковой проводимости (%)	БЛНПГ	2 (4,2%)*	0
	БПНПГ	3 (6,3%)*	0
	БПВЛНПГ	2 (4,2%)*	0

* - p<0,05 в сравнении с контрольной группой

БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса, БПВЛНПГ – блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, БПНПГ - блокада правой ножки пучка Гиса, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия, ФП – фибрилляция предсердий, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Данные анализа суточного мониторирования ЭКГ представлены в таблице 14. В обеих группах отмечались эпизоды синусовой тахикардии, в связи с этим достоверных различий по средней суточной, дневной и ночной ЧСС выявлено не

было. У онкологических пациентов с аритмиями выявлялось достоверное увеличение средней суточной продолжительности QRS и интервала QTc, что связано с повышением диагностических возможностей исследования. Так, удлинение интервала QTc, чаще в ночное время, было выявлено почти у 11% онкологических пациентов, по сравнению с 4%, обнаруженными по данным стандартной ЭКГ. Нарушения внутрижелудочковой проводимости отмечались у 26% онкологических пациентов основной группы, чаще всего выявлялась БЛНПГ, реже правой ножки или передней ветви ЛНПГ, у 2 больных было выявлено неспецифическое нарушение проведения по желудочкам. Фибрилляция предсердий (ФП) отмечалась почти у 30% включенных онкологических пациентов. Для подтверждения диагноза ФП достаточно выявления пароксизма продолжительностью более 30 секунд, в связи с этим данное нарушение ритма было выявлено у значительно большего количества пациентов, чем при анализе стандартной ЭКГ. У всех включенных в исследование пациентов определялись наджелудочковые или желудочковые экстрасистолы. Критерием частой НЖЭС являлось выявление более 1000 преждевременных сокращений за сутки, желудочковой – более 500 сокращений. В основной группе частая НЖЭС, преимущественно предсердная, отмечалась у 26% онкологических пациентов. Частая ЖЭС была определена у 61% онкологических больных с аритмиями. Эктопический очаг в равной степени был расположен в правом и левом желудочке, у большинства пациентов выявлялась полиморфная ЖЭС. Анализ variability сердечного ритма (BCP) показал достоверное увеличение rMSSD – показателя, характеризующего разницу между соседними синусовыми интервалами RR, в группе онкологических пациентов с аритмиями. При этом основной анализируемый параметр (SDANN) между группами достоверно не различался.

Таблица 14. Показатели 12-ти канального холтеровского мониторинга у онкологических больных при включении в исследование

Параметры		Основная группа (n=49)	Контрольная группа (n=52)
ЧСС (уд. в мин.) (M±SD)	сутки	78,3±17,2	74,7±8,8
	день	81,7±13,9	78,5±10,6
	ночь	69,9±16,0	68,2±8,7
PQ (мс) Med. (25%-75%)		173,4 (151,0-192,0)	164,7 (147,0-179,0)
QRS (мс) (M±SD)		93,5±21,7*	86,3±8,7
QTc (мс) (M±SD)		420,1±23,1*	410,2±16,1
Синусовая тахикардия (%)		9 (18,4%)	8 (15,7%)
ФП (%)	Пароксизмальная форма	10 (20,4%)*	0
	Постоянная форма	4 (8,2%)*	0
Частая НЖЭС (%)	предсердная	7 (14,3%)*	0
	узловая	2 (4,1%)*	0
	смешанная	4 (8,2%)*	0
Частая ЖЭС (%)	ЛЖ	9 (18,4%)*	0
	ПЖ	9 (18,4%)*	0
	полиморфная	12 (24,5%)*	0
Удлинение QTc (%)		5 (10,6%)*	0
Нарушения внутрижелудочковой проводимости (%)	БЛНПГ	6 (12,2%)*	0
	БПНПГ	3 (6,1%)*	0
	БПВЛНПГ	2 (4,1%)*	0
	Неспецифические	2 (4,1%)*	0
SDANN Med. (25%-75%)		109,3 (73-141)	97,6 (82-117,5)
rMSSD Med. (25%-75%)		45,2 (19-56)*	24,0 (15,0-27,0)

* - p<0,05 в сравнении с контрольной группой

БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса, БПВЛНПГ – блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, БПНПГ - блокада правой ножки пучка Гиса, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия, ФП – фибрилляция предсердий, ЧСС – частота сердечных сокращений, rMSSD - root mean square of successive differences between normal heartbeats, SDANN - standard deviation of the averaged NN interval.

Таким образом, по данным стандартной и суточной электрокардиографии у онкологических пациентов выявляются такие аритмии, как фибрилляция предсердий, частая желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, различные виды нарушений внутрижелудочковой проводимости, удлинение интервала QTc. Суточное мониторирование ЭКГ в 12-ти отведениях обладает существенно более высокой диагностической ценностью, чем стандартная ЭКГ, так как позволяет не только выявить нарушение ритма и проводимости, но и определить локализацию эктопических очагов. Детальный анализ нарушений ритма показал, что у пациентов основной группы наряду с фибрилляцией предсердий часто выявляется предсердная наджелудочковая экстрасистолия, а желудочковая экстрасистолия чаще имеет полиморфный характер.

По данным исследования можно отметить, что аритмии чаще развивались у мужчин старшего возраста. Среди включенных в исследование онкологических заболеваний преобладал рак кишечника и легких. Пациенты с такой локализацией заболевания чаще получали полихимиотерапию, в состав которой входили антимиетаболиты, препараты, обладающие проаритмогенным эффектом. В основной группе преобладали онкологические больные с высоким и очень высоким риском кардиотоксичности, одним из проявлений которой может быть аритмия. У онкобольных с нарушениями ритма отмечались выраженные структурно-функциональные изменения сердца в виде эксцентрической гипертрофии левого желудочка, нарушения его диастолической функции, дилатации предсердий, перегрузки правого желудочка. Анализ глобальной продольной деформации левых отделов сердца с использованием технологии speckle tracking, особенно в трехмерном режиме, позволил выявить доклиническое снижение сократительной функции левого желудочка. Детальная оценка механики левого предсердия способствовала уточнению механизмов развития наджелудочковых аритмий, в частности фибрилляции предсердий. Выявленные в ходе эхокардиографического исследования структурные изменения миокарда желудочков могут быть причиной развития нарушений

внутрижелудочковой проводимости, появления эктопических очагов. Данные эхокардиографии отчасти подтверждались результатами мультибиомаркерного анализа, в ходе которого у онкологических пациентов с аритмиями было выявлено повышение уровня маркеров повреждения, воспаления и фиброза миокарда, таких как предшественник мозгового натрийуретического пептида и растворимый супрессор туморогенности. Проведение стандартной и суточной электрокардиографии в 12-ти отведениях показало, что чаще всего у онкологических пациентов определяется желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий, различные виды нарушений внутрижелудочковой проводимости и удлинение интервала QTc. При этом было показано, что 12-ти канальное холтеровское мониторирование обладает более высокой диагностической ценностью, чем стандартная электрокардиография.

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИКО- ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ, ДАННЫХ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО И ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С АРИТМИЯМИ И БЕЗ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

4.1 Предикторы нарушений ритма и проводимости у онкологических пациентов, получавших противоопухолевое лечение

В проспективной части исследования участвовали 66 онкологических пациентов, срок наблюдения составил 12 месяцев. У 14 пациентов (21%) были выявлены нарушения ритма. У подавляющего большинства онкобольных с аритмиями отмечалась частая желудочковая экстрасистолия (n=11, 92%), у 2 пациентов была выявлена частая предсердная экстрасистолия, у одного (7%) - ФП. У 9 (64%) онкологических больных нарушения ритма возникли в период с 6-го по 12-й месяц наблюдения на фоне полихимиотерапии с использованием таких препаратов, как алкилирующие агенты (93%), антиметаболиты (64%), таксаны (64%), антрациклины (29%), таргетные препараты (29%). У 35% онкобольных был диагностирован рак кишечника или легкого, у 21% рак молочной железы, остальные локализации основного заболевания встречались в единичных случаях. Средний возраст онкологических пациентов с аритмиями составил 65 лет, женщины встречались достоверно чаще. У большинства таких пациентов был выявлен очень высокий риск развития кардиотоксических осложнений.

Для определения предикторов нарушений ритма и проводимости у онкологических больных, получающих противоопухолевую терапию, был проведен ROC-анализ, в рамках которого вычислялись уравнения логистической регрессии, строились ROC-кривые с расчетом AUC с 95% доверительным интервалом, точек отсечения с чувствительностью и специфичностью, показателя вероятности нулевой гипотезы p . ROC-кривые строились для всех достоверно различавшихся в процессе наблюдения показателей.

В таблице 15 представлены показатели структурно-функционального состояния сердца и мультибиомаркерного анализа, которые достоверно отличались у онкологических пациентов с аритмиями и без них, а также обеспечили хорошее и очень хорошее качество ROC-моделей. Индексированный объем левого предсердия (иКСО ЛП) достоверно характеризует размер ЛП, а также является одним из критериев ДД ЛЖ. При проведении ROC анализа повышение этого показателя было связано с развитием аритмий у онкологических пациентов (cut-off – 36,6; AUC=0,72; $p<0,05$, хорошее качество модели). Повышение иКСО ЛП более 36,6 мл/м² являлось предиктором развития нарушений ритма (Рисунок 5).

Таблица 15. Результаты ROC-анализа параметров, влияющих на развитие аритмий у онкологических пациентов

Показатели	Качество модели	AUC	Пороговые значения	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
иКСО ЛП	Хорошее	0,72 (ДИ 0,63-0,81)	36,6 мл/м ²	65,9%	74,6%
ГПД ЛП: фаза наполнения	Очень хорошее	0,84 (ДИ 0,75-0,91)	24%	89,7%	71,4%
ГПД ЛЖ 2D	Среднее	0,68 (ДИ 0,58-0,77)	-18,3%	60,0%	74,5%
ГПД ЛЖ 3D	Очень хорошее	0,84 (ДИ 0,73-0,92)	-18,0%	69,0%	86,5%
NT-proBNP	Хорошее	0,75 (ДИ 0,6-0,86)	186,1 нг/л	59,1%	80,0%

2D – двухмерный режим, 3D – трехмерный режим, ГПД – глобальная продольная деформация, иКСО – индексированный конечный систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Показатели глобальной продольной деформации левых отделов сердца также обладают предиктивными свойствами. Снижение ГПД ЛП в фазе накопления, которое является ранним признаком ДД ЛЖ и свидетельствует о грубом нарушении механики ЛП, при построении ROC-кривых оказалось более

выраженным (cut-off – 24%; AUC=0,84; $p<0,05$, очень хорошее качество модели). Это позволяет предположить, что снижение данного показателя до 24% и менее имеет патофизиологическую связь с развитием аритмий за счет нарушения структуры и функций ЛП (Рисунок 6).

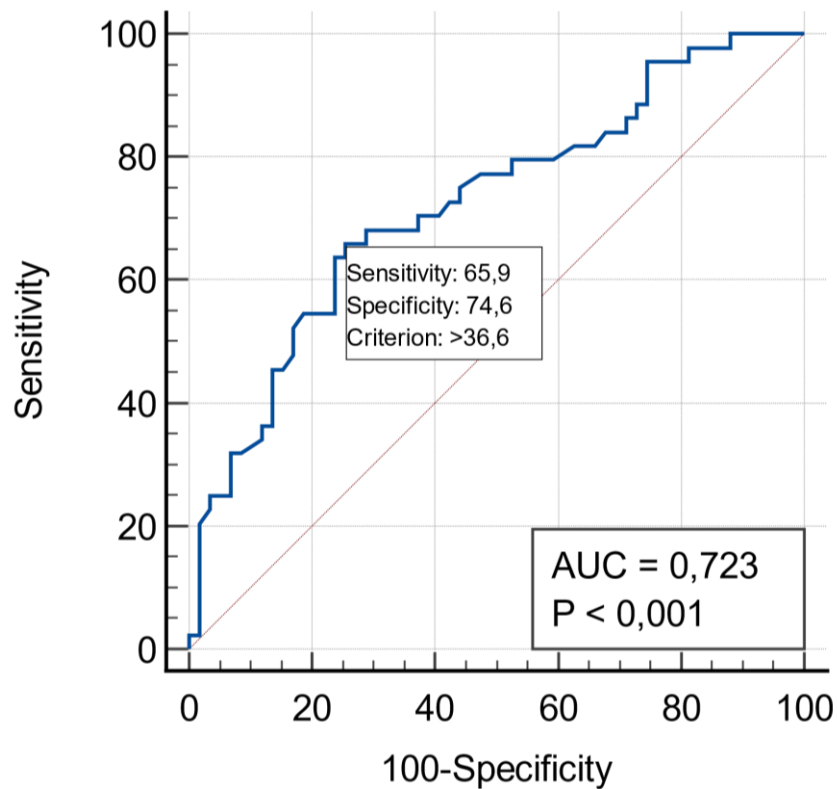


Рисунок 6. ROC-кривая для показателя иКСО ЛП.

иКСО ЛП – индексированный объем левого предсердия, AUC – площадь под кривой, criterion – связанный критерий, sensitivity – чувствительность, specificity – специфичность.

Показатель ГПД ЛЖ в двухмерном режиме в результате проведенного ROC-анализа имел недостаточно сильную связь с появлением нарушений ритма и проводимости (cut-off – (-18,3%); AUC=0,68; $p<0,05$, среднее качество модели). В то же время снижение значений ГПД ЛЖ в трехмерном режиме при построении ROC-кривых было стойко ассоциировано с развитием аритмий (cut-off – (-18,0%); AUC=0,84; $p<0,05$, очень хорошее качество модели) (Рисунок 7-8).

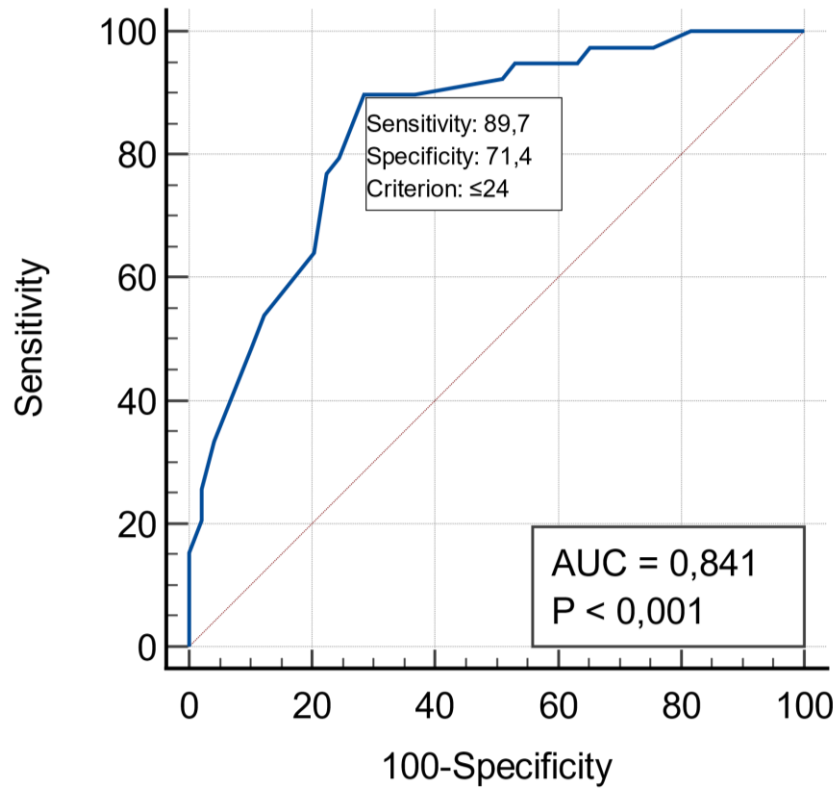


Рисунок 6. ROC-кривая для показателя ГПД ЛП в фазе накопления.

ГПД. ЛП – глобальная продольная деформация левого предсердия, AUC – площадь под кривой, criterion – связанный критерий, sensitivity – чувствительность, specificity – специфичность.

Пороговыми значениями для ГПД ЛЖ в двухмерном и трехмерном режиме оказались -18,3% и -18,0% соответственно.

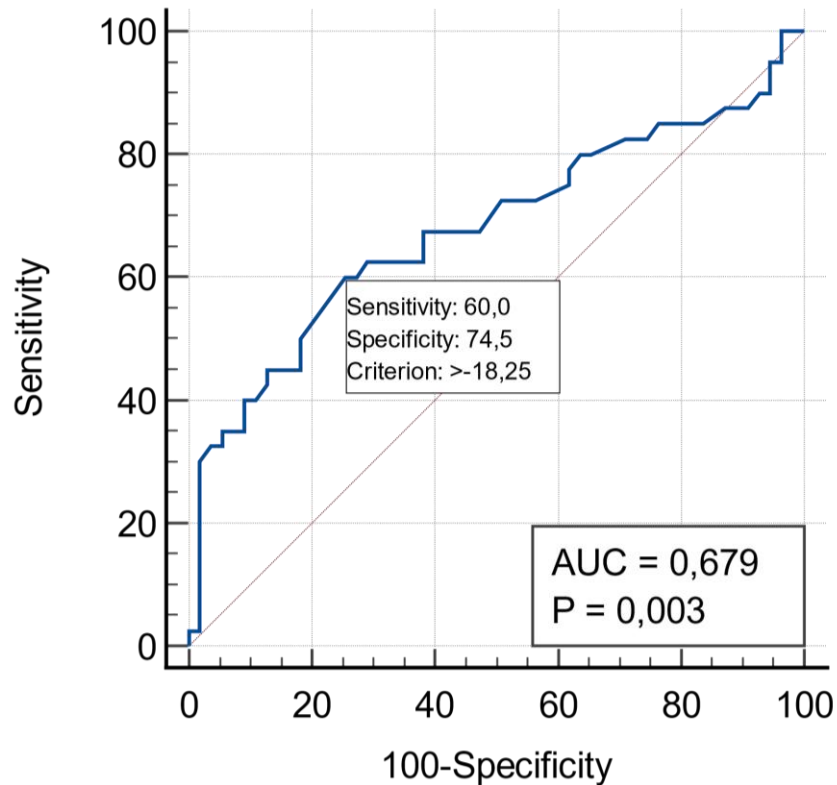


Рисунок 7. ROC-кривая для показателя ГПД ЛЖ в двухмерном режиме.

