

**Особенности нарушения сократительной способности миокарда у больных хроническим лимфолейкозом в процессе химиотерапии и их коррекция эналаприлом**

Давыдкин И. Л., Кузьмина Т. П., Золотовская И. А., Терешина О. В., Данилова О. Е., Хайретдинов Р. К., Рогозина Л. А.

**Цель.** Оценка нарушений сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) в процессе химиотерапии по схеме FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и эффективности их коррекции эналаприлом.

**Материал и методы.** В исследование вошли 49 пациентов с впервые выявленным ХЛЛ стадии В по Binet в сочетании со стабильной стенокардией напряжения (СН) I-II функционального класса (ФК), артериальной гипертензией 1-2-й степени и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ >50%, которые не принимали препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), не имели клинических признаков сердечной недостаточности (СН) и у всех показаний к лечению по схеме FCR были до его начала. Пациенты прошли двухмерную эхокардиографию (ЭхоКГ) исходно, до начала полихимиотерапии (ПХТ) (период  $V_1$ ) и после трех (84±5 дней) ( $V_2$ ) и шести (168±7 дней) ( $V_3$ ) курсов ПХТ. На  $V_2$  пациенты были разделены на две группы. К лечению в основной группе была добавлена кардиопротективная терапия (эналаприл).

**Результаты.** После третьего курса ПХТ отмечено относительное процентное снижение глобальной продольной деформации (Global Longitudinal Strain, GLS) в основной и контрольной группах — на 16,16±0,80 и 16,2±0,79, соответственно ( $p=0,764$ ), что является предиктором кардиотоксичности. При этом показатель ФВ ЛЖ (%) оставался в пределах нормального диапазона: 63,4 [65; 68] в основной группе и 63,9 [61,6; 67] в группе контроля ( $p=0,960$ ). После шестого курса ПХТ показатели ФВ ЛЖ достоверно различались ( $p=0,002$ ): в группе контроля у пяти пациентов (21%) зафиксировано развитие кардиотоксичности, которая отсутствовала в основной группе.

**Заключение.** Клинически значимое снижение GLS является маркером субклинической сократительной дисфункции ЛЖ с прогнозируемым развитием кардиотоксичности у пациентов с ХЛЛ в процессе химиотерапевтического лечения по схеме FCR. Своевременное добавление к лечению эналаприла позволяет предотвратить развитие кардиотоксичности у таких пациентов. Доказана необходимость ранней оценки GLS во время курсов терапии по схеме FCR для выявления и предупреждения кардиотоксичности.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, субклиническая сократительная дисфункция левого желудочка, кардиотоксичность, химиотерапия, эналаприл.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Давыдкин И. Л. — проректор по научной и инновационной работе, д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической

терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, главный внештатный гематолог Минздрава Самарской области, ORCID: 0000-0003-0645-7645, Кузьмина Т. П. \* — аспирант, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-5378-5687, Золотовская И. А. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-0555-4016, Терешина О. В. — к. м. н., зав. отделением ультразвуковой и функциональной диагностики, клиники, ORCID: 0000-0003-0382-3363, Данилова О. Е. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-4322-0447, Хайретдинов Р. К. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-7983-642X, Рогозина Л. А. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-6597-3872.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
tatyana\_kuzmina\_91@bk.ru

АГ — артериальная гипертензия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ПХТ — полихимиотерапия, СН — стабильная стенокардия напряжения, ФВ — фракция выброса, ХЛЛ — хронический лимфолейкоз, ЭхоКГ — эхокардиография, EDV — конечно-диастолический объем, EF — фракция выброса, ESV — конечно-систолический объем, Е/А — отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к пиковой скорости позднего наполнения, FCR — флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб, GLS, Global L. Strain — глобальная продольная деформация, LV — левый желудочек, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца.

**Рукопись получена** 05.09.2019

**Рецензия получена** 09.11.2019

**Принята к публикации** 17.12.2019



**Для цитирования:** Давыдкин И. Л., Кузьмина Т. П., Золотовская И. А., Терешина О. В., Данилова О. Е., Хайретдинов Р. К., Рогозина Л. А. Особенности нарушения сократительной способности миокарда у больных хроническим лимфолейкозом в процессе химиотерапии и их коррекция эналаприлом. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3480.  
doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3480

**Myocardial contractility dysfunction in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving chemotherapy and their treatment with enalapril**

Davydkin I. L., Kuzmina T. P., Zolotovskaya I. A., Tereshina O. V., Danilova O. E., Khairatdinov R. K., Rogozina L. A.

**Aim.** To assess left ventricular (LV) contractility dysfunction in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving chemotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR), and to determine the enalapril effectiveness for their treatment.

**Material and methods.** The study included 49 patients with newly diagnosed Binet stage B CLL in combination with class I-II stable angina, stage 1-2 hypertension and

LV ejection fraction (EF) >50%. All subjects did not take angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), had no clinical signs of heart failure (HF), and all had indications for FCR combination use before study start. Patients underwent two-dimensional echocardiography initially, before starting chemotherapy (period  $V_1$ ) and after three (84±5 days) ( $V_2$ ) and six (168±7 days) ( $V_3$ ) courses of chemo-

therapy. In period  $V_2$ , patients were divided into two groups. Cardioprotective therapy (enalapril) was added to the treatment regimen in the experimental group.

**Results.** After the third course of chemotherapy, a relative percentage decrease in global longitudinal strain (GLS) was noted in the experimental and control groups — by  $16,16 \pm 0,80$  and  $16,2 \pm 0,79$ , respectively ( $p=0,764$ ). These changes are considered a cardiotoxicity predictor. At the same time, LVEF values remained within the normal range:  $63,4\%$  [65; 68] in the experimental group and  $63,9\%$  [61,6; 67] in the control group ( $p=0,960$ ). After the sixth course, LVEF values significantly differed ( $p=0,002$ ): in the control group, five patients (21%) had cardiotoxicity; in experimental group, there were no patients with cardiotoxicity.

**Conclusion.** A clinically significant decrease in GLS is a marker of subclinical LV contractile dysfunction and is a cardiotoxicity predictor in CLL patients receiving chemotherapy with FCR. The timely addition of enalapril to the treatment regimen can prevent cardiotoxicity in such patients. The need for early assessment of GLS during FCR courses for the detection and prevention of cardiotoxicity has been proved.

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, subclinical left ventricle contractile dysfunction, cardiotoxicity, chemotherapy, enalapril.

**Relationships and Activities:** not.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Davydkin I.L. ORCID: 0000-0003-0645-7645, Kuzmina T.P. ORCID: 0000-0002-5378-5687, Zolotovskaya I.A. ORCID: 0000-0002-0555-4016, Tereshina O.V. ORCID: 0000-0003-0382-3363, Danilova O.E. ORCID: 0000-0002-4322-0447, Khairtdinov R.K. ORCID: 0000-0002-7983-642X, Rogozina L.A. ORCID: 0000-0001-6597-3872.

**Received:** 05.09.2019 **Revision Received:** 09.11.2019 **Accepted:** 17.12.2019

**For citation:** Davydkin I.L., Kuzmina T.P., Zolotovskaya I.A., Tereshina O.V., Danilova O.E., Khairtdinov R.K., Rogozina L.A. Myocardial contractility dysfunction in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving chemotherapy and their treatment with enalapril. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3480. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3480

Применение новых современных методов лечения с включением таргетных препаратов позволило совершить прорыв в терапии многих онкогематологических заболеваний, что привело к значительному увеличению продолжительности жизни пациентов [1]. Однако все более актуальными становятся вопросы качества жизни этой категории больных, своевременное выявление и коррекция осложнений химиотерапевтического лечения [2]. В настоящее время важно не только достичь оптимального клинического ответа на лечение, но и добиться этого с минимальными негематологическими потерями, включая сердечно-сосудистые осложнения.

В 2016г Европейское общество кардиологов (The European Society of Cardiology, ESC) представило Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета ESC по практике ESC 2016 [3]. В данных рекомендациях приведены критерии кардиотоксичности, систематизированы существующие данные по токсическим эффектам на сердечно-сосудистую систему ряда химиотерапевтических препаратов с учетом их кумулятивной дозы. Тем не менее абсолютно ясно, что еще нет достаточного опыта для создания стандартов по данному направлению с учетом особенностей онкозаболеваний и побочного влияния применяемых схем химиотерапевтического лечения. Современные подходы к оценке повреждения миокарда, индуцированного противоопухолевой терапией, имеют определенные недостатки, в частности, недостаточную чувствительность для ранней диагностики субклинической сердечной и сердечно-сосудистой дисфункции, когда терапевтическая коррекция наиболее эффективна [3, 4].

В современной онкологической практике кардиотоксическое воздействие противоопухолевых методов лечения оценивается в первую очередь путем

определения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [3]. Точная оценка частоты и величины кардиотоксичности является сложной задачей, особенно, с учетом различий в критериях определения сниженной ФВ ЛЖ, частоте мониторинга и методах измерения, используемых в клинических исследованиях, ограничивающих прямые сравнения [5]. ФВ ЛЖ, по сути, отражает лишь изменения объема ЛЖ во время систолы, но не учитывает структурных изменений, которые происходят на уровне миокарда, поэтому все больше значения приобретают методы, позволяющие верифицировать субклиническое снижение функции ЛЖ. К ним относится и оценка глобальной продольной деформации (Global Longitudinal Strain, GLS) ЛЖ, которая, являясь более воспроизводимой методикой по сравнению с оценкой ФВ ЛЖ, удобна для клинического применения [6]. Большая часть продольно ориентированных волокон расположена в субэндокардиальном слое, который наиболее чувствителен к повреждению. По этой причине измерение GLS признано более точным предиктором развития систолической дисфункции на ранней стадии [7].

В настоящей статье мы представляем данные по оценке субклинической дисфункции ЛЖ и кардиотоксичности на фоне химиотерапии у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), находящихся на лечении в отделениях гематологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России).