ГПД. ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка, AUC – площадь под кривой, criterion – связанный критерий, sensitivity – чувствительность, specificity – специфичность.

Среди маркеров повреждения и фиброза миокарда наиболее значимое предиктивное свойство было выявлено у NTproBNP. При проведении ROC анализа достоверное увеличение NTproBNP было ассоциировано с развитием аритмий у онкологических пациентов (cut-off –22; AUC=0,75; $p < 0,05$, хорошее качество модели). Повышение NTproBNP более 186,1 нг/л сопровождалось более высоким риском развития аритмий у онкологических пациентов, получающих противоопухолевую терапию (Рисунок 9).

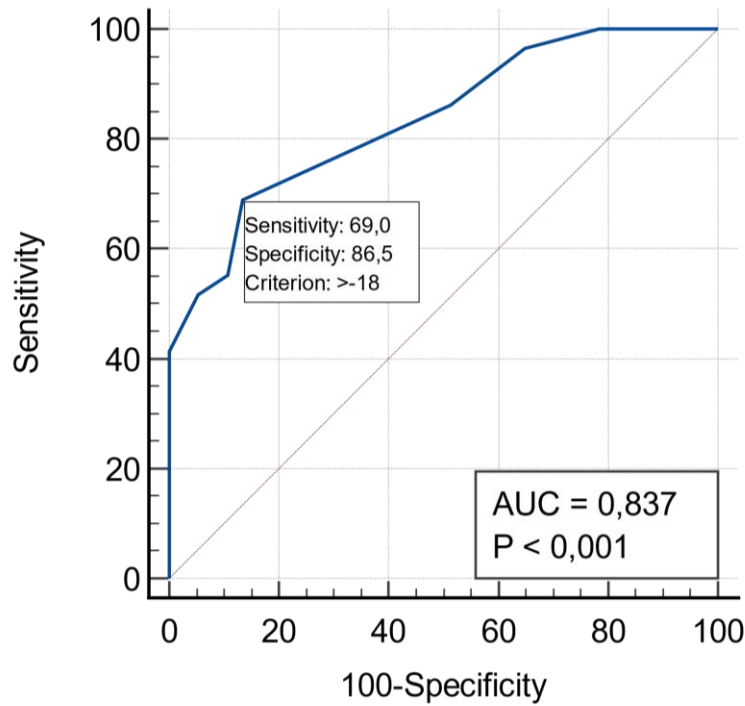


Рисунок 8. ROC-кривая для показателя ГПД ЛЖ в трехмерном режиме.
3D – трехмерный, ГПД. ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка, AUC - площадь под кривой, criterion - связанный критерий, sensitivity – чувствительность, specificity – специфичность.

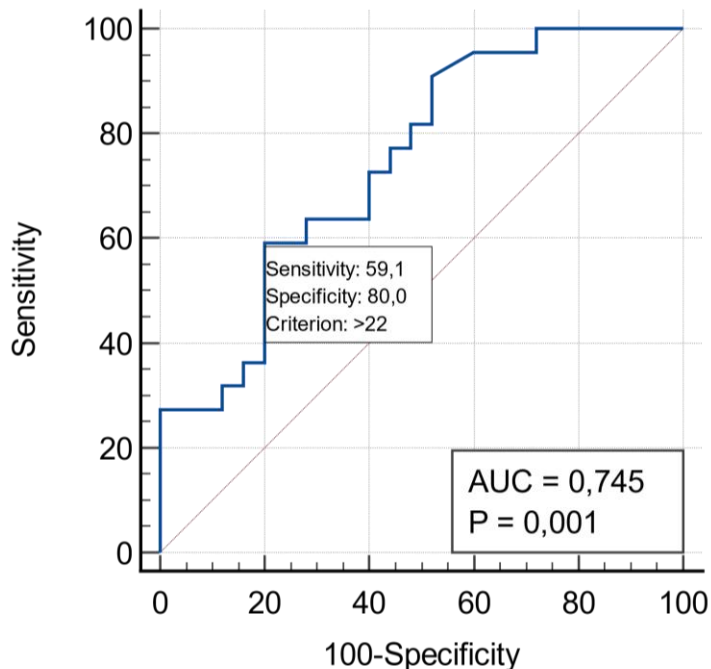


Рисунок 9. ROC-кривая для показателя NT-proBNP
AUC - площадь под кривой, criterion - связанный критерий, NT-proBNP - N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, sensitivity – чувствительность, specificity – специфичность.

Таким образом, в ходе проспективного наблюдения в течение 1 года аритмии были выявлены у 21% онкологических пациентов, получавших химио- и таргетную терапию. В большинстве случаев у пациентов развилась частая желудочковая экстрасистолия, как правило, в период с 6-ти до 12-ти месяцев наблюдения. Для выявления предикторов развития нарушений ритма и проводимости у онкологических больных был проведен ROC анализ. По результатам статистических расчетов предиктивные свойства отмечались у ряда эхокардиографических показателей, в частности индексированного объема и глобальной продольной деформации левого предсердия, глобальной продольной деформации левого желудочка в двухмерном и трехмерном режиме, а также у маркера повреждения миокарда – NT-proBNP. Наиболее значимо риск возникновения аритмии у онкологических пациентов повышался при увеличении $uКСО$ ЛП более $36,6 \text{ мл/м}^2$, снижении ГПД ЛП в фазе наполнения менее 24%, снижении глобальной продольной деформации ЛЖ в трехмерном режиме менее 18%, повышении уровня NT-proBNP более 186,1 нг/л.

4.2 Прогностическое значение показателей клинико-функционального состояния, инструментальных и лабораторных методов исследования у онкологических больных на фоне противоопухолевого лечения

За все время наблюдения (с 2020 по 2023 гг.) из 101 включенного в исследование онкологического пациента не прошли все предусмотренные визиты из-за паллиативного состояния 14 больных (13,9%), всего умер 31 (30,7%) пациент, из них 20 (65%) – в течение 12 месяцев наблюдения, 11 (35%) – в течение 2-го года. Из 31 умершего онкологического больного у 20 (65%) были зарегистрированы нарушения ритма и проводимости, у 11 (35%) умерших пациентов аритмий выявлено не было. Таким образом, смертность онкологических пациентов с аритмиями составила 41%, в контрольной группе – 21% ($p < 0,05$), что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе течения заболевания при наличии нарушений ритма и проводимости. При анализе причин смерти было выявлено, что из 20 умерших пациентов с аритмиями у 8 (40%) отмечались проявления кардиотоксичности, приведшие к летальному исходу (ХСН, ТЭЛА, ФЖ), 12 (60%) больных умерло в связи с прогрессированием онкологического заболевания. Из 11 умерших пациентов без аритмий признаки токсического влияния противоопухолевой терапии были выявлены у 1 (ХСН, 9%) пациента, у 10 (91%) больных смерть была вызвана прогрессированием рака. Полученные данные свидетельствуют о более выраженном влиянии противоопухолевой терапии на сердечно-сосудистую систему у онкологических пациентов с аритмиями.

С целью оценки прогностического значения клинических проявлений, шкал оценки общего состояния и риска, показателей ЭхоКГ, маркеров повреждения и фиброза миокарда, данных стандартной и суточной ЭКГ у онкобольных, получавших химиотерапию, проводился сравнительный анализ исходных данных (Таблица 16). Для проверки гипотезы о различиях между группами использовались: точный критерий Фишера для категориальных переменных,

скорректированный непарный t-критерий для нормально распределенных количественных переменных и критерий Манна-Уитни для количественных переменных с неравномерным распределением.

Таблица 16. Исходные клинико-анамнестические данные и факторы риска у выживших и умерших онкологических больных.

Показатели		Выжившие пациенты (n=70)	Умершие пациенты (n=31)
Пол (%)	М	9 (12,9%)	15 (48,4%)*
	Ж	61 (87,1%)	16 (51,6%)*
Возраст		61,4±9,8	64,4±9,9
Тип онкологического заболевания	Рак молочной железы	42 (60,0%)	5 (16,1%)*
	Колоректальный рак	12 (17,1%)	11 (35,5%)*
	Рак легкого	4 (5,7%)	6 (19,4%)*
Химиотерапевтическое лечение	Антрациклины	21 (30,0%)	5 (16,1%)*
	Алкилирующие агенты	64 (91,4%)	25 (80,6%)
	Антиметаболиты	18 (25,7%)	17 (54,8%)*
	Таксаны	52 (74,3%)	14 (45,2%)*
	Таргетные препараты	31 (44,3%)	9 (29,0%)*
Показатели общего состояния пациента по шкале ECOG	ECOG 0	2(2,9%)	0
	ECOG 1	54 (77,1%)	12 (38,7%)*
	ECOG 2	14 (20,0%)	19 (61,3%)*
Группа риска кардиотоксичности по шкале клиники Mayo (%)	ОВ риск	33 (47,1%)	17 (54,8%)
	В риск	37 (52,9%)	14 (45,2%)
Группа риска кардиотоксичности по шкале АСН-МОК (%)	ОВ риск	19 (27,1%)	15 (48,4%)*
	В риск	28 (40%)	7 (22,6%)*
	У риск	6 (8,6%)	4 (13,8%)
	Н риск	19 (27,1%)	6 (17,2%)

* - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

АСН-МОК – ассоциация сердечной недостаточности-международное общество кардиоонкологов, В – высокий риск, Ж – женский пол, М – мужской пол, Н – низкий риск, ОВ – очень высокий риск, У – умеренный риск, ECOG – шкала Восточной группы онкологов.

При сравнении между группами было обнаружено, что среди умерших достоверно чаще встречались пациенты мужского пола с локализацией первичного опухолевого очага в кишечнике или легких. Большинство умерших онкологических больных получали в составе полихимиотерапии антиметаболиты (5-ФУ, гемцитабин) и алкилирующие агенты (циклофосфамид, ифосфамид), что связано с рекомендуемыми схемами лечения. В этой группе пациентов отмечалось более тяжелое общее состояние, проявляющееся неспособностью к активной трудовой деятельности (ECOG-2), а риск кардиотоксичности по шкале АСН-МОК оценивался как очень высокий.

При анализе исходных линейных и объемных эхокардиографических показателей обращало на себя внимание достоверное увеличение КДР левого желудочка и базального диаметра ПЖ у умерших пациентов, по сравнению с выжившими (Таблица 17). У умерших онкологических больных достоверно чаще встречалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, тогда как у большинства выживших пациентов преобладала нормальная геометрия ЛЖ, что свидетельствует о более тяжелом структурно-функциональном изменении миокарда в группе больных с неблагоприятным исходом. Также у умерших онкологических пациентов было выявлено достоверное увеличение прямого и индексированного объема предсердий, причем средний иКСО ЛП превысил установленные нормальные значения.

При анализе уровня маркеров повреждения и фиброза миокарда в группе онкологических больных с неблагоприятным исходом отмечена тенденция к повышению NT-proBNP (Таблица 18). В этой же группе было выявлено достоверное увеличение МПО – фермента, участвующего в нейтрофильных воспалительных реакциях, и маркера фиброза миокарда sST2. Достоверных различий по уровню сTnI между группами выявлено не было.

Таблица 17. Исходные линейные и объемные эхокардиографические показатели у выживших и умерших онкологических больных

Параметр		Выжившие пациенты (n=70)	Умершие пациенты (n=29)
КДР Med. (25%-75%)		4,65 (4,3-4,9)	4,87 (4,5-5,3)*
иММЛЖ (г/м ²) (M±SD)		94,0±20,7	104,8±19,1*
Геометрия ЛЖ (%)	норма	24 (34,2%)	6 (19,4%)*
	КР	18 (25,6%)	10 (32,3%)
	КГ	14 (20,0%)	5(16,1%)
	ЭГ	10 (14,2%)	10 (32,3%)*
Базальный диаметр ПЖ (см) Med. (25%-75%)		3,4 (3,2-3,7)	3,7 (3,3-3,9) *
Объем ЛП (M±SD)		61,0±16,9	69,7±18,0*
иКСО ЛП (мл/м ²) (M±SD)		33,5±9,1	37,5±8,6*
Объем ПП Med. (25%-75%)		44,8 (34-52)	52,1 (41,2-61,0)*
иКСО ПП (мл/м ²) Med. (25%-75%)		24,6 (19,2-28,0)	28,2 (23,0-32,1) *

* - p<0,05 в сравнении с контрольной группой

иММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка, иКСО ЛП – индексированный конечно-систолический объем левого предсердия, иКСО ПП – индексированный конечно-систолический объем правого предсердия, КДР – конечно-диастолический размер, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие.

Таблица 18. Исходные данные биомаркеров повреждения, воспаления и фиброза миокарда у выживших и умерших онкологических больных

Биомаркеры	Выжившие пациенты (n=50)	Умершие пациенты (n=18)
cTn I Med.(25%-75%)	1,6 (0,7-1,9)	1,4 (0,6-2,3)
МПО вчTn I Med.(25%-75%)	17,2 (3,3-19,5)	37,3 (12,8-41,8)*
sST2 Med.(25%-75%)	16,7 (4-22,7)	43,0 (5,8-57,7)*
NT-proBNP Med.(25%-75%)	120,7 (49,9-142,9)	315,8 (63,4-377,4)*

* - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

cTnI - кардиоспецифичный тропонин I, **МПО** – миелопероксидаза, **NT-proBNP** - N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида В-типа, **sST2** – растворимый супрессор туморогенности.

У большинства умерших онкологических пациентов были выявлены нарушения ритма и проводимости, что обусловило появление достоверных различий между группами по частоте возникновения ФП, частой желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии (Таблица 19). Также было выявлено достоверное увеличение rMSSD – показателя, характеризующего разницу между синусовыми интервалами, что может свидетельствовать о снижении способности синусового узла поддерживать стабильную частоту сердечных сокращений.

Таблица 19. Исходные данные суточного мониторинга ЭКГ у выживших и умерших онкологических больных.

Нарушения ритма	Выжившие пациенты (n=70)	Умершие пациенты (n=29)
ФП	5 (7,1%)	9 (29%)*
Частая НЖЭС	6 (8,6%)	7 (22,6%)*
Частая ЖЭС	17 (24,3%)	13 (41,9%)*
>QTc	3 (4,3%)	2 (6,5%)
SDANN Med. (25%-75%)	103 (82-121)	105 (80-128)
rMSSD Med. (25%-75%)	27,3 (15-32)	48,9 (22,5-57,0)*

* - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

ЖЭС - желудочковая экстрасистолия, НЖЭС - наджелудочковая экстрасистолия, ФП - фибрилляция предсердий, >QTc - удлинение скорректированного интервала QT, rMSSD - root mean square of successive differences between normal heartbeats, SDANN - standard deviation of the averaged NN interval.

Таким образом, можно отметить, что смертность включенных в исследование онкологических пациентов в течение 2 лет составила 31%. У большинства умерших пациентов были выявлены нарушения ритма и проводимости. Смертность онкологических пациентов с аритмиями составила 41%, что подтверждает неблагоприятное влияние нарушений ритма на течение основного заболевания. Неблагоприятный исход онкологического заболевания чаще выявлялся у мужчин с локализацией процесса в кишечнике или легких, получавших полихимиотерапию с такими препаратами, как антиметаболиты и алкилирующие агенты. У умерших пациентов чаще выявлялся очень высокий риск кардиотоксичности, обусловленный большим количеством сопутствующих заболеваний. Анализ данных инструментальных и лабораторных исследований показал, что в группе больных с неблагоприятным исходом отмечались более выраженные признаки структурно-функциональных изменений сердца, в

частности более высокая частота эксцентрической гипертрофии левого желудочка, расширение обоих желудочков и предсердий. Выявленное достоверное повышение миелопероксидазы и растворимого супрессора туморогенности 2 может свидетельствовать о развитии воспалительной реакции миокарда или его фиброза в качестве реакции на противоопухолевую терапию или прогрессирование основного заболевания.

4.3 Клинический пример

Пациентка П., 64 лет, в декабре 2020 г. после контакта с больным COVID-19, отметила повышение температуры до субфебрильных цифр. Была выполнена КТ органов грудной клетки, обнаружена опухоль нижней доли правого легкого с ателектазом нижней доли. 1 марта 2021 г. проведена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией: подтверждено наличие объемного образования правого легкого в конгломерате с бронхопульмональными лимфоузлами. 4 марта 2021 г. при выполнении бронхоскопии обнаружен инфильтративный процесс слизистой правого главного бронха, взята биопсия. По данным патологоанатомического и иммуногистохимического исследований выявлен плоскоклеточный умеренно дифференцированный рак легкого (G2, cT4N1M0, код по ICD-O - 8071/3, по МКБ-10 - C34.3).

26 марта 2021 г. пациентка поступила в химиотерапевтическое отделение ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ». 28 марта впервые отмечен пароксизм ФП. Больная переведена в реанимационное отделение, где была выполнена медикаментозная кардиоверсия (амиодарон 450 мг внутривенно, капельно), восстановлен синусовый ритм. 30 марта 2021 г. проведен первый курс полихимиотерапии по схеме: паклитаксел 280 мг внутривенно капельно и карбоплатин 425 мг внутривенно капельно, который осложнился развитием повторного пароксизма ФП. Консультирована кардиологом, рекомендовано проведение пульсурежающей терапии бета-адреноблокаторами и дальнейшее лечение сартанами в сочетании тиазидоподобными диуретиками в условиях терапевтического отделения.

По данным ЭхоКГ выявлено: концентрическое ремоделирование левого желудочка, дилатация левого предсердия (иКСО ЛП 40,2 мл/м²), в левом предсердии визуализируется тромб неоднородной эхогенности 2,6 x 1,3 см, плотно прилежащий к свободному краю предсердия в месте входа легочных вен. Согласно заключению 12-ти канального суточного мониторинга ЭКГ, основной ритм – ФП, среднесуточная ЧСС 143 удара в минуту, зарегистрировано

9 эпизодов депрессии сегментов ST в отведениях II, III, aVF, V5-6, максимально до 2.1 мм, общей продолжительностью 25 минут. Была проведена коррекция гипотензивной терапии, назначена антикоагулянтная, антиаритмическая терапия.

Перед проведением 2 курса полихимиотерапии (1 месяц наблюдения) было проведено повторное 12-ти канальное суточное мониторирование ЭКГ: основной ритм – синусовый, среднесуточная ЧСС 68 ударов в минуту. Пациентка отмечала существенное улучшение самочувствия, отсутствие жалоб на учащенное сердцебиение, уменьшение одышки.