Цель исследования — оценить нарушения сократительной способности ЛЖ в процессе химиотерапии по схеме FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) у пациентов с ХЛЛ и эффективность их коррекции эналаприлом.

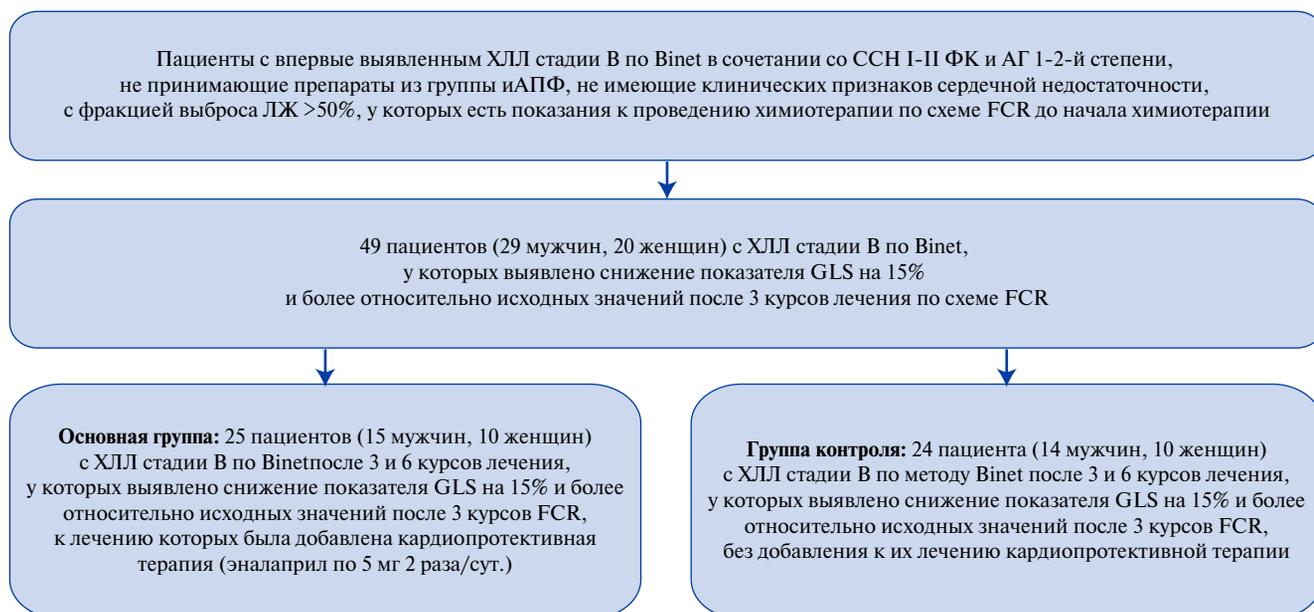


Рис. 1. Дизайн исследования.

**Сокращения:** ХЛЛ — хронический лимфолейкоз, ССН — стабильная стенокардия напряжения, ФК — функциональный класс, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, FCR (схема лечения) — флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб.

### Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России. У всех пациентов получено письменное информированное согласие.

В исследование вошли 49 пациентов (29 мужчин и 20 женщин, средний возраст —  $63 \pm 5,65$  года) с впервые выявленным ХЛЛ стадии В по Binet. Длительность наблюдения составила  $168 \pm 7$  дней, на протяжении которого проведено 3 визита (V): до начала лечения ( $V_1$ ), после 3 курсов полихимиотерапии (ПХТ) ( $V_2$ ) и после 6 курсов ПХТ ( $V_3$ ).

**Критерии включения:** ХЛЛ стадии В по Binet; сопутствующие стабильная стенокардия напряжения (ССН) I–II функциональных классов (ФК) и артериальная гипертензия (АГ) I–II степени; отсутствие терапии препаратами группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ); отсутствие клинических признаков сердечной недостаточности (СН); ФВ ЛЖ  $>50\%$ ; химиотерапевтическое лечение по схеме FCR [8] до начала химиотерапии.

**Критерии исключения:** ХЛЛ стадий А и С по Binet; рецидивы ХЛЛ; острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе; сахарный диабет I и II типов; хроническая болезнь почек С3–С5 стадий; ССН III–IV ФК; нестабильная стенокардия; фибрилляция и трепетание предсердий; АГ 3-й степени; другие онколо-

гические заболевания; воспалительные заболевания в стадии обострения; заболевания щитовидной железы; терапия любыми моноклональными антителами в анамнезе; положительная проба на наличие ВИЧ и гепатиты В и С; алкоголизм, наркотическая зависимость; противопоказания к приёму эналаприла.

С помощью ограниченной рандомизации методом конвертов проведено разделение на группы. Основная группа представлена 25 пациентами (15 мужчин и 10 женщин) с ХЛЛ стадии В по Binet, получающими химиотерапевтическое лечение по схеме FCR после 3 ( $84 \pm 5$  дней) и 6 ( $168 \pm 7$  дней) курсов, у которых обнаружено снижение GLS на 15% и более после 3 курсов FCR относительно исходных значений, к лечению которых была добавлена кардиопротективная терапия (эналаприл по 5 мг 2 раза/сут.). Группа контроля — 24 пациента (14 мужчин и 10 женщин) с ХЛЛ стадии В по Binet, получающие химиотерапевтическое лечение по схеме FCR после 3 ( $84 \pm 5$  дней) и 6 курсов ( $168 \pm 7$  дней), у которых обнаружено снижение GLS на 15% и более относительно исходных значений после 3 курсов FCR, без добавления к лечению кардиопротективной терапии. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Всем пациентам была проведена стандартная двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ) и спекл-трекинг (speckle-tracking) ЭхоКГ исходно, после завершения 3 и 6 курсов ПХТ. Оценивались показатели: систолической функции ЛЖ (ФВ, %; конечно-диастолический объем (КДО), мл; конечно-систолический объем (КСО), мл; GLS, %), диастолической

Таблица 1

Клинические и демографические параметры

Параметр	Основная группа, n=25	Группа контроля, n=24	p
Возраст, M±SD	63,5±6,08	63,9±5,15	0,841
Мужчины, n/%	15/60,0	14/58,0	1,000
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup> , M±SD	1,8±0,14	1,8±0,1	0,733
Факторы сердечно-сосудистого риска, n/%			
Курение	11/44	13/54	0,548
Нарушение толерантности к углеводам	2/8	1/4	0,825
Дислипидемия	5/20	4/17	0,849
Сопутствующая патология, n/%			
АГ 1-й степени	10/40	11/46	0,733
АГ 2-й степени	15/60	13/54	0,733
ИБС. ССН I ФК	11/44	12/50	0,726
ИБС. ССН II ФК	14/66	12/50	0,726
Терапия сердечно-сосудистых заболеваний, n/%			
иАПФ	0/0	0/0	1,000
Бета-блокаторы	0/0	0/0	1,000
Блокаторы рецепторов ангиотензина	1/4	2/8	0,803
Блокаторы кальциевых каналов	12/48	10/42	0,711
Агонисты имидазолиновых рецепторов	5/20	6/25	0,771
Антиагреганты	15/60	12/50	0,555

**Примечание:** количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) и n/%, p — значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССН — стабильная стенокардия напряжения, ФК — функциональный класс, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

функции (Е/А; е' медиальный, м/с; Е/е' медиальный; е' латеральный, м/с; Е/е' латеральный; скорость трикуспидальной регургитации, м/с; индекс объема (ИО) левого предсердия (ЛП), мл/м<sup>2</sup>), функции правого желудочка (TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, мм). Для серийной оценки параметров ЭхоКГ использовался ультразвуковой сканер фирмы Philips EPIQ 5G (США). Исследование выполнялось одним и тем же специалистом, чтобы свести разброс показателей к минимуму.

**Статистический анализ.** Массив данных, полученных в ходе клинических и инструментальных исследований обработан статистически на персональном компьютере с операционной системой Microsoft Windows 10 с применением статистического пакета SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 201306263). Статистический анализ данных включал:

1) оценку соответствия вида распределения показателей закону нормального распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка;

2) расчет первичных статических характеристик исследуемых показателей, установление их точности и надежности: вычисление средних значений (M) и стандартного отклонения (M±SD). Для данных с распределением, отличным от нормального, использовались значения медианы (Me), интерквартиль-

ного интервала между 25-м и 75-м перцентилями (минимум и максимум);

3) применение t-критерия Стьюдента для сравнения двух независимых групп признаков в случае их нормального распределения. Сравнение групп при отличном от нормального распределении признаков проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Достоверными считались различия при p<0,05.

**Результаты**

Включенные в исследование пациенты имели факторы сердечно-сосудистого риска (курение, нарушение толерантности к углеводам, дислипидемия) и сопутствующую патологию: АГ, ишемическую болезнь сердца (ИБС), ССН. Статистически значимые различия между группами отсутствовали. Исходные характеристики пациентов обобщены в таблице 1. Следует отметить, что до лечения пациенты обеих групп не имели статистически значимых отличий по параметрам диастолической и систолической функций ЛЖ и ПЖ (все изучаемые показатели находились в пределах нормального диапазона). Также не было продемонстрировано статистически значимого различия на V<sub>2</sub> при сравнении групп по всем оцениваемым параметрам. Диастолическая функция у исследуемых пациентов была сохранена в процессе химиотерапевтического лечения, параметры для ее оценки статистически значимо не различались