Через несколько дней после завершения 2 курса полихимиотерапии у пациентки развился повторный пароксизм ФП. Была проведена коррекция антиаритмической терапии. Однако при проведении последующих курсов химиотерапевтического лечения в срок от нескольких часов до нескольких суток после завершения введения химиопрепаратов возникали повторные пароксизмы ФП.

При 12-ти канальном суточном мониторировании ЭКГ после проведения 4 курса полихимиотерапии: основной ритм синусовый. Среднесуточная ЧСС 87 ударов в минуту. Зафиксировано 6 эпизодов ФП, средняя ЧЖС 125 ударов в минуту, общей длительностью 116 минут, также отмечен 1 эпизод депрессии сегмента ST в отведениях II, III, aVF, V1-V4. общей продолжительностью 6 минут. Всего было проведено 5 курсов полихимиотерапии, завершившихся в июле 2021 г., после чего пациентка была направлена под наблюдение районного онколога для продолжения лечения. 26 августа 2021 г. пациентка была госпитализирована в ГБУЗ «ГКБ № 51 ДЗМ» по поводу очередного пароксизма ФП.

В день поступления выполнялось эхокардиографическое исследование, которое выявило: значительное расширение полости ЛП, небольшое - полости ПП, нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ, ЭхоКГ признаки тромбоза в области верхушки ЛЖ 10x12 мм, значительная систолическая дисфункция миокарда ЛЖ, признаки легочной гипертензии (СДЛА 43 мм. рт. ст), небольшое количество жидкости в полости перикарда. 27 августа пациентка скончалась [15, Шупенина Е.Ю., Выжигин Д.А., Гаганов Л.Е., Новосел Е.О. Клинический случай

фибрилляции предсердий у пациентки с раком легкого. Российский кардиологический журнал. 2022;27(11):5244. doi:10.15829/1560-4071-2022-5244.].

4.4 Анализ выживаемости онкологических пациентов, получавших противоопухолевое лечение

При проведении анализа выживаемости включенных в исследование пациентов все наблюдения, закончившиеся смертью больного, считались завершенными ($n=31$, 30,7%), остальные – незавершенными ($n=70$, 69,3%).

Выживаемость участников исследования оценивалась при помощи метода множительных оценок Каплана-Майера. Полученные данные представлены в виде доли пациентов, не достигших конечной точки, и стандартной ошибки ($M \pm m$). Выживаемость пациентов через год после начала исследования составила $0,8 \pm 0,04$, через 2 года – $0,69 \pm 0,05$. Таким образом, можно отметить, что 20 (19,8%) всех включенных в исследование больных и 13 (26,5%) пациентов с аритмиями, умерли в течение первого года исследования. Полученные данные представлены в виде кривой выживаемости Каплана-Майера (Рисунок 10).

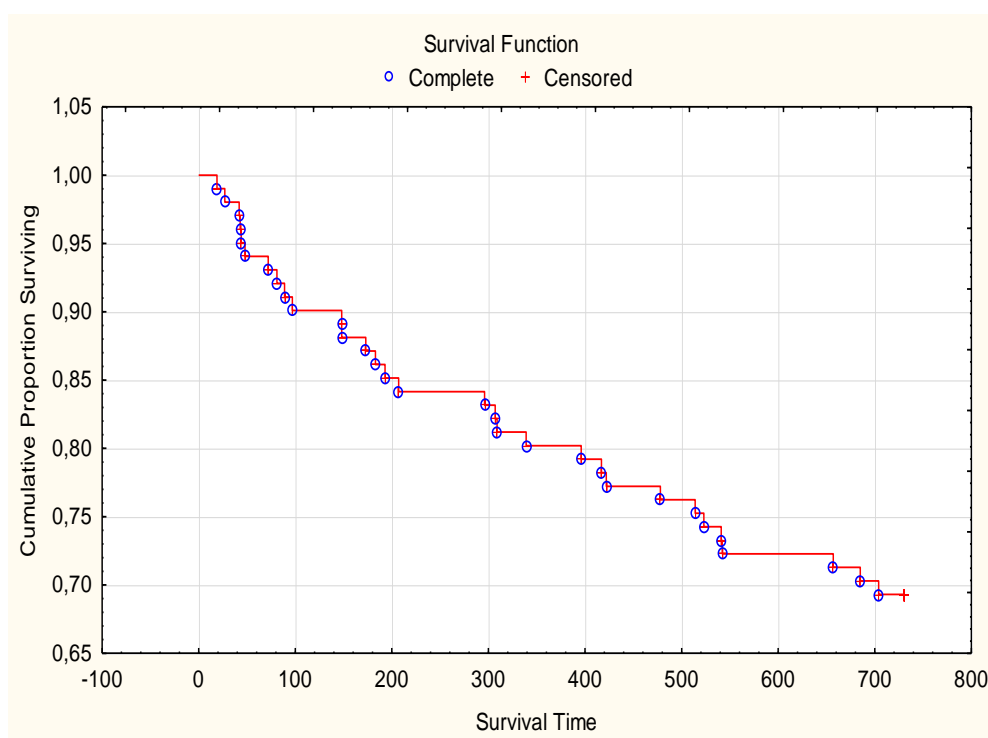


Рисунок 10. Кривая выживаемости больных на фоне химиотерапевтического лечения в течение 2 лет наблюдения.

На указанной кривой наглядно отражается прогрессирующее снижение выживаемости онкологических больных в течение 2-летнего наблюдения. Для выявления данных анамнеза, показателей клинико-функционального состояния, инструментальных и лабораторных диагностических методов, влияющих на выживаемость больных на фоне химиотерапевтического лечения, использовалась модель пропорциональных рисков Кокса.

У всех достоверно изменившихся в процессе наблюдения показателей ($p < 0,05$) определялось среднее значение в виде медианы (Med.) или среднего (Mean), на основании которого формировались группы сравнения (пациенты, у которых значения признака превышают среднее или не достигают его). На основании полученных данных строились кривые Каплана-Майера, иллюстрирующие выживаемость больных в указанных выше группах. Разница между кривыми определялась при помощи лог-рангового критерия ($p < 0,05$).

В исследование было включено 24 мужчины, из них 9 (37,5%) выживших и 15 (62,5%) умерших, и 77 женщин, из них 61 (79,2%) выживших и 16 (20,8%) умерших. При анализе выживаемости по половому составу было выявлено значительное повышение смертности у пациентов мужского пола ($p = 0,00012$, Рисунок 11).

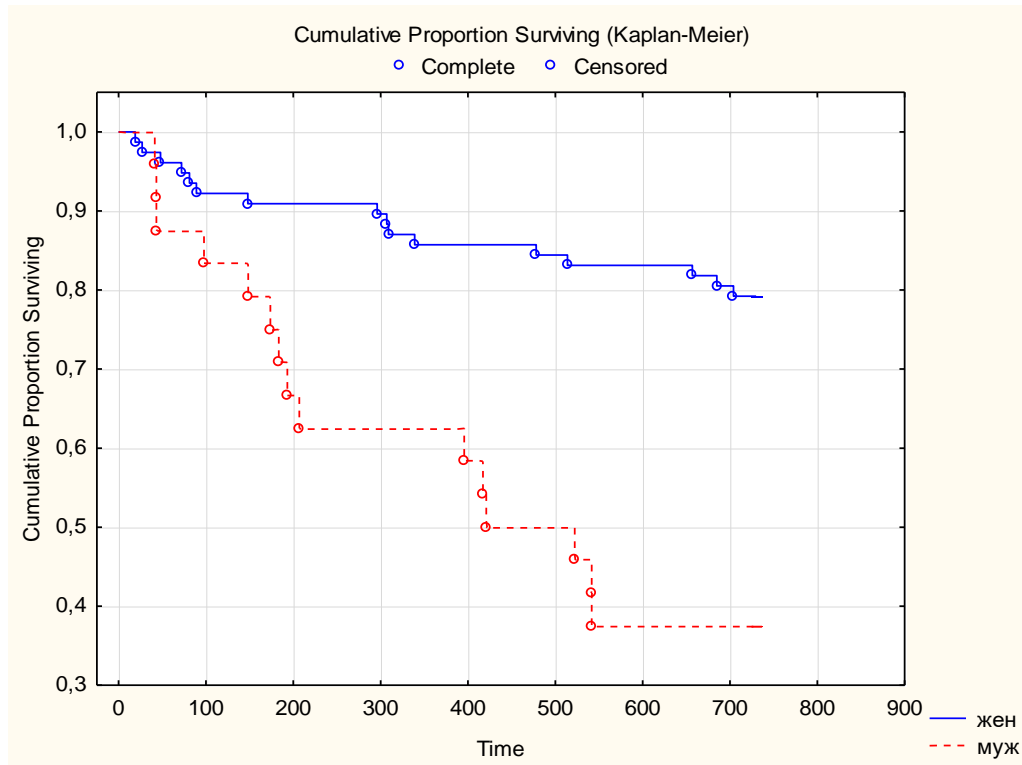


Рисунок 11. Кривые выживаемости больных на фоне химиотерапевтического лечения в зависимости от полового состава

При оценке выживаемости в зависимости от локализации опухоли было обнаружено, что у 23 пациентов был колоректальный рак, из них 12 (52,2%) выживших и 11 (27,8%) умерших, в то время как среди 78 участников исследования с другими онкозаболеваниями выжило 58 (74,4%) и умерло 20 (25,6%). При проведении аналогичного анализа отмечено, что общее количество пациентов с раком легкого составило 10 пациентов, из них 4 (40%) выживших и 6 (60%) умерших на рисунках. 12 и 13 представлены кривые Каплана-Майера, показывающие достоверное снижение выживаемости у пациентов с колоректальным раком и раком легких (колоректальный рак $p=0,042$, рак легких $p=0,03$).

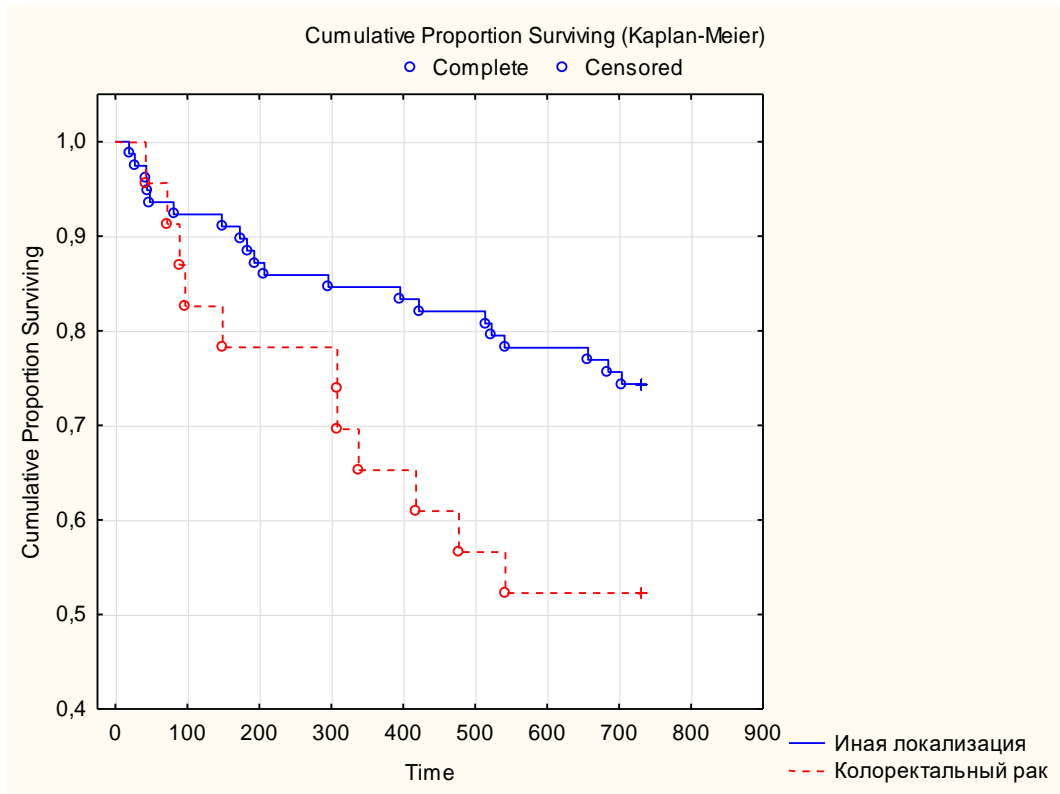


Рисунок 12. Кривые выживаемости больных на фоне химиотерапевтического лечения в зависимости от локализации опухоли: колоректальный рак

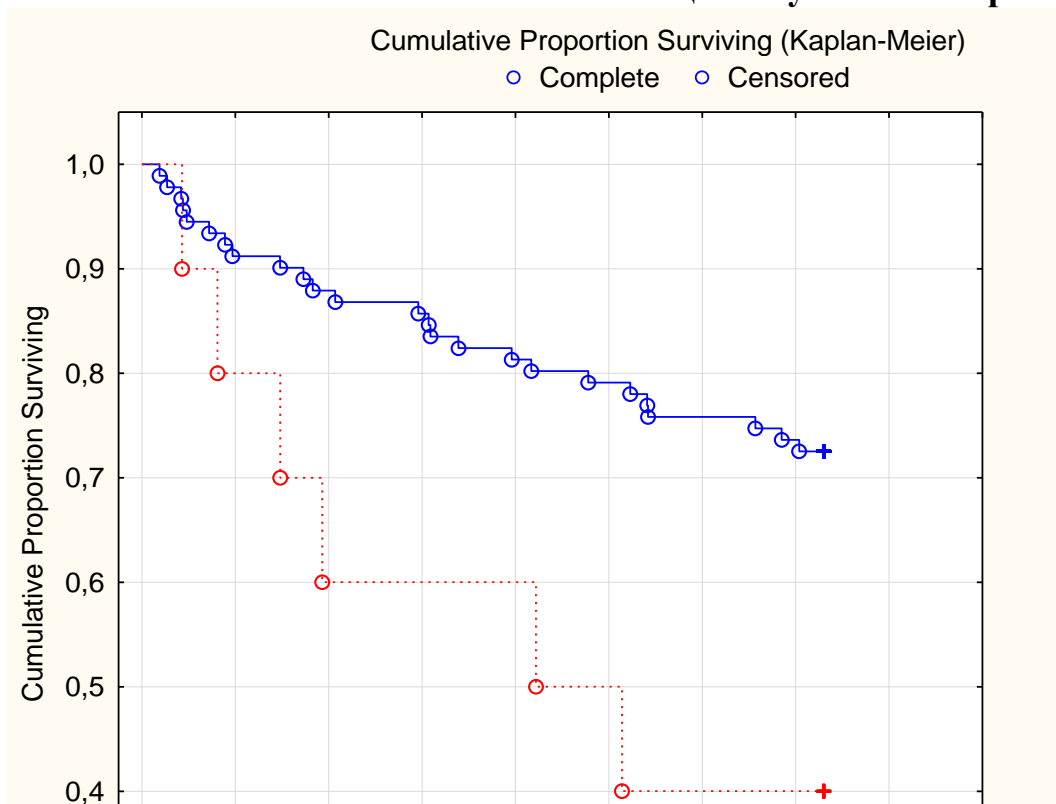


Рисунок 13. Кривые выживаемости больных на фоне химиотерапевтического лечения в зависимости от локализации опухоли: рак легкого.

При анализе влияния проводимой химиотерапии было выявлено, что антиметаболиты получали 35 больных, из них выжило 18 (51,4%), умерло 17 (48,6%), при этом среди участников исследования, получавших другие химио- и таргетные препараты, выжило 52 (78,8%) и умерло 14 (21,2%). Как можно видеть на рисунке 14, лечение антиметаболитами сопровождалось достоверным увеличением смертности онкологических больных ($p=0,004$).

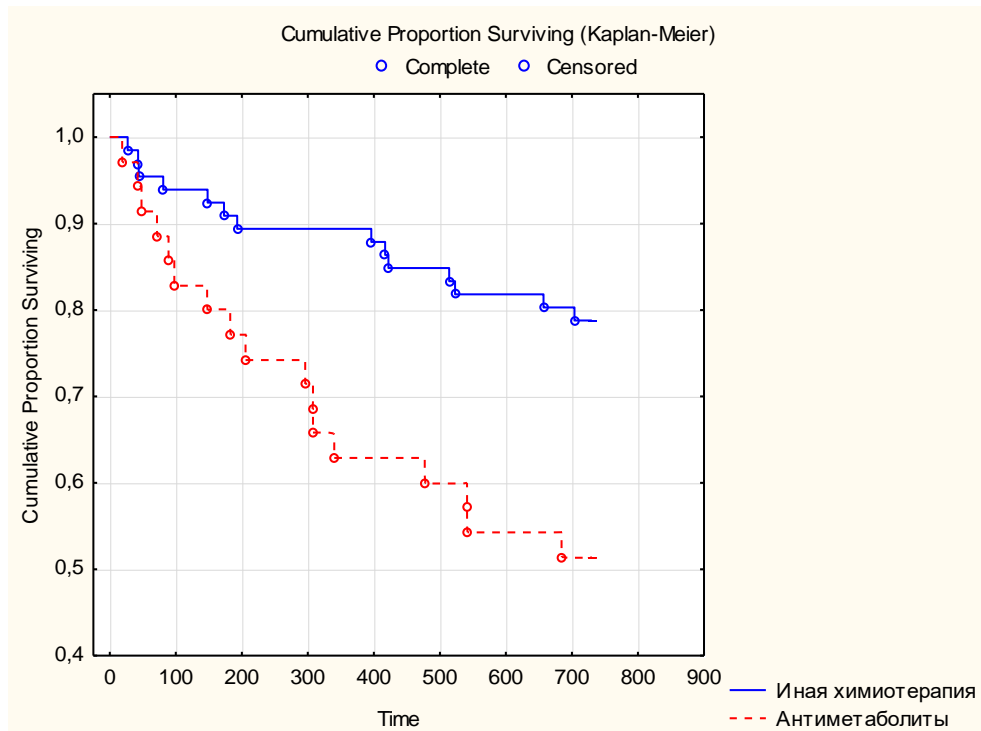


Рисунок 14. Кривые выживаемости больных на фоне лечения антиметаболитами и другими химиопрепаратами

При оценке влияния общего состояния пациентов обращало на себя внимание, что 2 пациента были полностью функционально активны (ECOG-0), из них 2 (100%) выживших, умерших нет. 66 больных отмечали минимальные физические ограничения (ECOG-1), из них 54 (81,8%) выживших, 12 (18,2%) умерших и 33 участника исследования не были способны к трудовой деятельности (ECOG-2), из них 14 (42,4%) выживших, 19 умерших (57,6%). Исходя из полученных данных можно отметить, что более тяжелое общее состояние онкологических пациентов было напрямую связано с ухудшением прогноза ($p=0,00003$, Рисунок 15).