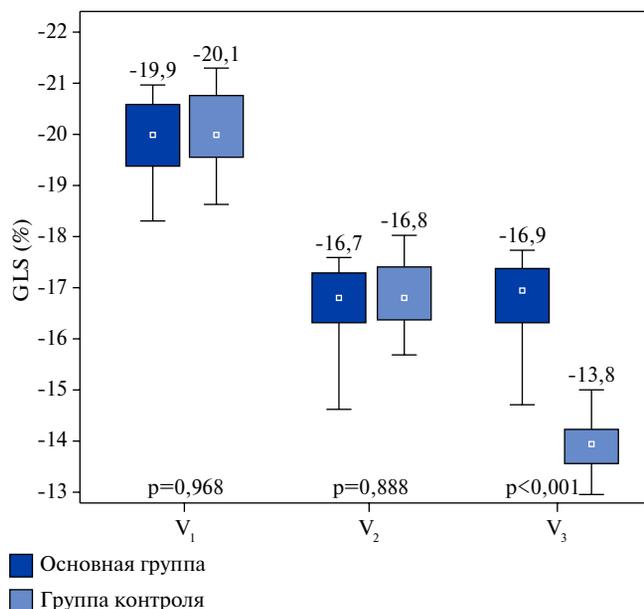
Таблица 2

Параметры эхокардиографии в период V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>

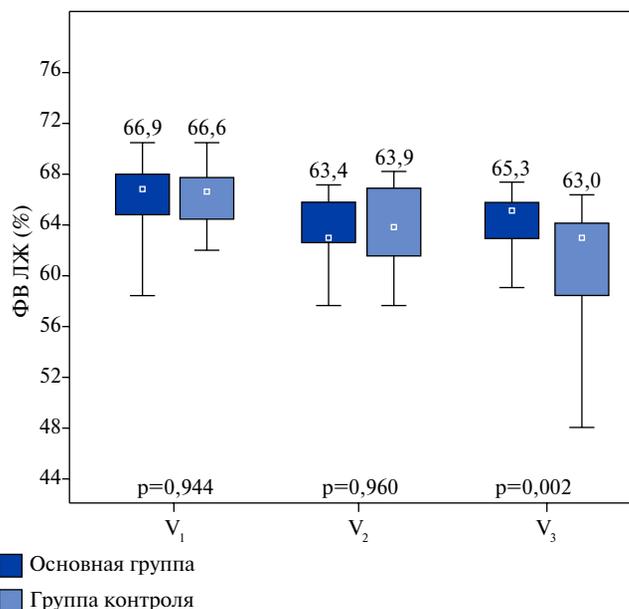
Показатель	Основная группа, n=25	Группа контроля, n=24	p
<b>ФВ ЛЖ, %</b>			
V <sub>1</sub>	66,9 [65; 68] (58,8; 70,5)	66,6 [64,4; 67,7] (62; 70,5)	0,944
V <sub>2</sub>	63,4 [63,2; 65,9] (59; 67)	63,9 [61,6; 67] (57,7; 68,3)	0,960
V <sub>3</sub>	65,3 [63; 66] (59; 67,6)	63,0 [58,35; 64] (48; 66,3)	0,002
<b>КДО ЛЖ, мл</b>			
V <sub>1</sub>	95,94±5,32	95,15±5,0	0,561
V <sub>2</sub>	100,36±5,29	100,42±5,28	0,896
V <sub>3</sub>	96,64±5,48	105±4,91	<0,001
<b>КСО ЛЖ, мл</b>			
V <sub>1</sub>	32,38±2,57	32,08±2,14	0,718
V <sub>2</sub>	35,88±2,92	36,21±3,42	0,711
V <sub>3</sub>	34,36±2,22	41,46±5,82	<0,001
<b>GLS, %</b>			
V <sub>1</sub>	-19,9 [-20,5; -19,3] (-21,6; -18,9)	-20,1 [-20,55; -19,35] (-21,5; -18,8)	0,968
V <sub>2</sub>	-16,7 [-17,2; -16,2] (-18,9; -15,9)	-16,8 [-17,25; -16,25] (-17,9; -15,6)	0,888
V <sub>3</sub>	-16,9 [-17,6; -16,5] (-19,3; -16,1)	-13,8 [-14,2; -13,45] (-14,9; -12,6)	<0,001
<b>E/A</b>			
V <sub>1</sub>	1 [0,95; 1,2] (0,9; 1,5)	1,045 [0,935; 1,155] (0,89; 1,47)	0,960
V <sub>2</sub>	1 [0,95; 1,14] (0,9; 1,32)	1,005 [0,94; 1,13] (0,84; 1,33)	0,849
V <sub>3</sub>	1,02 [0,95; 1,1] (0,9; 1,28)	1,06 [0,975; 1,1] (0,9; 1,3)	0,726
<b>e' медиальный, м/с</b>			
V <sub>1</sub>	0,1 [0,08; 0,11] (0,08; 0,13)	0,09 [0,08; 0,11] (0,08; 0,13)	0,478
V <sub>2</sub>	0,09 [0,09; 0,1] (0,08; 0,12)	0,09 [0,085; 0,095] (0,08; 0,11)	0,516
V <sub>3</sub>	0,09 [0,08; 0,09] (0,08; 0,12)	0,09 [0,08; 0,09] (0,08; 0,11)	0,447
<b>E/e' медиальный</b>			
V <sub>1</sub>	8,50±1,45	8,98±1,59	0,258
V <sub>2</sub>	9,37±1,09	9,77±1,26	0,337
V <sub>3</sub>	9,78±1,23	10,24±1,49	0,238
<b>e' латеральный, м/с</b>			
V <sub>1</sub>	0,13±0,019	0,13±0,017	0,984
V <sub>2</sub>	0,13±0,014	0,126±0,013	0,904
V <sub>3</sub>	0,12±0,016	0,12±0,016	0,952
<b>E/e' латеральный</b>			
V <sub>1</sub>	6,27±0,78	6,39±0,88	0,667
V <sub>2</sub>	6,90±0,87	7,03±1,05	0,757
V <sub>3</sub>	7,40±1,08	7,55±1,25	0,764
<b>Скорость трикуспидальной регургитации, м/с</b>			
V <sub>1</sub>	2,25±0,19	2,24±0,20	0,936
V <sub>2</sub>	2,34±0,21	2,31±0,20	0,749
V <sub>3</sub>	2,43±0,20	2,45±0,17	0,888
<b>ИО ЛП, мл/м<sup>2</sup></b>			
V <sub>1</sub>	30,36±2,11	29,96±2,05	0,516
V <sub>2</sub>	30,72±2,07	30,54±1,66	0,522
V <sub>3</sub>	31,54±2,02	31,25±1,81	0,617
<b>TAPSE, мм</b>			
V <sub>1</sub>	23,32±1,85	23,25±1,74	0,920
V <sub>2</sub>	22,32±1,59	22,38±1,28	0,865
V <sub>3</sub>	21,92±1,52	21,21±1,5	0,114

**Примечание:** количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD), для данных с распределением, отличным от нормального, — в виде медианы (Me) (интерквартильного интервала), (минимум и максимум), p — значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах.

**Сокращения:** V — визит (V<sub>1</sub> — исходно, до начала ПХТ, V<sub>2</sub> — после 3 курсов ПХТ (84±5 дней), V<sub>3</sub> — после 6 курсов (168±7 дней)), ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, КДО и КСО — конечно-систолический и конечно-диастолический объемы, GLS — глобальная продольная деформация, ИО ЛП — индекс объема левого предсердия, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца.



**Рис. 2.** Диаграмма размаха показателя глобальной продольной деформации (GLS) на визитах (V): V<sub>1</sub> — исходно, до начала ПХТ, V<sub>2</sub> — после 3 курсов ПХТ (84±5 дней), V<sub>3</sub> — после 6 курсов (168±7 дней).



**Рис. 3.** Диаграмма размаха показателя фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) на визитах (V): V<sub>1</sub> — исходно, до начала ПХТ, V<sub>2</sub> — после 3 курсов ПХТ (84±5 дней), V<sub>3</sub> — после 6 курсов (168±7 дней).

в группах на протяжении всех визитов. Систолическая функция ПЖ на фоне ПХТ также не изменялась и статистически значимо не различалась в исследуемых группах на протяжении всего времени наблюдения. Анализ стандартных ЭхоКГ-параметров и GLS представлен в таблице 2.

Показатели GLS и ФВ ЛЖ, полученные на каждом визите, продемонстрированы соответственно на рисунках 2 и 3. Нами отмечено, что на V<sub>3</sub> GLS была статистически значимо ниже у пациентов в группе контроля (p<0,001) по сравнению с основной группой. На V<sub>3</sub> ФВ ЛЖ была также статистически значимо ниже в группе контроля, чем в группе пациентов, принимавших на протяжении периода наблюдения эналаприл (p=0,002).

На фоне применения кардиопротективной стратегии мы отметили достоверное снижение процессов ремоделирования в основной группе по сравнению с группой контроля, а именно: на V<sub>2</sub> и V<sub>3</sub> ФВ ЛЖ (%) составила, соответственно, 63,4 [63,2; 65,9] и 65,3 [63; 66] в основной группе и 63,9 [61,6; 67] и 63,0 [58,35; 64] в группе контроля, КДО (мл) — 100,36±5,29 и 96,64±5,48 в основной группе и 100,42±5,28 и 105±4,91 в группе контроля, КСО (мл) — 35,88±2,92 и 34,36±2,22 в основной группе и 36,21±3,42 и 41,46±5,82 в группе контроля, соответственно.

### Обсуждение

Основные задачи исследования заключались в изучении особенностей нарушения сократительной способности миокарда у больных с ХЛЛ в процессе химиотерапии. Нами рассмотрены и представлены

к обсуждению вопросы роли GLS для диагностики субклинической сократительной дисфункции ЛЖ, прогнозирования кардиотоксичности и оценки эффективности кардиопротективной терапии у пациентов с ХЛЛ на фоне ПХТ.