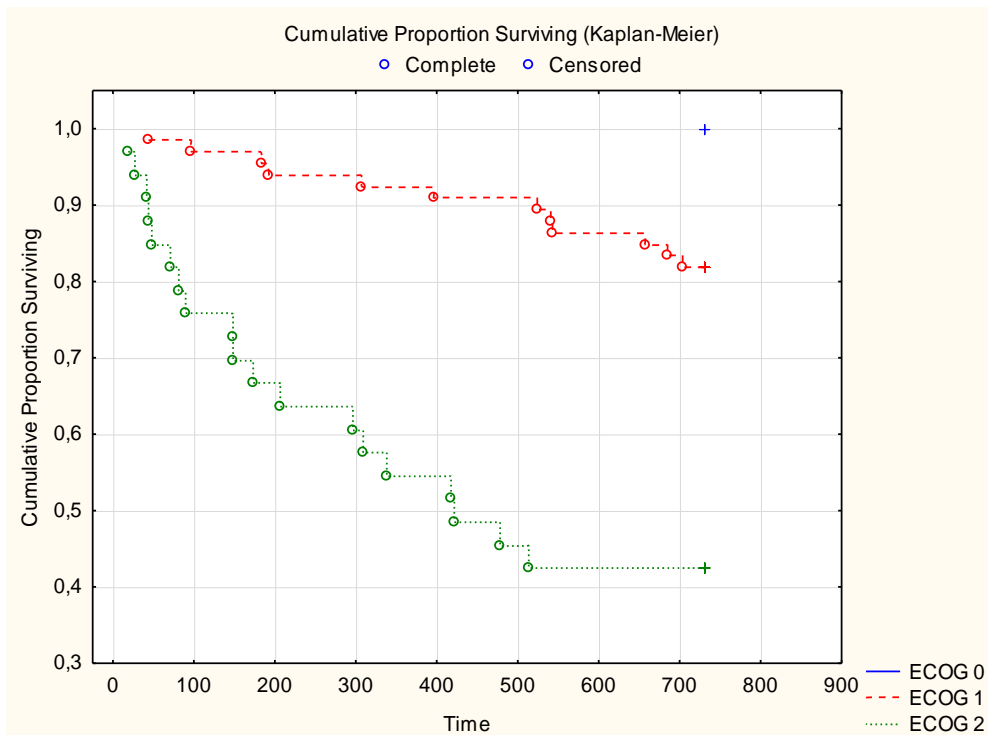


Рисунок 15. Кривые выживаемости больных с различным общим состоянием на фоне химиотерапевтического лечения

При оценке влияния основных показателей ЭхоКГ на выживаемость онкологических больных было выявлено достоверное прогностическое значение геометрической формы ЛЖ, индексированного объема ЛП и ПП и базального диаметра ПЖ. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ была выявлена у 18 больных, из них выжило 8 (44,4%), умерло 10 (55,6%), при этом среди участников исследования с другими вариантами формы ЛЖ (n=83), выжило 62 (74,7%) и умерло 21 (25,3%). Как можно видеть на рисунке 16, наличие эксцентрической гипертрофии ЛЖ сопровождается достоверным увеличением смертности онкологических больных (p=0.014).

Для анализа влияния индексированного объема ЛП на выживаемость онкологических больных было образовано 2 группы пациентов с учетом среднего значения (Mean), равного 34,7 мл/м²: первая группа - 39 больных с иКСО ЛП >34,7 мл/м², из них 23 (59%) выживших, 16 (41%) умерших, вторая группа - 62 участников исследования с иКСО ЛП <34,7 мл/м², из них 47 (75,8% выживших), 15 (24,2%) умерших. Как можно видеть на рисунке 17, увеличение иКСО ЛП >34,7 мл/м² сопровождается повышением смертности (p=0,019).

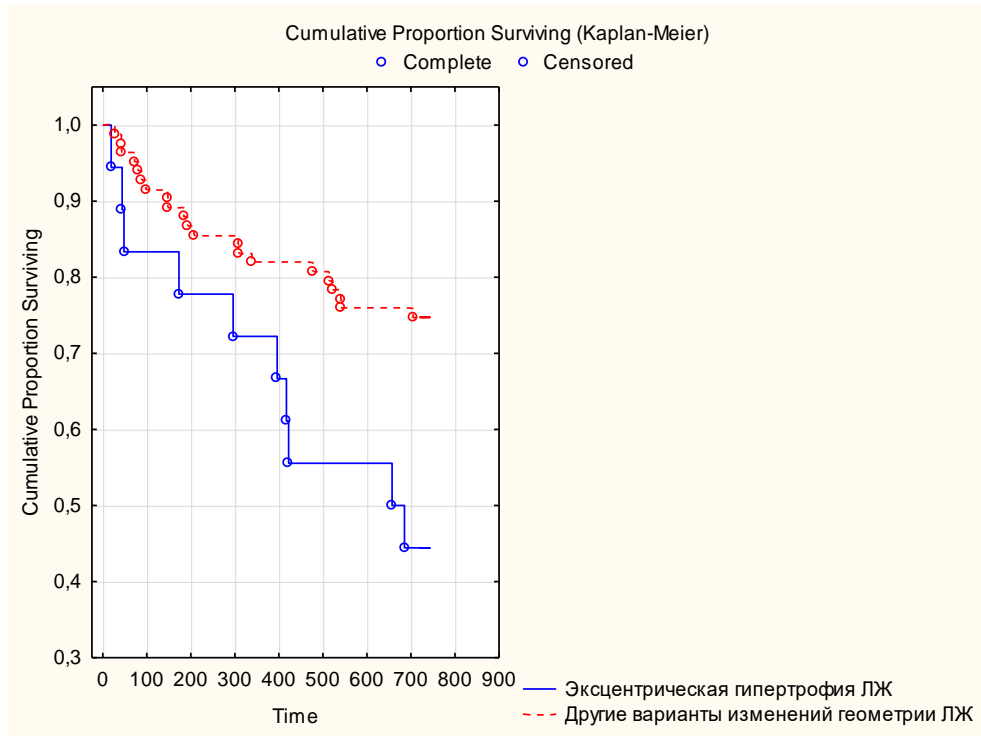


Рисунок 16. Кривые выживаемости больных в зависимости от типов геометрии левого желудочка на фоне химиотерапевтического лечения

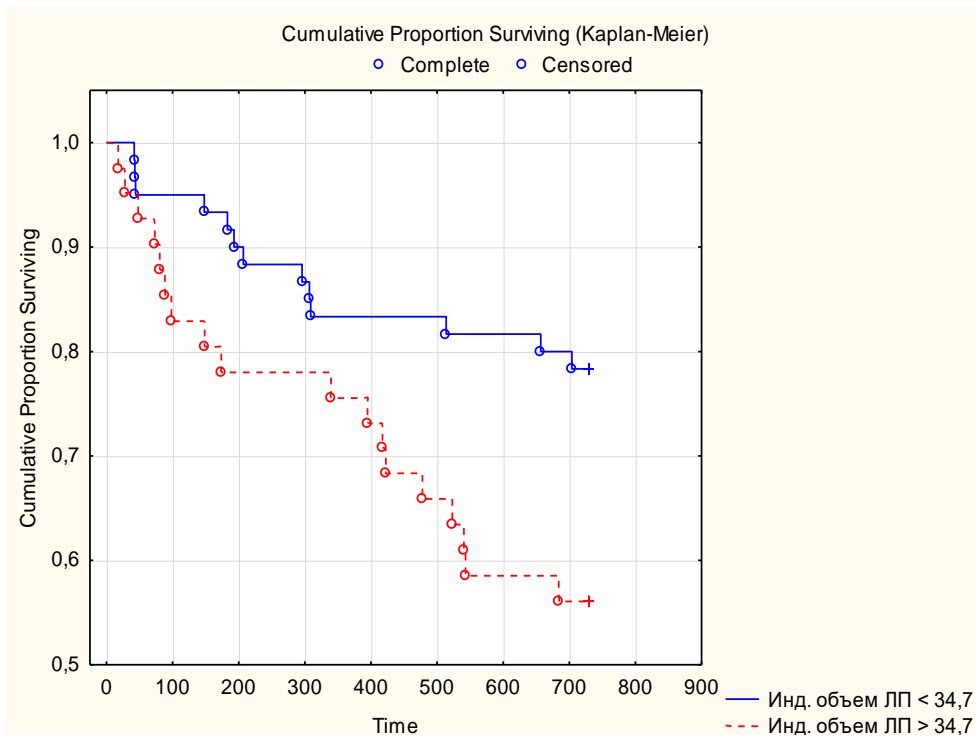


Рисунок 17. Кривые выживаемости больных в зависимости от значений инд. объема ЛП на фоне химиотерапевтического лечения

Для анализа влияния индексированного объема ЛП на выживаемость онкологических больных было образовано 2 группы пациентов с учетом среднего значения (Med), равного 25,1 мл/м²: первая группа - 51 больных с ИКСО ЛП > 25,1

мл/м², из них 31 (60,8%) выживших, 20 (39,2%) умерших, вторая группа - 49 участников исследования с иКСО ПП <25,1 мл/м², из них 39 (78,0% выживших, 11 (22,0%) умерших. Как можно видеть на рисунке 18, иКСО ПП >25,1 мл/м² сопровождается повышением смертности (p=0,027).

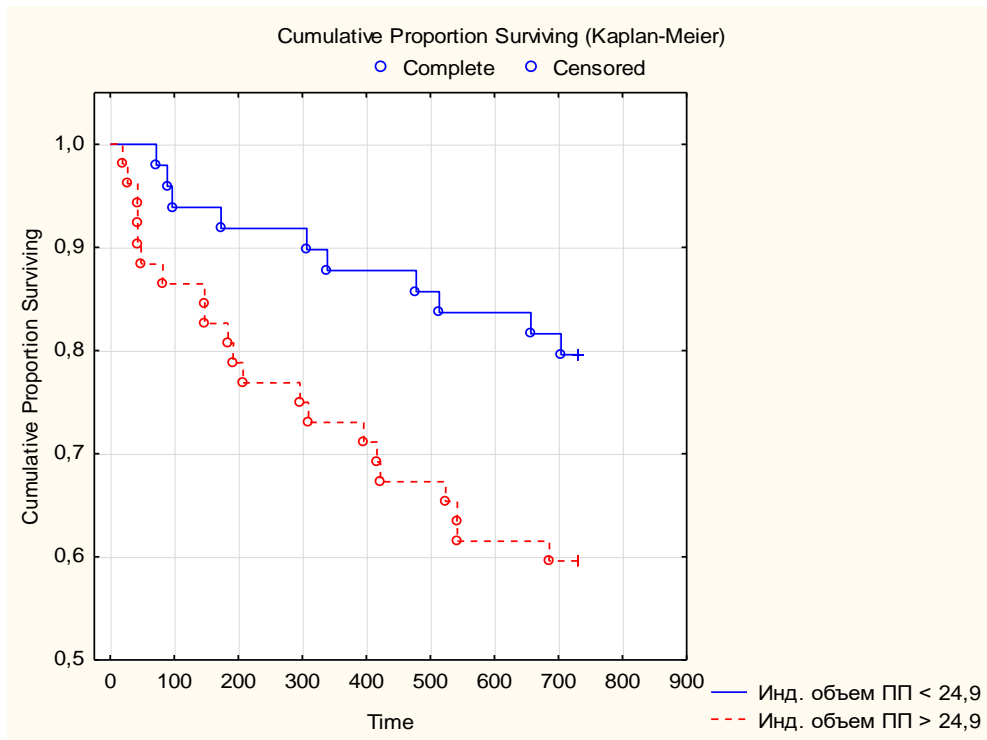


Рисунок 18. Кривые выживаемости больных в зависимости от значений индексированного объема ПП на фоне химиотерапевтического лечения

При анализе маркеров фиброза и воспаления миокарда более выраженное прогностическое значение отмечалось у sST2. В связи с этим было образовано 2 группы пациентов с учетом среднего значения (Mean) уровней sST2, равного 25,5 нг/мл: первая группа - 24 больных с концентрацией sST2 >25,5 нг/мл, из них 11 (45,8%) выживших, 13 (54,2%) умерших, вторая группа - 44 участника исследования с содержанием sST2 <25,5 нг/мл, из них 34 (77,3%) выживших, 10 (22,7%) умерших. Как можно видеть на рисунке 19, увеличение уровня >25,5 нг/мл сопровождается повышением смертности. (p=0,008).

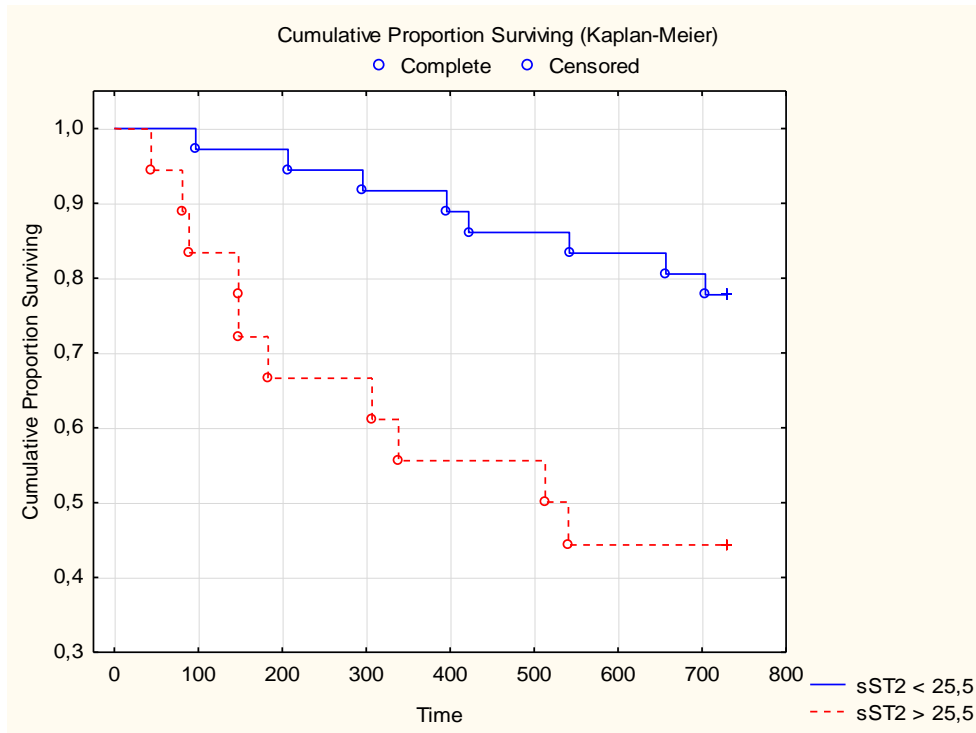


Рисунок 19. Кривые выживаемости больных в зависимости от исходного содержания sST2 на фоне химиотерапевтического лечения

При анализе возможного влияния нарушений ритма на выживаемость онкологических больных было выявлено прогностическое значение ФП, частой НЖЭС, частой ЖЭС. Для оценки влияния ФП на выживаемость онкологических пациентов было выделено 2 группы: первая группа – 14 больных с ФП, среди них 5 (35,7%) выживших, 9 (64,3%) умерших, вторая группа - 87 участников исследования без ФП, среди них 65 (74,7%) выживших, 22 (25,3%) умерших. Как показано на рисунке 20, наличие ФП сопровождалось значительным повышением смертности в первой группе. Исходя из этого можно предположить, что наличие ФП является прогностически неблагоприятным признаком у онкологических больных ($p=0,0045$).

При анализе влияния частой НЖЭС на прогноз все больные были разделены на 2 группы. В первую группу были включены 13 пациентов, среди них 6 (46,2%) выживших, 7 (53,8%) умерших. Ко второй группе были отнесены 88 участников исследования, из них 64 (72,7%) выживших, 24 (27,3%) умерших.

Как показано на графике ($p=0,045$, Рисунок 21), наличие частой НЖЭС сопровождалось значительным снижением выживаемости данной группы больных.

При оценке влияния частой ЖЭС на выживаемость были сформированы 2 группы: первая группа - 30 пациентов, среди них 17 (56,7%) выживших, 13 (43,3%) умерших и вторая группа - 71 больной, из них 53 (74,6%) выживших, 18 (25,4%) умерших.

Исходя из полученных данных ($p=0,039$, Рисунок 22), наличие частой ЖЭС являлось прогностически неблагоприятным признаком.