В рамках кардиопротективной стратегии в исследовании нами использовался эналаприл в дозировке 5 мг 2 раза/сут., что является допустимым в соответствии с настоящими клиническими рекомендациями при снижении GLS на 15% и более [3]. На V<sub>2</sub> в группах не было продемонстрировано достоверного различия по показателю GLS, при этом мы отметили относительное процентное снижение GLS на 16,16±0,80 и 16,2±0,79 в основной и контрольной группах, соответственно, а клиническое значение имеет снижение GLS на 15% и более [9], и подобное уменьшение является предиктором кардиотоксичности. На V<sub>3</sub> было отмечено достоверное различие GLS (p<0,001) и его относительное снижение (p<0,001) в группах. В основной группе он составил -16,9 [-17,6; -16,5] (относительное снижение — 0,19±0,45), в группе контроля — -13,8 [-14,2; -13,45] (относительное снижение — 17,62±1,73). Изменения GLS являются количественными, более чувствительными, чем параметр ФВ ЛЖ и предшествуют ее снижению [10], а при динамическом наблюдении во время химиотерапии определяют популяцию с высоким риском развития кардиотоксических эффектов среди пациентов с ХЛЛ, как было ранее показано при ряде других нозологий [11]. Относительное снижение GLS более чем на 15% должно побуждать врачей к началу кардиопротективного лечения (например, к назначению

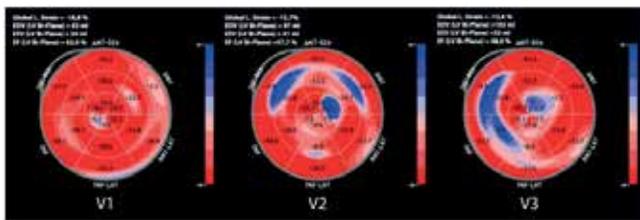


Рис. 4. Клинический пример.

Сокращения: EF — ФВ, LV — ЛЖ, EDV — конечно-диастолический объем, ESV — конечно-систолический объем, Global L. Strain — GLS.

препаратов из группы бета-блокаторов и иАПФ) [3]. В нашем исследовании было продемонстрировано, что своевременное добавление к лечению эналаприла позволяет замедлить процессы ремоделирования миокарда ЛЖ и предотвратить развитие кардиотоксичности.

В завершение исследования отмечены отличия по показателю ФВ ЛЖ, которая была статистически значимо ниже в группе контроля ( $p=0,002$ ). В группе контроля у 5 (21,0%) пациентов зафиксировано развитие кардиотоксичности (снижение ФВ ЛЖ более чем на 10%, при ее значении  $<53\%$ ), в основной группе кардиотоксичность не была диагностирована.

В качестве иллюстрации данных нашего исследования на рисунке 4 представлен клинический пример развития кардиотоксичности у пациента с ХЛЛ на фоне терапии по схеме FCR у пациентки М., 62 лет с диагностированным ХЛЛ в 2018г на основании данных общего анализа крови и иммунофенотипирования периферической крови. В течение последних 2 лет пациентку беспокоят повышение артериального давления (АД) до 160 и 105 мм рт.ст., периодически возникающие давящие боли в области сердца на фоне эмоциональной и физической нагрузок и одышка при ходьбе. Гипотензивные препараты пациентка принимает только при повышении АД. До начала химиотерапии ей проведена ЭхоКГ, которая не выявила нарушений систолической и диастолической функций ЛЖ. Начато лечение по схеме FCR. После 3 курсов ПХТ на  $V_2$  отмечено изменение параметров систолической функции ЛЖ: GLS = -15,7% (исходно -18,8%), относительное процентное снижение данного параметра составило 16,5. ФВ ЛЖ также снизилась до 57,7% (на 5,3%), КДО и КСО продемонстрировали увеличение до 97 и 41 мл, соответственно. Пациентка была рандомизирована в группу контроля и продолжила химиотерапевтическое лечение без добавления кардиопротективной терапии. На  $V_3$ , после завершения 6 курсов ПХТ, зафиксировано развитие кардиотоксичности, а именно: ФВ ЛЖ снизилась до 48% (по сравнению с  $V_1$  снижение составило 15%), GLS продолжала прогрессивно снижаться и составила -12,6%. Появились жалобы на усиление одышки (при незначительной физической нагрузке) и учащение эпизодов повышения АД. Пациентке