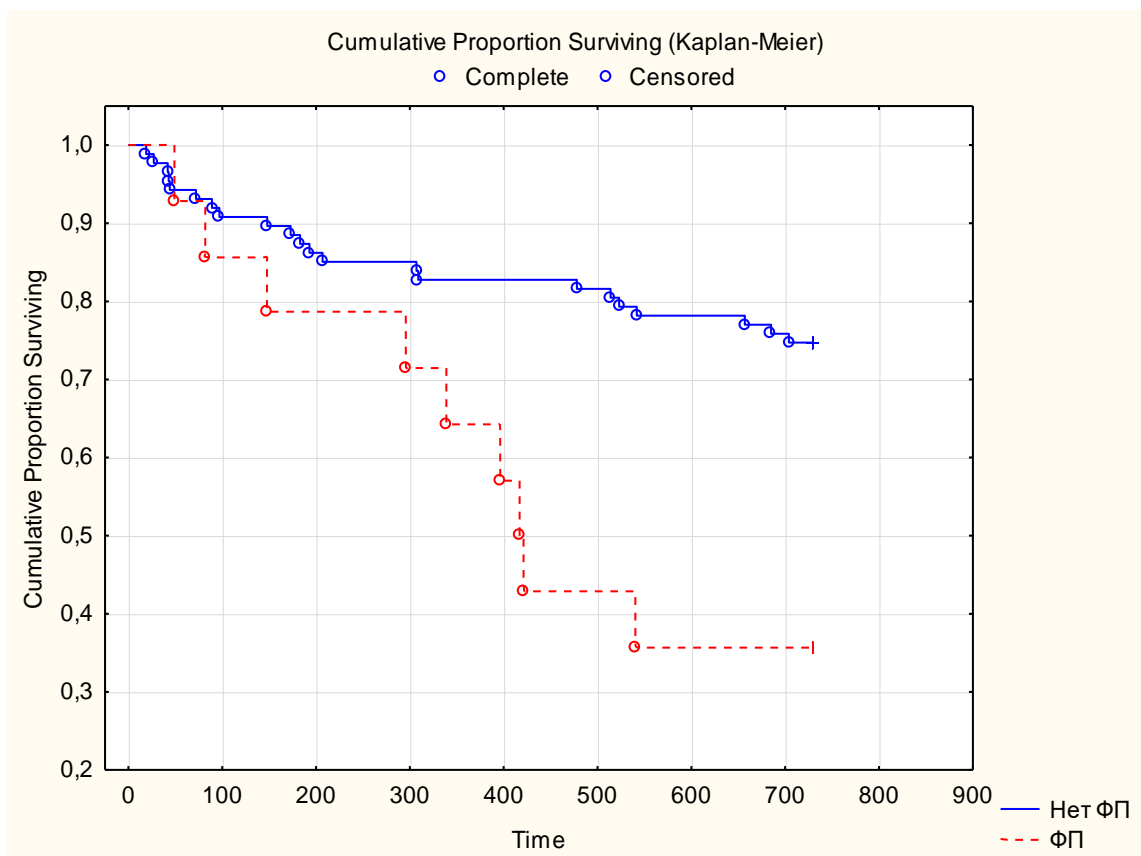


Рисунок 20. Кривые выживаемости больных в зависимости от наличия ФП на фоне химиотерапевтического лечения

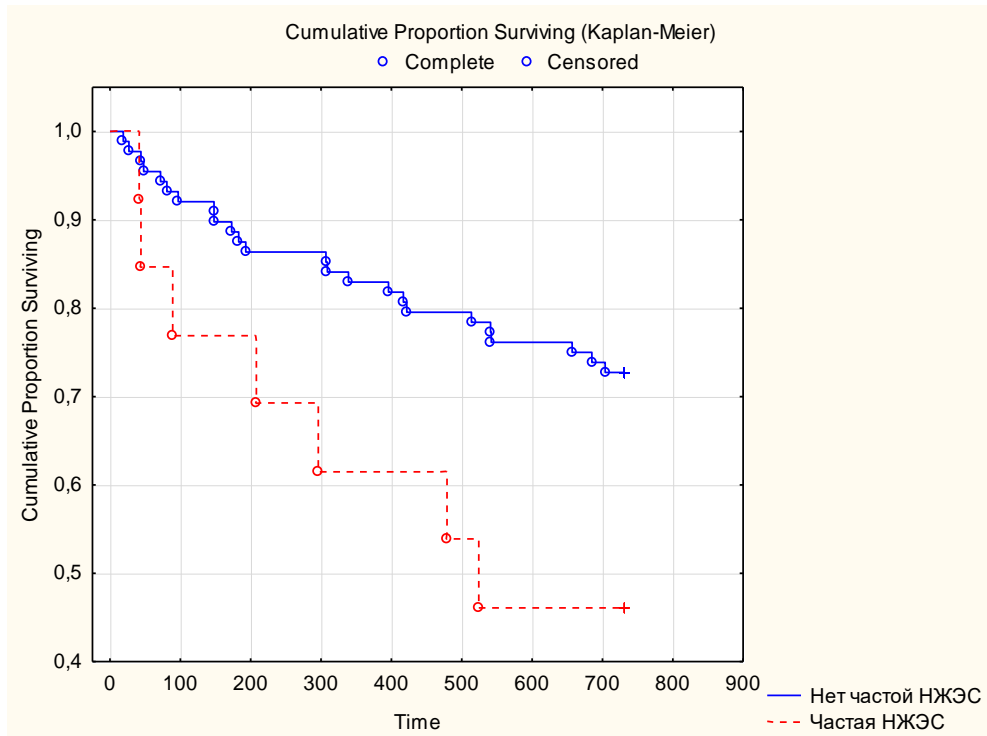


Рисунок 21. Кривые выживаемости больных в зависимости от наличия частой НЖЭС на фоне химиотерапевтического лечения

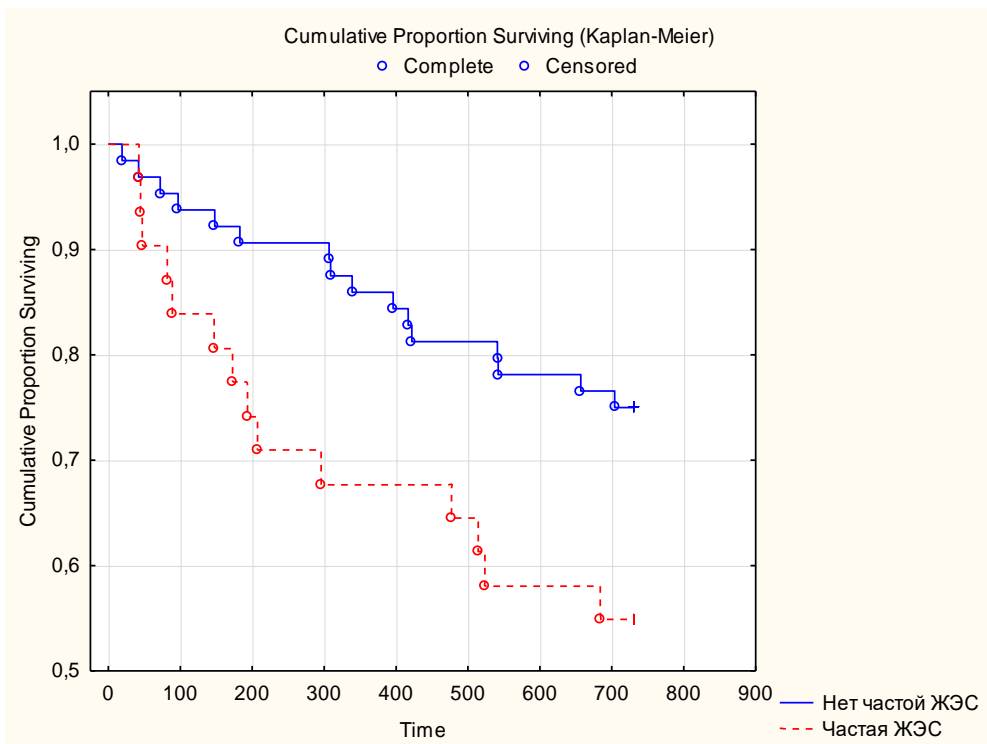


Рисунок 22. Кривые выживаемости больных в зависимости от наличия частой ЖЭС на фоне химиотерапевтического лечения

Все рассмотренные выше переменные были внесены в многофакторную регрессионную модель Кокса. В результате пошагового анализа определялись

показатели, имеющие наибольшее прогностическое значение. Из 11 внесенных переменных (пол, наличие/отсутствие колоректального рака, лечение антимиетаболитами/другими препаратами, наличие/отсутствие эксцентрической гипертрофии ЛЖ, инд. объем ЛП, инд. объем ПП, концентрация sST2, наличие/отсутствие ФП, наличие/отсутствие частой НЖЭС, наличие/отсутствие частой ЖЭС) достоверными оказались: мужской пол пациента ($p=0,001$), наличие ФП ($p=0,037$), и лечение антимиетаболитами ($p=0,0045$).

Таким образом, проведенный однофакторный регрессионный анализ выявил 11 неблагоприятных прогностических факторов у онкологических пациентов, получавших противоопухолевое лечение. Повышение смертности было выявлено у больных мужского пола с локализацией рака в кишечнике или легких, получавших в составе полихимиотерапии антимиетаболиты и имевших выраженные ограничения физической активности (2 балла по шкале ECOG). Прогностически неблагоприятным оказалось наличие у онкологических пациентов эксцентрической гипертрофии левого желудочка, увеличение индексированного объема левого предсердия более $34,7 \text{ мл/м}^2$, объема правого предсердия более $25,1 \text{ мл/м}^2$, Более высокая смертность отмечалась у больных с повышенным уровнем растворимого супрессора туморогенности 2 (sST2) более $25,5 \text{ нг/мл}$. На неблагоприятный исход заболевания также влияло наличие у онкологических пациентов фибрилляции предсердий, частой желудочковой или наджелудочковой экстрасистолии. По результатам многофакторного регрессионного анализа было выявлено 3 наиболее значимых предиктора неблагоприятного исхода у онкологических пациентов, получавших химиотерапию: мужской пол, наличие фибрилляции предсердий, лечение антимиетаболитами в составе полихимиотерапии.

Таким образом, можно отметить, что в нашем исследовании аритмия была выявлена у 21% онкологических пациентов, получавших полихимиотерапию. Чаще всего развивалась наджелудочковая или желудочковая экстрасистолия, как правило, в период с 6 по 12 месяц наблюдения. По данным ROC-анализа предиктором нарушений ритма и

проводимости у онкологических пациентов являлось увеличение индексированного объема левого предсердия более 36,6 мл/м², снижение его глобальной продольной деформации менее 24%, а также снижение глобальной продольной деформации левого желудочка в трехмерном режиме менее -18%. Длительное наблюдение показало, что смертность онкологических пациентов с аритмиями существенно выше, чем без них (41% и 21%, ($p < 0,05$) соответственно). В ходе сравнительного анализа выживших и умерших пациентов были определены факторы неблагоприятного исхода у онкологических больных, получавших противоопухолевое лечение. Наиболее значимые из них были использованы при проведении однофакторного регрессионного анализа. Неблагоприятными прогностическими факторами у онкологических пациентов стали: мужской пол, локализация рака в кишечнике или легких, наличие в составе полихимиотерапии антиметаболитов. Повышение смертности было выявлено у больных с расширенными предсердиями (более 34,7 и 25,1 мл/м² для левого и правого предсердия, соответственно). Прогностически неблагоприятные структурно-функциональные изменения сердца могут быть связаны с развитием фиброза миокарда, что подтверждается повышением у умерших онкологических пациентов уровня растворимого супрессора туморогенности (более 25,5 нг/мл). Среди нарушений ритма и проводимости отрицательное влияние на исход заболевания имела фибрилляция предсердий, частая наджелудочковая или желудочковая экстрасистолия. По результатам многофакторного регрессионного анализа наиболее значимыми прогностическими факторами являлись: мужской пол, наличие фибрилляции предсердий и прием антиметаболитов в составе полихимиотерапии.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

До настоящего время онкологические заболевания остаются одной из главных причин смертности по всему миру, однако в 1990-х годах благодаря появлению новых способов лечения удалось добиться значительного прогресса, в результате чего отмечается устойчивый рост числа выживших пациентов. Так, по данным Национального института онкологии США 5-летняя относительная выживаемость при раке в период с 1975 по 2008 гг. выросла на 19% [106]. Согласно отчету о состоянии онкологической помощи в России отмечается постепенное увеличение доли больных, состоявших на учете в онкологических учреждениях более 5 лет с момента выявления диагноза злокачественного новообразования с 64,7% в 2011 г. до 67,5% в 2021 г. [9].

В связи с этим важно учитывать роль побочных эффектов, связанных с лечением онкологических заболеваний, среди которых наиболее значимыми являются негативные проявления со стороны сердечно-сосудистой системы или кардиотоксичность. Клинические проявления кардиотоксичности разнообразны. Во время и после проведения противоопухолевого лечения могут возникать систолическая и/или ДД миокарда, ХСН, ИБС, АГ, легочная гипертензия, инсульты, мио- и перикардиты, приобретенные пороки сердца, кровотечения, аритмии, тромбозы и тромбоэмболии [4]. Кроме того, кардиотоксические проявления являются ведущей причиной смертности среди онкологических пациентов, не связанной с заболеванием раком [149].

Одними из малоизученных проявлений кардиотоксических осложнений являются нарушения ритма и проводимости. Выявляемые электрофизиологические нарушения, среди которых ФП, частая НЖЭС, ЖЭС высоких градаций, удлинение интервала QTc, отличаются высокой степенью разнообразия, однако количество публикаций в этой области ограничено и имеющиеся данные противоречивы. В разных исследованиях частота выявления аритмий у онкологических пациентов варьируется от 2,9% до 36 % [13, 26, 83, 88].

Сведения о влиянии на прогноз нарушений ритма и проводимости, возникающих при проведении химиотерапевтического лечения, разнятся: одни источники утверждают, что аритмии у онкологических пациентов оказывает малое влияние на исходы [42, 137], в то же время другие публикации описывают возможность развития нежелательных явлений вплоть до внезапной сердечной смерти [20, 68].

В нашей работе, как и в других исследованиях [60, 71, 85, 127, 144-145] было подтверждено, что нарушения ритма и проводимости чаще развиваются у онкологических пациентов старшего возраста. Так в популяционном ретроспективном исследовании Nu Y. et al. [85] на выборке из 24125 пациентов с впервые выявленными злокачественными новообразованиями с 2000 по 2009 гг. показали, что у 423 больных, у которых в процессе наблюдения была впервые выявлена ФП, развитие аритмии было достоверно связано с пожилым возрастом (> 58 лет) и наличием ИБС. A. Singla et al. изучали частоту развития аритмий у 983 онкологических пациентов при проведении трансплантации аутологичных стволовых клеток периферической крови на фоне иммуносупрессивной терапии. Оказалось, что впервые выявленная ФП развилась у 71 больного (7%) пожилого возраста (> 63 лет) [144].

Результаты нашего исследования подтверждают ранее описанные в других работах данные о преобладании распространенности аритмий среди пациентов с колоректальным раком и раком легких [36, 69, 80, 87, 155]. Так S. Guzzetti в исследовании «случай-контроль» на выборке из 1463 пациентов продемонстрировали, что среди больных с колоректальным раком ФП встречается в 2,5 раза чаще, по сравнению с контрольной группой (24 (5%) vs 13 (2%) $p < 0,05$) [80]. В другом популяционном исследовании R. Erichsen et al., основываясь на данных Датского регистра, проводили сравнение 28333 пациентов с ФП с 283260 больными без аритмий. У пациентов с колоректальным раком было выявлено повышение риска возникновения ФП в течение 90 дней с момента диагностирования онкологического заболевания (скорректированное ОШ = 11,8, 95% ДИ 9,31–14,9) [69]. M. Onaitis et al. на основе базы данных по общей торакальной хирургии Общества торакальных хирургов США проанализировали

данные 13906 пациентов с раком легких, которым выполнялись хирургические вмешательства с 2002 по 2008 гг. Частота развития ФП в послеоперационном периоде составила 12,6 % (ОШ 5,91, 95% ДИ 2,07–16,88) [120]. S. Waliany et al. использовали базу данных фармаконадзора ВОЗ Vigibase для выявления частоты возникновения аритмий при проведении противоопухолевой терапии пациентам с немелкоклеточным раком легкого. При включении в терапию осимертиниба у больных отмечалось появление частой НЖЭС (ОШ=1.90, 99% ДИ: 1.26–2.86) и удлинения QTc (ОШ 5.16, 99% ДИ: 3.92–6.81) [155].

Согласно данным нашего исследования, на фоне применения антиметаболитов аритмии выявлялись чаще, чем на фоне других классов противоопухолевых средств. Вместе с тем, полученные нами результаты отличаются от данных других авторов. Так, в классификации риска кардиотоксичности, указанной в клинических рекомендациях по кардиоонкологии ESC, данная группа химиопрепаратов изначально не рассматривалась как значительно влияющая на развитие поражений сердца. Среди опубликованных работ, изучавших частоту встречаемости нарушений ритма и проводимости у онкологических пациентов на фоне противоопухолевого лечения, наибольшее количество посвящено антрациклинам и таргетным препаратам [24, 41, 50, 66, 125]. Так Атіока и соавт. проспективно наблюдали 249 пациентов с Неходжкинской лимфомой, которым были назначены антрациклины. К завершению химиотерапевтического лечения у 15 участников (6%) развилась впервые выявленная ФП [24]. В ряде исследований, изучавших эффективность применения ибрутиниба при лечении хронического лимфолейкоза и В-клеточной лимфомы в общей выборке (1127 пациентов) также оценивалась частота развития ФП, которая составила 3,6-7,2% за период наблюдения 9-20 месяцев. В некоторых публикациях, например, Petrinі et al. изучалась частота развития побочных эффектов при совместном применении сорафениба и антиметаболита 5-ФУ. В небольшой выборке из 39 больных с гепатоцеллюлярной карциномой частота развития ФП составила 5,1% [125].

В нашей работе было показано, что у онкологических больных с аритмиями преобладает конечная стадия нарушения геометрии левого желудочка – эксцентрическая гипертрофия, что частично находит подтверждение в других публикациях. Q.M. Chen [54] описывает развитие гипертрофии кардиомиоцитов и острых аритмий у пациентов, получавших антрациклины (доксорубицин). Также для противоопухолевого антибиотика блеомицина было описано развитие фиброза легких, в результате которого развилась легочная гипертензия, вызывающая перегрузку и гипертрофию камер сердца, в т.ч. числе левого желудочка. Однако этот механизм развития гипертрофии был отнесен авторами к хронической, долгосрочной кардиотоксичности [82]. Дополнительно Y. Seko et al. [141] в ретроспективном исследовании 4014 пациентов обнаружили, что распространенность нарушений ритма, в частности ФП, увеличивалась в зависимости от степени выраженности нарушений геометрии ЛЖ: 10,4%, 10,5%, 14,8% и 16,8% соответственно, у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ, концентрическим ремоделированием, концентрической и эксцентрической гипертрофией.

Согласно данным нашего исследования, для онкологических пациентов с нарушениями ритма и проводимости характерно увеличение объема левого и правого предсердий. Эти данные подтверждаются и другими авторами, в частности, С. Vergamini обнаружил взаимосвязь между увеличением индексированного объема левого предсердия при исходном ЭхоКГ исследовании с последующим развитием кардиотоксических осложнений у онкобольных, получавших таргетный препарат трастузумаб [35]. Доступных исследований, в которых бы оценивалось влияние объема правого предсердия на частоту выявления аритмий не выявлено.