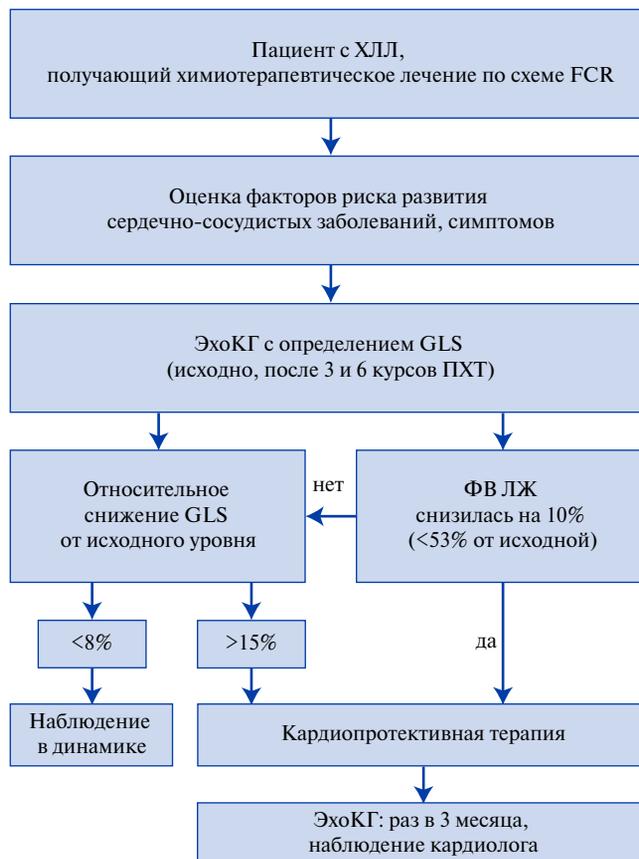


Рис. 5. Алгоритм диагностики кардиотоксичности и субклинической сократительной дисфункции миокарда у пациентов с ХЛЛ, получающих химиотерапевтическое лечение по схеме FCR.

назначена кардиопротективная терапия, рекомендованы ЭхоКГ-исследование 1 раз в 3 мес. и наблюдение кардиолога.

Данный пример наглядно демонстрирует необходимость мониторинга параметров ЭхоКГ с определением GLS и, в частности, степени его относительного снижения как предиктора кардиотоксичности у пациентов с ХЛЛ в процессе химиотерапии по схеме FCR. Для этого нами был разработан и предложен для обсуждения алгоритм диагностики кардиотоксичности и субклинической сократительной дисфункции миокарда у пациентов с ХЛЛ, получающих химиотерапевтическое лечение по схеме FCR (рис. 5).

Включение в обследование современных методов, направленных на обнаружение кардиотоксических эффектов, в т.ч. субклинических бессимптомных форм, при применении различных схем химиотерапии у больных с онкогематологическими заболеваниями, является оправданным и позволит сократить инвалидизацию и смертность в данной группе пациентов от сердечно-сосудистых причин.

### Заключение

На основании данных нашего исследования можно сделать вывод, что клинически значимое сни-

жение GLS является маркером субклинической сократительной дисфункции ЛЖ и прогнозирует развитие кардиотоксичности у пациентов с ХЛЛ в процессе химиотерапевтического лечения по схеме FCR. Своевременное добавление к лечению эналаприла на стадии субклинической дисфункции позволяет предотвратить развитие кардиотоксичности. Полученные нами результаты подчеркивают необходимость ранней оценки GLS во время курсов терапии по схеме FCR для выявления и предупреждения кардиотоксичности.

**Потенциальные ограничения.** Мы признаем, что наше исследование имело ряд ограничений, в первую очередь ввиду изучения небольшой выборки,

что не позволяет в полной мере сформулировать популяционные выводы. Однако имеющиеся данные, представленные в специальной литературе по диагностике и профилактике сократительной дисфункции ЛЖ у пациентов с ХЛЛ, ограничены. Возможно, результаты, полученные в ходе нашего исследования, будут способствовать дальнейшему обсуждению диагностических подходов и рациональных схем фармакотерапии у данного контингента больных.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019;94(11):1266-87. doi:10.1002/ajh.25595.
- Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, et al. Cardio-oncology — strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2019;280:163-75. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.038.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 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). *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):9-42. doi:10.1002/ehfj.654.
- Kuz'mina TP, Davydkin IL, Osadchuk AM, et al. Chronic lymphocytic leukemia and cardiotoxicity: problems and prospects. *Astrakhan Medical Journal.* 2018;13(2):31-46. (In Russ.) Кузьмина Т.П., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М. и др. Хронический лимфолейкоз и кардиотоксичность: проблемы и перспективы. *Астраханский медицинский журнал.* 2018;13(2):31-46. doi:10.17021/2018.13.2.31.46.
- Militaru A, Zus S, Cimpean AM, et al. Early Diagnosis of Cardiotoxicity in Patients Undergoing Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Anticancer Res.* 2019;39(6):3255-64. doi:10.21873/anticancer.13467.
- Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, et al. Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(4):392-401. doi:10.1093/ehjci/jew223.
- Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(8):877-85. doi:10.1016/j.jcmg.2012.11.017.
- Abdurakhmanov DT, Abuzarova GR, Ageeva TA, et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Ed. IV Poddubnaya, VG Savchenko. Russian professional society of oncohematologists, Russian medical Academy of continuing professional education of the Ministry of health of the Russian Federation; National Hematology society. Moscow, 2018. 356 p. (In Russ.) Абдурахманов Д.Т., Абузарова Г.Р., Агеева Т.А. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. Российское профессиональное общество онкогематологов, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ; Национальное гематологическое общество. Москва, 2018. 356 с. ISBN 978-5-4465-1990-3.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(10):1063-93. doi:10.1093/ehjci/jeu192.
- Armstrong GT, Plana GC, Zhang N, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2012;30(23):2876-84. doi:10.1200/JCO.2011.40.3584.
- Çetin S, Babaoğlu K, Başar EZ, et al. Subclinical anthracycline-induced cardiotoxicity in long-term follow-up of asymptomatic childhood cancer survivors: Assessment by speckle tracking echocardiography. *Echocardiography.* 2018;35(2):234-40. doi:10.1111/echo.13743.