Результаты нашего исследования продемонстрировали достоверное снижение ГПД ЛЖ, особенно в трехмерном режиме, у онкологических пациентов с аритмиями, в то время как уменьшения ФВ ЛЖ зафиксировано не было. В других работах ранее упоминалось о выраженном снижении ГПД ЛЖ, в т.ч. в 3D режиме, при развитии кардиотоксических осложнений, связанных с нарушениями

систолической функции ЛЖ. Так в проспективном исследовании F.Y. Song определение ГПД как в двухмерном, так и в трехмерном режимах у 89 пациентов с лимфомой, получавших антрациклины, оказалось эффективным для выявления признаков субклинической кардиотоксичности. Снижение 3D показателей выявлялось на более раннем сроке, по сравнению с 2D параметрами [146]. L. Zhang et al. в мета-анализе 14 исследований с участием 1515 пациентов с раком молочной железы, получавших антрациклины, также выявили снижение ГПД ЛЖ в трехмерном режиме у больных после проведения нескольких курсов химиотерапии, что определяет высокий потенциал применения 3D эхокардиографии для ранней доклинической диагностики кардиотоксических повреждений миокарда ЛЖ [167]. Также стоит отметить небольшое проспективное исследование Z. Wang et al. [156], в котором с помощью трехмерной эхокардиографии оценивалась ГПД в динамике у 30 пациентов с колоректальным раком, получавших химиотерапевтическое лечение по схеме mFOLFOX6 (оксалиплатин, 5-ФУ, фолинат кальция). Уже после проведения 1 курса химиотерапии было выявлено снижение ГПД в 3D режиме, в то время как достоверное снижение фракции выброса, остающееся в пределах нормальных значений, было зафиксировано после проведения 12 циклов лечения.

В нашей работе в основной группе было выявлено выраженное снижение деформации левого предсердия по сравнению с онкобольными без аритмий. В других публикациях также отмечались изменения деформации левого предсердия у пациентов при проведении химиотерапии. Так в ретроспективном исследовании N. Chen et al. оценивались параметры деформации ЛП у 91 онкобольного с раком молочной железы и 30 здоровых добровольцев. Спустя 12 месяцев от начала химиотерапии у онкологических больных было выявлено снижение значений деформации в фазах наполнения, протекания и сокращения, при этом объемные значения левого предсердия оставались в пределах нормы [53]. В другом ретроспективном исследовании H. Park et al. оценивались динамические изменения параметров деформации ЛП и ЛЖ у 72 пациенток с раком молочной железы, получавших химио- и таргетную терапию, у части из которых (n=13)

развились кардиотоксические осложнения. Снижение значений деформации ЛП в фазе наполнения ($15,0\% \pm 4,7\%$ vs. $8,9\% \pm 3,2\%$, $p < 0,001$) и деформации ЛЖ ($10,5\% \pm 1,3\%$ vs. $-9,1\% \pm 1,1\%$, $p = 0,002$) за время наблюдения было выявлено у всех онкобольных, наиболее выражено у пациентов с проявлениями кардиотоксичности. При этом определение деформации ЛП в фазе наполнения (cutoff 11.79%, чувствительность 76.9%, специфичность 81.4%) оказалось более эффективным в прогнозировании развития кардиотоксических осложнений, по сравнению с деформацией ЛЖ (cutoff value 9.9%, чувствительность 69.2%, специфичность 78.0%) [122]. В то же время полученные данные не согласуются с результатами ретроспективного исследования А.Т. Timóteo et al., в котором при оценке эхокардиографических показателей у 100 пациенток с раком молочной железы, получавших антрациклины и анти-HER2 препараты, достоверного за 12 месяцев наблюдения снижения деформации ЛП во всех 3 фазах выявлено не было [152].

Результаты нашего исследования показали, что среди онкологических пациентов с аритмиями преобладали выраженные нарушения ДФ левого желудочка. В других работах с участием пациентов с кардиотоксичностью также отмечалась большая распространенность ДД ЛЖ. В исследовании А.Т. Timóteo et al. в течение 1 года наблюдения у 20% пациентов развилась ДД или увеличилась степень ее выраженности [152]. В работе N. Chen et al., в отличие от раннего снижения деформации предсердий, признаки нарушения ДФ были выявлены у онкологических больных с раком молочной железы только через год от начала химиотерапевтического лечения [53].

В рамках нашего исследования у 68 включенных в исследование онкологических пациентов определялось содержание маркеров повреждения, воспаления и фиброза миокарда: сTnI, NT-proBNP, sST2, МПО. При этом отмечалось достоверное повышение NT-proBNP и sST2 среди онкологических пациентов с аритмиями, тогда как изменение TnI и МПО имело характер тенденции к увеличению.

Литературные данные о динамике маркеров кардиотоксичности на фоне химиотерапевтического лечения противоречивы, в исследованиях чаще всего оценивалось развитие систолической дисфункции ЛЖ. Так D. Cardinale et al. в нескольких работах продемонстрировали эффективность раннего определения TnI для прогнозирования снижения ФВ ЛЖ у пациентов, получающих химиотерапию [45-47, 138]. В то же время в нашем исследовании, целью которого было выявление аритмий, отмечалось равномерное повышение уровня TnI без статистических различий между группами.

Так же, как и в нашей работе, в проспективном исследовании G. Muckiene et al. с участием 85 пациенток с раком молочной железы у женщин с развившейся впоследствии кардиотоксичностью отмечались значительно более высокие исходные концентрации NT-proBNP, по сравнению с больными без кардиотоксичности ($113,7 \pm 37,2$ нг/л vs $87,3 \pm 44,3$ нг/л, $p = 0,021$). При этом после начала химиотерапии отмечалось дальнейшее повышение уровня NT-proBNP ($171,6 \pm 55,3$ нг/л vs $114,1 \pm 45,8$ нг/л, $p < 0,001$ после 1-го курса химиотерапии, $207,8 \pm 93,2$ vs $133,7 \pm 56,5$ нг/л, $p = 0,002$ после 2-го курса химиотерапии) [114]. Также следует отметить проспективное наблюдательное исследование T. Nojiri et al. в котором оценивались возможности NT-proBNP для прогнозирования послеоперационной ФП у 80 пациентов с раком легкого, часть которых получали неоадьювантную химиотерапию. У больных с развившейся в послеоперационном периоде ФП исходно отмечалось достоверное повышение концентрации NT-proBNP ($74,7 \pm 52,4$ пг/мл vs $13,5 \pm 9,1$ пг/мл, $p < 0,0001$) [117]. Авторы работы подтверждают эффективность использования NT-proBNP для выделения онкологических пациентов высокого риска возникновения ФП. В то же время F. Posch et al. в ретроспективном когортном исследовании на выборке из 185 пациенток с раком молочной железы, получавших трастузумаб, не выявили различий между больными по содержанию NT-proBNP. Риски кардиотоксичности достоверно не различались между участниками исследования с уровнями NT-proBNP ≤ 150 пг/мл ($n = 48$) и >150 пг/мл ($n = 22$), 12-месячный риск: 3% vs 0,11%, тест Грея $p = 0,23$) [128].

В ретроспективном когортном исследовании Chen C. et al. у больных с раком молочной железы ($n=91$) с развившейся кардиотоксичностью в результате проведения химиотерапии выявлялось значимое повышение sST2 ($92,06 \pm 72,32$ нг/мл vs $26,53 \pm 26,03$ нг/мл, $p = 0,005$) [52], что совпадало с полученными нами данными. Однако в проспективном многоцентровом исследовании H. Sawaya et al. у 81 пациентки с раком молочной железы, получавших антрациклины и трастузумаб, концентрация sST2 в процессе лечения достоверно не изменилась, (начало наблюдения 26 (23–35) нг/мл, после завершения терапии антрациклинами 27 (23–42) нг/мл, после завершения терапии трастузумабом 25 (22–31) нг/мл, при этом sST2 не являлся предиктором развития кардиотоксичности ($p=0.78$) [139].

В проведенном нами исследовании не было выявлено достоверных различий МПО между группами, однако средняя концентрация этого маркера может свидетельствовать о наличии воспалительной реакции миокарда на онкологическое заболевание и химиотерапию. По данным проведенного Y. Wu et al. мета-анализа 8 исследований с участием 1979 пациентов содержание МПО до и после химиотерапии было связано с повышенным риском развития кардиотоксичности (ОШ = 1,16, 90% ДИ 1,02–1,32, I^2 : 21%). Авторы приходят к выводу о том, что МПО может быть перспективным биомаркером раннего выявления кардиотоксичности в современной кардиоонкологической практике, однако требуются дополнительные исследования [159]. Напротив, в проспективном исследовании Dean M. et al. у 41 пациента концентрация МПО была максимальна до начала химиотерапии, с последующим достоверным уменьшением (перед началом химиотерапии 255,00 нг/мл (13–317,58), при завершении химиотерапии 171,00 нг/мл (90,48–304,78), $p = 0,049$, через 3-6 месяцев после завершения химиотерапии 112,10 нг/мл (78,80–162,03), $p < 0,001$) [63].

Согласно полученным нами результатам, суточное мониторирование ЭКГ в 12-ти отведениях по диагностической ценности значительно превосходило стандартную ЭКГ, позволяя чаще выявлять нарушения ритма и проводимости: ФП чаще в 1,6 раз (14 (29,8%) vs 9 (18,8%)), частую ЖЭС в 10 раз (30 (62,6%) vs 3

(6,3%)), частую НЖЭС чаще в 2,4 (12 (25,1%) vs 5 (10,4%)), нарушения внутрижелудочковой проводимости чаще в 1,9 раз (13 (27,5%) vs 7 (14,7%)), удлинение интервала QTc чаще в 2,5 раза (5 (10,6%) vs 2 (4,2%)), что частично подтверждается другими исследователями. Так В.Н. Федорец и соавт. при проведении стандартной ЭКГ и суточного мониторирования у 48 пациенток, завершивших курс химиотерапевтического лечения доксорубицином, обнаружили, что проведение стандартной ЭКГ в 12 отведениях позволило выявить НЖЭС у 12 (27,1 %) и ЖЭС — у 7 (14,6 %) больных, в то время как по результатам суточного мониторирования ЭКГ эти показатели составили 43 (89,6 %) и 21 (43,8 %) соответственно [14]. R.I. Jakacki et al. проводили кардиологическое обследование, включающее стандартную ЭКГ и холтеровское мониторирование, среди 73 взрослых пациентов, которые в детстве получали антрациклины (средняя доза 300 мг/м² (диапазон 50–750 мг/м²)) для лечения злокачественных новообразований. У 6 пациентов (8,2%) по данным суточного мониторирования ЭКГ было выявлено сложные нарушения ритма: НЖТ (n=3), парная желудочковая экстрасистолия (n=2) и эпизоды ускоренного идиовентрикулярного ритма (n=1), оставшиеся незамеченными на ЭКГ [88]. В то же время, A. Naing et al., проанализировав 8518 ЭКГ у 525 онкологических больных, выявили удлинения интервала QTc у 74 пациентов (14%, 95% ДИ (11%-17%)) при исходном обследовании, при этом был сделан вывод о нецелесообразности частого мониторинга ЭКГ, т.к. никакой клинически важной информации получено не было [115].

Согласно результатам ROC-анализа, проведенного нами для определения предикторов нарушений ритма и проводимости среди онкологических больных, получающих химио- и таргетную терапию, риск возникновения аритмии значимо возрастает при увеличении ИКСО ЛП более 36,6 мл/м², снижении ГПД ЛП в фазе наполнения менее 24%, снижении глобальной продольной деформации ЛЖ в трехмерном режиме менее -18%, что частично согласуется с уже опубликованными немногочисленными данными. Так F. Baptiste et al. в проспективном исследовании с участием 53 онкологических больных,

получавших ибрутиниб, установил, что общая заболеваемость ФП составила 38% за 2 года, при этом по результатам многофакторного анализа единственным независимым предиктором развития аритмии стали значения индексированного объема ЛП ≥ 40 мл/м² [33].

Результаты многофакторного регрессионного анализа, проведенного в нашем исследовании, определили 3 наиболее значимых предиктора неблагоприятного исхода с поправкой на другие неблагоприятные факторы у онкологических пациентов, получавших противоопухолевое лечение: мужской пол, наличие ФП, лечение антиметаболитами в составе полихимиотерапии. Прогностически неблагоприятное влияние антиметаболитов подтверждается данными других авторов. Так M. Rossi et al., используя ретроспективные данные системы здравоохранения Ломбардии, получили сведения об общей выживаемости у 681 пациентки с метастатическим раком молочной железы, получавшей трастузумаб в период с 2006 по 2009 гг. Кардиотоксические осложнения, в среднем, через 3 года развились у 32 (4,7%) женщин (из них у 13 (1,9%) — нарушения ритма), при этом одним из независимых предикторов ухудшения выживаемости при построении регрессионных моделей Кокса было включение в схему химиотерапии 5-ФУ (антиметаболиты) [135].

В то же время, опубликованы работы, в которых в качестве значимых факторов, влияющих на развитие неблагоприятных исходов, выделяются частая ЖЭС и неустойчивая ЖТ. Согласно результатам многофакторного анализа в проспективном исследовании M.S. Anker et al. среди 120 пациентов с немелкоклеточным раком легкого (n=33), раком поджелудочной железы (n=54), колоректальным раком (n=33) и 43 здоровых добровольцев, аналогичных по возрасту и полу, было выявлено, что неустойчивая ЖТ (ОШ 2,44, p=0,047) и частая ЖЭС (ОШ 1,021, p=0,047) являлись независимыми и значимыми предикторами смертности [26]. Аналогично A. Albrecht et al. в ретроспективном исследовании сравнивали данные онкологических пациентов (n=261), проходивших суточное мониторирование ЭКГ в кардиологическом отделении, с 35 здоровыми добровольцами, не отличавшимися по возрасту и полу. При

проведении многофакторного анализа было подтверждено, что у онкобольных с летальными исходами отмечалось большее количество желудочковых экстрасистол в течение 24 часов (54 (4–467) vs 12 (1–280), $p = 0,013$). В нашем исследовании наличие частой ЖЭС также оказывало неблагоприятное влияние на прогноз онкологических пациентов по результатам однофакторного регрессионного анализа ($p=0,03$), однако при добавлении других параметров этот фактор оказался менее значимым [21].

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что аритмии чаще выявляются у онкологических больных пожилого возраста, с локализацией процесса в кишечнике или легких, получающих в составе полихимиотерапии антиметаболиты. Полученные результаты во многом согласуются с данными последних публикаций. Подтверждается наличие специфических изменений ряда эхокардиографических параметров у онкологических пациентов с нарушениями ритма и проводимости, таких как преобладание эксцентрической гипертрофии левого желудочка, развитие диастолической дисфункции, увеличение индексированного конечного систолического объема левого предсердия. В то же время, в нашем исследовании впервые было показано, что снижение глобальной продольной деформации левого желудочка в трехмерном режиме и глобальной продольной деформации левого предсердия в фазе наполнения обладает предиктивными свойствами у онкологических пациентов с нарушениями ритма и проводимости, так как другие авторы изучали эти показатели преимущественно в связи с нарушением систолической функции ЛЖ. В других исследованиях чаще описано определение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, растворимого супрессора туморогенности 2 (sST2), миелопероксидазы в качестве маркеров нарушения сократительной функции миокарда. В нашем исследовании проводилось одновременное определение вышеперечисленных биомаркеров для выявления возможных механизмов развития аритмий у онкологических пациентов. Полученные нами и другими авторами результаты

подтверждают более высокую эффективность суточного мониторинга ЭКГ в 12-ти отведениях, по сравнению со стандартной ЭКГ в выявлении аритмий, что позволяет рекомендовать холтеровское мониторирование в качестве рутинного обследования онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение.

ВЫВОДЫ

1. Сложные нарушения ритма и проводимости чаще обнаруживались у онкологических пациентов, включенных в исследование, при наличии следующих факторов: мужской пол, пожилой возраст, первичная локализация опухолевого очага в кишечнике или легких, высокий и очень высокий риск кардиотоксичности, включение в схему полихимиотерапии антиметаболитов. Согласно полученным нами данным, частота выявления аритмий у онкологических пациентов, получавших химио- и таргетную терапию в течение 12 месяцев, составила 21%.
2. Наличие сложных нарушений ритма и проводимости у онкологических пациентов сопровождается выраженными структурно-функциональными изменениями сердца, такими как эксцентрическая гипертрофия левого желудочка с нарушением его диастолической функции, перегрузка правого желудочка, дилатация левого и правого предсердий. Увеличение индексированного объема левого предсердия более $34,7 \text{ мл/м}^2$ является прогностически неблагоприятным фактором у данной категории пациентов.
3. Изменения параметров деформации миокарда, определяемых по технологии speckle tracking, в частности снижение глобальной продольной деформации левого желудочка в трехмерном режиме менее -18%, деформации левого предсердия в фазе наполнения менее 24%, являются эффективными предикторами развития аритмий у онкологических пациентов, получающих таргетную и химиотерапию.
4. Мультибиомаркерный анализ позволяет выявить у онкологических пациентов, получавших противоопухолевое лечение, дополнительные факторы риска развития нарушений ритма и проводимости, а также неблагоприятного исхода основного заболевания, в частности увеличение уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-

proBNP) более 186,1 нг/л и повышение растворимого супрессора туморогенности 2 (sST2) более 25,5 нг/мл.

5. Преимущества в частоте выявления и определения локализации эктопических очагов нарушений ритма и проводимости при использовании 12-ти канального суточного мониторирования электрокардиограммы подтверждают целесообразность включения этого метода в комплекс диагностических мероприятий у онкологических пациентов, получающих химио- и таргетную терапию.
6. За время 24-месячного наблюдения смертность онкологических пациентов с аритмиями достоверно превосходила аналогичные показатели больных без нарушений ритма (41% против 21%, $p < 0,05$), при этом по результатам многофакторного анализа наиболее значимыми предикторами неблагоприятного исхода оказались мужской пол, наличие фибрилляции предсердий и лечение антимаетаболитами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У онкологических пациентов мужского пола, старшего возраста, с первичной локализацией опухолевого процесса в кишечнике или легких, с высоким и очень высоким риском кардиотоксичности, сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, получающих антиметаболиты в составе полихимиотерапии целесообразно дополнительно оценивать вероятность развития аритмий.
2. Для выявления предикторов нарушений ритма и проводимости у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение, в дополнение к стандартному эхокардиографическому исследованию рекомендована оценка глобальной продольной деформации левого предсердия в фазу наполнения и деформации левого желудочка в трехмерном режиме.
3. У онкологических пациентов, получающих таргетную и химиотерапию, целесообразно проведение мультибиомаркерного анализа с определением маркеров повреждения и фиброза миокарда (NT-proBNP, sST2), наряду с тропонином I, для оценки риска развития аритмий и определения прогноза основного заболевания.
4. Онкологическим пациентам, получавшим противоопухолевое лечение, рекомендовано проведение 12-ти канального суточного мониторирования электрокардиограммы для эффективного выявления нарушений ритма и проводимости и их локализации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АОЭ - Американское общество эхокардиографии

АСН-МОК – ассоциация сердечной недостаточности-международное общество кардиоонкологов

АСТ - аспартатаминотрансфераза

В – высокий риск

ГПД – глобальная продольная деформация

ЕАССВ - Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации

ЖЭС - желудочковая экстрасистолия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иКСО – индексированный конечный систолический объем

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛГ – легочная гипертензия

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МПО – миелопероксидаза

Н – низкий риск

НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия

ОВ – очень высокий риск

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердие

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

У – умеренный риск

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНС - центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиография

cTnI – кардиоспецифичный тропонин I

ECOG - Восточная объединённая группа онкологов

NT-proBNP - N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида

sST2 - растворимый супрессор туморогенности

TAPSE - систолическое движение плоскости кольца трикуспидального клапана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акилджонов, Ф.Р. Ранняя профилактика кардиотоксичности у онкологических пациентов: фокус на медикаментозной терапии / Ф.Р. Акилджонов, Ю.И. Бузиашвили, Э.У. Асымбекова. [и др.] // Креативная кардиология. – 2021. - 15(3). – с.322–331.
2. Алябьева, А.А. Кардиотоксические эффекты, вызванные применением антиметаболитов в химиотерапии онкологических заболеваний / А.А. Алябьева, Г.С. Маль // CardioСоматика. – 2021. - 12(3). – с.177–182.
3. Аракелян, М.Г. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. - 26(7). – с.190-260.
4. Васюк, Ю.А. Кардиоонкология: новый вызов нашего времени: сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения: монография / Ю.А. Васюк, Е.Н. Ющук, В.В. Несветов - Москва: КлиниМед Консалтинг, 2019. – 100 с.
5. Васюк, Ю.А. Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов: кто под угрозой? / Ю.А. Васюк, Е.Ю. Шупенина, Д.А. Выжигин [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. - 17(6). – с.900-907.
6. Джобава, Е.Р. Частота и риски развития аритмии у онкологических пациентов. / Е.Р. Джобава, И.М. Пацоева // Анналы аритмологии. - 2022, 19(1). - с.47-57.
7. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы,

электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): Руководство для врачей. — 4-е изд., испр. и доп. / М.С. Кушаковский, Ю.Н. Гришкин. — СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2020. — 720 с.: ил.

8. Перепечко, Д.Д. Лекарственно-индуцированная кардиотоксичность, ассоциированная с применением противоопухолевых антибиотиков / Д.Д. Перепечко, Г.С. Маль // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2021. — 9(1). - с.32–38.

9. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2022. — илл. — 239 с.

10. Потиевская, В.И. Взаимосвязь нарушений ритма сердца с противоопухолевой терапией онкологических заболеваний / В.И. Потиевская, А.А. Ахобеков, Е.В. Кононова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2020. - 19(5). — с.133-141.

11. Прус, Ю.А. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией и лучевой терапией. / Ю.А. Прус, И.В. Сергиенко, В.В. Кухарчук [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. - 2017. - 3(28). - с.56-72.

12. Федорец, В.Н. Фибрилляция предсердий у пациентов с онкологическим заболеванием (по данным анализа литературных источников) / В.Н. Федорец, И.В. Вологодина, В.С. Василенко [и др.] // Медицина: теория и практика. - 2023. — 8(1). с.17–27.

13. Федорец, В.Н. Оценка бессимптомных нарушений ритма сердца у пациенток с раком левой молочной железы на этапе проведения лучевой

терапии / В.Н. Федорец, И.В. Вологодина, Р.М. Жабина [и др.] // Медицина: теория и практика, - 2021. - 5(4), с.44-51.

14. Федорец, В.Н. Клинические аспекты бессимптомной аритмии у пожилых пациентов с раком левой молочной железы на этапе лучевой терапии / В.Н. Федорец, Р.М. Жабина, К.Л. Козлов [и др.] // Успехи геронтологии. – 2020. - 33(5). с.940-944.

15. Шупенина, Е.Ю. Клинический случай фибрилляции предсердий у пациентки с раком легкого / Е.Ю. Шупенина, Д.А. Выжигин, Л.Е. Гаганов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. - 27(11). – с.87-92.

16. Яндиева, Р.А. Кардиотоксичность при лечении онкологических заболеваний / Р.А. Яндиева, Э.К. Сарибекян, М.Н. Мамедов // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2018. - 6(17). - с.3-11.

17. Vitolo, M. ESC-EHRA EORP-AF Long-Term General Registry Investigators. Adherence to the "Atrial fibrillation Better Care" (ABC) pathway in patients with atrial fibrillation and cancer: A report from the ESC-EHRA EURObservational Research Programme in atrial fibrillation (EORP-AF) General Long-Term Registry / M. Vitolo, M. Proietti, V.L. [et al.] // European Journal of Internal Medicine. – 105(11). – p.54-62.

18. Abdel-Rahman, O. 5-Fluorouracil-related cardiotoxicity; findings from five randomized studies of 5-fluorouracil-based regimens in metastatic colorectal cancer / O. Abdel-Rahman // Clinical Colorectal Cancer. – 2019. - 18(1). – p.58–63.

19. Adabag, A.S. Etiology of sudden death in the community: results of anatomical, metabolic, and genetic evaluation / A.S. Adabag, G. Peterson, F.S. Apple [et al.] // American Heart Journal. – 2010. - 159(1). – p.33–39.

20. Ahmad, J. Anti-cancer Drugs Associated Atrial Fibrillation—An Analysis of Real-World Pharmacovigilance Data / J. Ahmad, A. Thurlapati, S.

Thotamgari [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. - 2022 15(9). - 739044.

21. Albrecht, A. Spontaneous Non-Sustained Ventricular Tachycardia and Premature Ventricular Contractions and Their Prognostic Relevance in Patients with Cancer in Routine Care / A. Albrecht, J. Porthun, J. Eucker [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2021. - 13(10). - 2303.

22. Alexandre, J. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines / J. Alexandre, J. Cautela, S. Ederhy [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. - 9(18). - e018403.

23. Alexandre, J. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: current knowledge and basic underlying mechanisms / J. Alexandre, J.J. Moslehi, K.R. Bersell [et al.] // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2018. – 189. – p.89–103.

24. Amioka, M. Prognostic significance of new-onset atrial fibrillation in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with anthracyclines / M. Amioka, A. Sairaku, T. Ochi [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2016. - 118(9). p.1386-1389.

25. Angelini, D.E. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation / D.E. Angelini, T. Radivoyevitch, K.R. McCrae [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2019. – 94(7). – p.780-785.

26. Anker, M.S. Ventricular tachycardia, premature ventricular contractions, and mortality in unselected patients with lung, colon, or pancreatic cancer: a prospective study / M.S. Anker, S. Haehling, A.J. Coats [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. - 23(1). – p.145-153.

27. Ankur, A.K. Breast Cancer and Atrial Fibrillation – A Malignant Combination? / A.K. Ankur, E.J. Benjamin, L. Trinquart // Heart Rhythm. – 2019/ - 16(3)/ - p.349-350.
28. Arbuck, S.G. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol / S.G. Arbuck, H. Strauss, E. Rowinsky [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 1993. - Monogr 15. – p.117–130.
29. Armenian, S.H. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American society of clinical oncologyclinical practice guideline / S.H. Armenian, C. Lacchetti, A. Barac [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2017. – 35. – p.893–911.
30. Asteggiano, R. Cancer and arrhythmias / R. Asteggiano, C. Norbiato, S. Marengo, I. Parrini // e-Journal of Cardiology Practice. – 2021. – 19 (21). – p.2020-2021
31. Bailey, C.C. Cardiac arrhythmias following pneumonectomy / C.C. Bailey, R.H. Betts // The New England Journal of Medicine. – 1943. – 229. – p.356-359.
32. Ballou, L.M. Control of cardiac repolarization by phosphoinositide 3-kinase signaling to ion channels / L.M. Ballou, R.Z. Lin, I.S. Cohen // Circulation Research. – 2015. – 116. – p.127–37.
33. Baptiste, F. High incidence of atrial fibrillation in patients treated with ibrutinib / F. Baptiste, J. Cautela, Y. Ancedy [et al.] // Open Heart. – 2019. - 6(1). - e001049.

34. Barros-Gomes, S. Rationale for setting up a cardio-oncology unit: our experience at Mayo Clinic / S. Barros-Gomes, J. Herrmann, S.L. Mulvagh [et al.] // *Cardio-Oncology*. – 2016. - 2(1). – p.5.

35. Bergamini, C. Left atrial volume in patients with HER2-positive breast cancer: One step further to predict trastuzumab-related cardiotoxicity / C. Bergamini, G. Dolci, A. Rossi [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2018. - 41(3). – p.349-353.

36. Bhave, P.D. Incidence, predictors, and outcomes associated with postoperative atrial fibrillation after major noncardiac surgery / P.D. Bhave, L.E. Goldman, E. Vittinghoff [et al.] // *American Heart Journal*. – 2012. – 164. – p.918-924.

37. Boriani, G. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) / G. Boriani, L. Fauchier, L. Aguinaga [et al.] // *EP Europace*. – 2019. - Jan 21(1). – p.7-8.

38. Boriani, G. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation and active cancer: an international survey on patient management / G. Boriani, G. Lee, I. Parrini [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2021. – 28. – p.611–621.

39. Boriani, G. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. G. Boriani,

C. Laroche, I. Diemberger [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2015. - 128(5). – p.509-518.e2.

40. Brana, I. Cardiotoxicity / I. Brana, J. Tabernero // *Annals of Oncology*. – 2010. - Suppl 7/ - p.173-179.

41. Burger, J.A. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia / J.A. Burger, A. Tedeschi, P.M. Barr [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2015. - 373(25). - 2425–2437.

42. Buza, V. Cancer treatment-induced arrhythmias: focus on chemotherapy and targeted therapies. V. Buza, B. Rajagopalan, A.B. Curtis // *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2017. – 10. - e005443.

43. Byrd, J.C. RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia / J.C. Byrd, J.R. Brown, S. O'Brien [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. - 371(3). – p.213-223.

44. Cancer tomorrow [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bubbles?sexes=0&mode=population&types=0>

45. Cardinale, D. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Lamantia [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. - 55(3). – p.213–220.

46. Cardinale, D. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy / D. Cardinale, M.T. Sandri, A. Colombo [et al.] // *Circulation*. – 2004. - 109(22). – p.2749–2754.

47. Cardinale, D. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy / D. Cardinale, M.T. Sandri, A. Martinoni [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2002. - 13(5). – p.710–715.
48. Cardinale, D. Cardiotoxic effects and myocardial injury: the search for a more precise definition of drug cardiotoxicity / D. Cardinale, M. Zaninotto, C.M. Cipolla [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2020. - 59(1). – p.51-57.
49. Herrmann, J. *Cardio-Oncology Practice Manual: A Companion to Braunwald's Heart Disease 1st Edition* / J. Herrmann - 2022. – Elsevier. - eBook
50. Chanan-Khan, A. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study / A. Chanan-Khan, P. Cramer, F. Demirkan [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2016. - 17(2). – p.200–211.
51. Chandrasekhar, S. QT interval prolongation associated with cytotoxic and targeted cancer therapeutics / S. Chandrasekhar, M.G. Fradley // *Current treatment options in oncology*. – 2019. - 20(7). - p.55
52. Chen, C. Prognostic role of serum soluble ST2 of advanced breast cancer patients: a retrospective cohort study / C. Chen, J. Li, L. Rossi [et al.] // *Translational cancer research*. – 2023. - 12(8). – p.2128-2137.
53. Chen, N. Evaluation of left atrial function and mechanical dispersion in breast cancer patients after chemotherapy / N. Chen, A. Liu, S. Sun [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2022. - 45(5). – p.540-548.
54. Chen, Q.M. Molecular mechanisms of cardiac hypertrophy induced by toxicants / Q.M. Chen, V.C. Tu, S. Purdon [et al.] // *Cardiovascular Toxicology*. – 2001. - 1(4). – p.267-283.

55. Cheng, W.L. Pathophysiology of cancer therapy-provoked atrial fibrillation / W.L. Cheng, Y.H. Kao, S.A. Chen [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – 219. – p.186–94.

56. Chu, G. Atrial fibrillation and cancer – an unexplored field in cardiovascular oncology / G. Chu, H.H. Versteeg, A.J. Verschuur [et al.] // *Blood Reviews*. – 2019. – 35. – p.59–67.

57. Chuang, S.Y. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and atrial fibrillation among a middle-aged population: a nationwide population-based cohort / S.Y. Chuang, P.F. Hsu, F.J. Lin [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2018. – 84. – p. 1290-1300.

58. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0. National Cancer Institute [Электронный ресурс]. - 2022. –Режим доступа: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.ht.

59. Conen, D. Risk of malignant cancer among women with new-onset atrial fibrillation. D. Conen, J.A. Wong, R.K. Sandhu [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2016. – 1. – p. 389-396.

60. Curigliano, G. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations / G. Curigliano, D. Lenihan, M. Fradley [et al.] // *Annals of Oncology*. - 2020. – 31. – p.171–190.

61. Curigliano, G. QTc prolongation assessment in anticancer drug development: clinical and methodological issues / G. Curigliano, G. Spitaleri, F. de Braud [et al.] // *Ecancermedicallsciencero* – 2009. – 3. – p.130.
62. D'Souza, M. CHA(2)DS(2)-VASc score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer / M. D'Souza, N. Carlson, E. Fosbøl [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2018. – 25. – p.651–658.
63. Dean, M. Cardiac and noncardiac biomarkers in patients undergoing anthracycline chemotherapy - a prospective analysis / M. Dean, M.J. Kim, S. Dimauro [et al.] // *Cardiooncology*. – 2023. - 9(1). – p.23.
64. Diakos, C.I. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness / C.I. Diakos, K.A. Charles, D.C. McMillan [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2014. – 15. – p.493-503.
65. Doria, G. Evaluation of acute cardiotoxicity from the combination cyclophosphamide-mitoxantrone-5-fluorouracil (CMF) with Holter ECG / G. Doria, F. Cangemi, A. Tosto [et al.] // *Minerva Cardiology and Angiology*. – 1990. - 8(5). - p.223-226.
66. Dreyling, M. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study / M. Dreyling, W. Jurczak, M. Jerkeman [et al.] // *The Lancet*. – 2016. 387(10020). – p.770–778.
67. Duan, J. Anticancer drugs-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death: current evidence and future research perspectives / J. Duan, J. Tao, M. Zhai [et al.] // *Oncotarget*. – 2018. - 9(39). – p.25738-25749.

68. Enriquez, A. Increased incidence of ventricular arrhythmias in patients with advanced cancer and implantable cardioverter- defibrillators / A. Enriquez, J. Biagi, D. Redfearn [et al.] // JACC Clinical Electrophysiology. - 2017. - 3(1). – p.50–56.

69. Erichsen, R. Colorectal cancer and risk of atrial fibrillation and flutter: a population-based case–control study / R. Erichsen, C.F. Christiansen, F. Mehnert [et al.] // Internal and Emergency Medicine. – 2011. - 7(5). - 431–438.

70. Essa, H. Chemotherapy-Induced Arrhythmia – Underrecognized and Undertreated / H. Essa, D.J Wright., R. Dobson [et al.] // The American Journal of Medicine. – 2021. - 134(10). - 1224-1231.e1.

71. Farmakis, D. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer / D. Farmakis, J. Parissis, G. Filippatos // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – 63. – p.945–953.

72. Fazal, M. Arrhythmia Patterns in Patients on Ibrutinib. / M. Fazal, R. Kapoor, P. Cheng [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – 8. – p.792310.

73. Feliz, V. Melphalan-induced supraventricular tachycardia: incidence and risk factors / V. Feliz, S. Saiyad, S.M. Ramarao [et al.] // Clinical Cardiology, 2011. - 34(6). – p.356-359.

74. Fradley, M.G. Rates and Risk of Atrial Arrhythmias in Patients Treated With Ibrutinib Compared With Cytotoxic Chemotherapy / M.G. Fradley, M. Gliksman, J. Emole [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2019. - 124(4). – p.539-544.

75. Fradley, M.G. QT prolongation and oncology drug development / M.G. Fradley, J. Moslehi // *Cardiac electrophysiology clinics*. – 2015. – 7. – p.341–55.
76. Fradley, M.G. Rates and risk of arrhythmias in cancer survivors with chemotherapy-induced cardiomyopathy compared with patients with other cardiomyopathies / M.G. Fradley, F. Viganego, K. Kip [et al.] // *Open Heart*. - 2017. 4(2). - e000701.
77. Globocan 2020, all cancers [Электронный ресурс]. – 2020. – Режим доступа: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
78. Go, A.S. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / A.S. Go, E.M. Hylek, K.A. Phillips [et al.] // *The Journal of the American Medical Association*. - 2001. - 285(18). - 2370–2375.
79. Guha, A., Ventricular Arrhythmias Following Ibrutinib Initiation for Lymphoid Malignancies / A. Guha, M.H. Derbala, Q. Zhao [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. - 72(6). – p.697-698.
80. Guzzetti, S. Colorectal cancer and atrial fibrillation: a case-control study / S. Guzzetti, G. Costantino, S. Sada [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2002. - 112(7). – p.587–588.

81. Hajjar, L.A. Atrial Fibrillation and Cancer / L.A. Hajjar, S.M.R. Fonseca, T.I.V. Machado // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – 8. – p.590768.
82. Hay, J. Mechanisms of bleomycin-induced lung damage / J. Hay, S. Shahzeidi, G. Laurent // *Archives of Toxicology*. – 1991. – 65. – p.81–94.
83. Herrmann, J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia / J. Herrmann // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. - 17(8). – p.474-502.
84. Hindricks, G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – 42. – p.373–498.
85. Hu, Y. Incident thromboembolism and heart failure associated with newonset atrial fibrillation in cancer patients / Y. Hu, C. Liu, P.M. Chang [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – 165. – p.355–357.
86. Hussain, M. Impact of timing of atrial fibrillation, CHA2DS2-VASc score and cancer therapeutics on mortality in oncology patients / M. Hussain, R. Misbah, E. Donnellan [et al.] // *Open Heart*. – 2020. - 7(2). - e001412.
87. Imperatori, A. Atrial fibrillation after pulmonary lobectomy for lung cancer affects long-term survival in a prospective single-center study / A. Imperatori, G. Mariscalco, G. Riganti [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2012. – 7. – p.4.

88. Jakacki, R.I. Comparison of cardiac function tests after anthracycline therapy in childhood. Implications for screening / R.I. Jakacki, R.L. Larsen, G. Barber. [et al.] // 1993. - 72(9). – p.2739-2745.

89. Jakobsen, C.B. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: a Nationwide population-based 12 year follow up study / C.B. Jakobsen, M. Lamberts, N. Carlson [et al.] // BMC Cancer. – 2019. – 19. – p. 1105.

90. Jamani, R. High prevalence of potential drug-drug interactions in patients with castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate / R. Jamani, E.K. Lee, S.R. Berry [et al.] // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2016. – 72. – p.1391–1399.

91. January, C.T. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / C.T. January, L.S. Wann, H. Calkins [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. - 74(1). – p.104-132.

92. Johnson, D.B. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade / D.B. Johnson, J.M. Balko, M.L. Compton [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2016. - 375(18). – p.1749-1755.

93. Jurczyk, M. Cardiotoxicity of Fluoropyrimidines: Epidemiology, Mechanisms, Diagnosis, and Management / M. Jurczyk, M. Król, A. Midro [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. - 10(19). – p. 4426.
94. Kaplan, B.M. Complete AV block following mediastinal radiation therapy: electrocardiographic and pathologic correlation and review of the world literature / B.M. Kaplan, A.J. Miller, S. Bharati [et al.] // *J Interv Card Electrophysiol*. – 1997. - 1(3). – p.175-88.
95. Kattelus, H. Cancer increases the risk of atrial fibrillation during longterm follow-up (OPERA study). / H. Kattelus, Y.A. Kesäniemi, H. Huikuri, O. Ukkola // *PLOS ONE*. – 2018. - 13(10). - e0205454.
96. Khan, M.A. A retrospective study of cardiotoxicities induced by 5-fluouracil (5-FU) and 5-FU based chemotherapy regimens in Pakistani adult cancer patients at Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital & Research Center / M.A Khan., N. Masood, N. Husain [et al.] // *Journal of Pakistan Medical Association*. – 2012. - 62(5). – p.430–434.
97. Kilickap, S. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin / S. Kilickap, I. Barista, E. Akgul [et al.] // *Southern Medical Journal*. - 2007. - 100(3). – p. 262–265.
98. Koca, D. Clinical and electrocardiography changes in patients treated with capecitabine / D. Koca, T. Salman, I.T. Unek [et al.] // *Chemotherapy*. - 2012. – 57. – p.381–387.

99. Kovčín, V. Disturbed cardiac rhythm as a manifestation of cardiotoxicity of individual doses of anthracycline cytostatics / V. Kovčín //, *Medical Science Monitor.* – 1999. - 5(1). – p,32-39.

100. Kusumoto, F.M. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / F.M. Kusumoto, M.H. Schoenfeld, C. Barrett [et al.] // *Circulation.* – 2019. - 140(8). - e382-e482.

101. Lancellotti, P. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation / P. Lancellotti, T.M. Suter, T. López-Fernández [et al.] // *European Heart Journal.* – 2019. – 40. – p. 1756–1763.

102. Lee, C.W. Atrial fibrillation is associated with morphine treatment in female breast cancer patients: a retrospective population-based time-dependent cohort study / C.W. Lee, C.H. Muo, J.A. Liang [et al.] // *Medicine (Baltimore).* - 2016. – 95. - e3102.

103. Lee, D.H. Electrophysiologic Complications in Cancer Patients / D.H. Lee, S. Chandrashekar, M.G. Fradley [et al.] // *Methodist Debaquey Cardiovascular journal.* – 2019. - 15(4). – p. 282-288.

104. Lipton, J.H. . Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial / J.H.

Lipton, C. Chuah, A. Guerci-Bresler [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2016. – 17. – p.612-621.

105. Lopez-Fernandez, T. Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations / T. Lopez-Fernandez , A. Martin-Garcia, I.R. Rabadán [et al.] // *Revista Espanola de Cardiologia*. – 2019. – 72. – p.749–759.

106. Lyon, A.R. 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) / A.R. Lyon, T. López-Fernández, L.S. Couch [et al.] // *European Heart Journal*. – 43 (41), p.4229–4361.

107. Martinello, R. Trastuzumab-related cardiotoxicity in patients with nonlimiting cardiac comorbidity / R. Martinello, P. Becco, P. Vici [et al.] // *The Breast*. – 2019. - 25(3). – p.444-449.

108. Matetic, A. Impact of cancer diagnosis on causes and outcomes of 5.9 million US patients with cardiovascular admissions / A. Matetic, M. Mohamed, R.J.H. Miller // *International Journal of Cardiology*. – 2021. – 341. – p.76-83.

109. Mazur, M. Burden of cardiac arrhythmias in patients with anthracycline-related cardiomyopathy / M. Mazur, F. Wang, D.O. Hodge [et al.] // *JACC Clin Electrophysiology*. 2017. – 3(2). – p.139-150

110. Menichelli, D. Cancer and atrial fibrillation: Epidemiology, mechanisms, and anticoagulation treatment / D. Menichelli, T. Vicario, P. Ameri [et al.] // *Progress in Cardiovascular Diseases*. - 2021. – 66. – p.:28-36.

111. Menna, P. Cancer drugs and QT prolongation: weighing risk against benefit / P. Menna, E. Salvatorelli, G. Minotti // *Expert Opinion on Drug Safety*. - 2017 - 16(10). – p.1099–1102.
112. Mery, B. Atrial fibrillation in cancer patients: hindsight, insight and foresight / B. Mery, J.B. Guichard, J.B. Guy [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – 240. – p.196-202.
113. Moloney, J.N. ROS signalling in the biology of cancer / J.N. Moloney, T.G. Cotter // *Seminars in Cell and Developmental Biology*. - 2018. – 80. – p.50-64.
114. Muckiene, G. Prognostic Impact of Global Longitudinal Strain and NT-proBNP on Early Development of Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline-Based Chemotherapy / G. Muckiene, D. Vaitiekus, D. Zaliaduonyte [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2023. - 59(5). – p.953.
115. Naing, A, Electrocardiograms (ECGs) in phase I anticancer drug development: the MD Anderson Cancer Center experience with 8518 ECGs / A. Naing, H. Veasey-Rodrigues, D.S. Hong [et al.] // *Annals of Oncology* – 2012. - 23(11). – p.2960-2963.
116. Navi, B.B. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer / B.B. Navi, A.S. Reiner, H. Kamel [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. - 70(8). – p.926–938.
117. Nojiri, T. Predictive value of B-type natriuretic peptide for postoperative atrial fibrillation following pulmonary resection for lung cancer / T. Nojiri, H. Maeda, Y. Takeuchi [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2010. - 37(4). – p.787-791.

118. O'Neal, W.T. Relation between cancer and atrial fibrillation (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study) / W.T. O'Neal, S.G. Lakoski, W. Qureshi [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2015. – 115. – p.1090-1094.

119. Okuma, K., Clinical study of acute cardiotoxicity of anti-cancer agents-- analysis using Holter ECG monitoring / K. Okuma, Y. Ariyoshi, K. Ota, // Gan To Kagaku Ryoho. – 1988. - 15(6). – p.1893-1900.

120. Onaitis, M. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database / M. Onaitis, T. D'Amico, Y. Zhao [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2010. – 90. – p.368-374.

121. Ou, S.H. Heart rate decrease during crizotinib treatment and potential correlation to clinical response / S.H. Ou, W.P. Tong, M. Azada [et al.] // Cancer. – 2013. – 119. – p.1969-1975.

122. Park, H. Left atrial longitudinal strain as a predictor of Cancer therapeutics-related cardiac dysfunction in patients with breast Cancer / H. Park, K.H. Kim, H.Y. Kim [et al.] // Cardiovasc Ultrasound. – 2020. - 18(1). – p. 28.

123. Pastori, D. Thromboembolism, mortality, and bleeding in 2,435,541 atrial fibrillation patients with and without cancer: a nationwide cohort study / D. Pastori, A. Marang, A. Bisson [et al.] // Cancer. – 2021. – 127. – p.2122–2129.

124. Pastori, D. Inflammation and the risk of atrial high-rate episodes (AHREs) in patients with cardiac implantable electronic devices / D. Pastori, K.

Miyazawa, Y. Li. [et al.] // *Clinical Research in Cardiol.* 2018. – 107. – p.772-777.

125. Petrini, I. Phase II trial of sorafenib in combination with 5-fluorouracil infusion in advanced hepatocellular carcinoma / I. Petrini, M. Lencioni, M. Ricasoli [et al.] // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* – 2012. – 69. – p.773–780.

126. Polk, A. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors / A. Polk, M. Vaage-Nilsen, K. Vistisen [et al.] // *Cancer Treatment Reviews.* – 2013. – 39. – p.974–984.

127. Porta-Sánchez, A., Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review / A. Porta-Sánchez, C. Gilbert, D. Spears [et al.] // *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease.* – 2017. – 6. - e007724.

128. Posch, F. Left ventricular ejection fraction and cardiac biomarkers for dynamic prediction of cardiotoxicity in early breast cancer / F. Posch, T. Niedrist, T. Glantschnig [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* - 2022 9. – p.933428.

129. Raabe, N.K. Cardiac arrhythmias in patients with small cell lung cancer and cardiac disease before, during and after doxorubicin administration. An evaluation of acute cardiotoxicity by continuous 24-hour Holter monitoring / N.K. Raabe, L. Storstein // *Acta Oncologica.* – 1991. - 30(7). - 843-846.

130. Rahman, F. Association of atrial fibrillation and cancer / F. Rahman, D. Ko, E.J. Benjamin // *JAMA Cardiology*. – 2016. – 1. – p.384-386.
131. Rao, V.U. Clinical Approach to Cardiovascular Toxicity of Oral Antineoplastic Agents JACC State-of-the-Art Review / V.U. Rao, D.J. Reeves, A.R Chugh // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. - 77(21). – p.2693-2716.
132. Rhea, I. Arrhythmogenic Anticancer Drugs in Cardio-Oncology / I. Rhea, P.H. Burgos, M.G. Fradley // *Clinical Cardiology*. – 2019. - 37(4). p.459-468.
133. Roden, D.M. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes / D.M. Roden // *The Journal of Physiology* 2016. – 594. – p.2459–2468.
134. Romitan, D.-M. Cardiomyopathies and Arrhythmias Induced by Cancer Therapies. D.-M. Romitan, D. Rădulescu, I. Berindan-Neagoe [et al.] // *Biomedicines*. – 2020. - 8(11). – p.496.
135. Rossi, M. Trastuzumab for HER2+ metastatic breast cancer in clinical practice: Cardiotoxicity and overall survival / M. Rossi, G. Carioli, M. Bonifazi [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2016. – 52. – p.41-49.
136. Rudolph, V. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation / V. Rudolph, R.P. Andrie, T.K. Rudolph [et al.] // *Nature Medicine*. – 2010. – 16. – p.470-474.
137. Salem, J.-E. Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study / J.-E. Salem,

L.S. Nguyen, J.J. Moslehi [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – 42. – p.3915–3928.

138. Sandri, M.T. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy / M.T. Sandri, D. Cardinale, L. Zorzino [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2003. - 49(2). – p.248–252.

139. Sawaya, H. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab / H. Sawaya, I.A. Sebag, J.C. Plana [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2012. - 5(5). – p.596-603.

140. Schwartz, P.J. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update / P.J. Schwartz, A.J. Moss, G.M. Vincent [et al.] // *Circulation*. – 1993. – 88. – p.782–784.

141. Seko, Y. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling / Y. Seko, T. Kato, T. Haruna, [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. - 8(1). – p.6366.

142. Shanafelt, T.D. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) / T.D. Shanafelt, S.A. Parikh, P.A. Noseworthy [et al.] // *Leukemia & Lymphoma*. – 2017. – 58. – p.1630–1639.

143. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2022 / R.L. Siegel, K.D. Miller, H.E. Fuchs [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2022. - 72(1). – p.7-33.

144. Singla, A. Incidence of Supraventricular Arrhythmias during Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation / A. Singla, W.J. Hogan S.M. Ansell [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2013. - 19(8). – p.1233–1237.

145. Kobat, H. Smoking, Diabetes Mellitus, and Previous Cardiovascular Disease as Predictors of Anticancer Treatment-Induced Cardiotoxicity in Non–

Small-Cell Lung Cancer: A Real-World Study Islam Elkonaissi / H. Kobat, E. Foreman, M. Davidson [et al.] // *Clinical Lung Cancer*. – 2024. – 25(1). – p.e35-e42.

146. Song, F.Y. Assessment of biventricular systolic strain derived from the two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in lymphoma patients after anthracycline therapy / F.Y. Song, J. Shi, Y. Guo [et al.] // *International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2017. - 33(6). – p.857-868.

147. Sorigue M. On cancer and atrial fibrillation: Nuances and limitations / M. Sorigue // *European Journal of Internal Medicine*. – 2019. – 62. - e22-e23.

148. Steffel, J. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation / J. Steffel, R. Collins, M. Antz [et al.] // *Europace*. – 2021. – 23. – p.1612–1676.

149. Suter, T.M. Cancer drugs and the heart: importance and management / T.M. Suter, M.S. Ewer // *European Heart Journal*. – 2013. - 34(15). - 1102-1111.

150. Tamargo, J. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review / J. Tamargo R. Caballero, E. Delpón // *Drug Safety*. – 2015. – 38. – p.129-152.

151. Tang, C.P.S. Management of cardiovascular complications of Bruton tyrosine kinase inhibitors / C.P.S. Tang, G.Y.H. Lip, T. McCormack [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2022. – 196. – p.70–78.

152. Timóteo, A.T. Cardiotoxicity in breast cancer treatment: What about left ventricular diastolic function and left atrial function? / A.T Timóteo., L. Moura-Branco, F. Filipe [et al.] // *Echocardiography*. – 2019. - 36(10) – p.1806-1813.

153. Tisdale, J.E. Drug-induced arrhythmias: a scientific statement from the American Heart Association / J.E. Tisdale, M.K. Chung, K.B. Campbell [et al.] // *Circulation*. – 2020. – 142. - E214–E233.

154. Tresch, D.D. Unexplained sinus bradycardia: clinical significance and long-term prognosis in apparently healthy persons older than 40 years / D.D. Tresch, J.L. Fleg // *The American Journal of Cardiology*. – 1986. - 58(10). – p.1009–1013.

155. Waliany, S. Pharmacovigilance Analysis of Cardiac Toxicities Associated With Targeted Therapies for Metastatic NSCLC / S. Waliany, H. Zhu, H. Wakelee [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2021. - 16(12). – p.2029-2039.

156. Wang, Z. Use of spectral tracking technique to evaluate the changes in left ventricular function in patients undergoing chemotherapy for colorectal cancer / Z. Wang, W. Qin, Z. Zhai // *International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2021. - 37(4). – p.1203-1213

157. Wiczer, T.E. Cumulative incidence, risk factors, and management of atrial fibrillation in patients receiving ibrutinib / T.E. Wiczer, L.B. Levine, J. Brumbaugh [et al.] // *Blood Advances*. - 2017. – 1(20). – p.1739-1748.

158. Wu, N. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis / N. Wu, B. Xu, Y. Xiang [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – 169. – p.62–72.

159. Wu, Y. Galectin-3 and Myeloperoxidase May Monitor Cancer-Therapy-Related Cardiotoxicity? A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Wu, D. Gao, J. Xue [et al.] // *Biomolecules*. – 2022. - 12(12). – p.1788.

160. Yang, H. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): a phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial / H. Yang, H. Liu, Y. Chen [et al.] // *Journal of Clinical Oncology* 2018. - 36. – p.2796-2803.

161. Yang, X. Anticancer Therapy-Induced Atrial Fibrillation: Electrophysiology and Related Mechanisms / X. Yang, X. Li, M. Yuan // *Frontiers in Pharmacology*. - 2018. – 9. – p.1058.

162. Yilmaz, U. 5-Fluorouracil increases the number and complexity of premature complexes in the heart: a prospective study using ambulatory ECG monitoring / U. Yilmaz, I. Oztop, A. Ciloglu [et al.] // *International Journal of Clinical Practice*. – 2007. - 61(5). – p.795–801.

163. Yuan, M. Association of Cancer and the Risk of Developing Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Yuan, Z. Zhang, G. Tse [et al.] // *Cardiology Research and Practice*. – 2019. – 2019. - 8985273.

164. Zamorano, J.L. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / J.L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez-Munoz [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – 19. – p.9-42.

165. Zellos, L. A phase I study of extrapleural pneumonectomy and intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with amifostine cytoprotection for malignant pleural mesothelioma. L. Zellos. W.G. Richards, L. Capalbo [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2009. - 137(2). - 453-458.

166. Zeppenfeld, K. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / K. Zeppenfeld, J. Tfelt-Hansen, M. de Riva [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. - 43(40). – p.3997-4126.

167. Zhang, L. Global case meta-analysis of three-dimensional speckle tracking for evaluating the cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy in breast cancer / L. Zhang, R. Zhang, P Shuai [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – 9. – p.942620.

168. Zhao, D. Atrial fibrillation following treatment with paclitaxel: a case report / D. Zhao, J. Chen, X. Liu [et al.] // *Biomedical Reports*. – 2018. - 9. – p.540–544.

169. Zimetbaum, P. Atrial Fibrillation / Zimetbaum P. // *Annals of Internal Medicine*. – 2017/ - 166(5). P.33-48.