

Емелина Елена Ивановна

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЙ СЕРДЦА,
ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2025 год

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: Гендлин Геннадий Ефимович, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Бойцов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Фомин Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Чомахидзе Петр Шалвович, доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

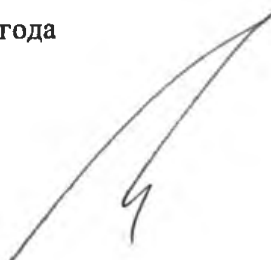
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии м. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2025 г. в ___ ч на заседании диссертационного совета Д.21.2.058.04 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 или на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Гордеев И.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Благодаря постоянному совершенствованию консервативных методов лечения злокачественных новообразований значительно увеличилась продолжительность жизни онкологических пациентов, имевших ранее неблагоприятный прогноз [A. Casadei-Gardini et al., 2023; S. Loeb et al., 2024; H. Ohtsu et al., 2022]. В то же время применяемые эффективные противоопухолевые средства способны оказывать нежелательные воздействия на сердечно-сосудистую систему [P.S. Rawat et al., 2021; J.E. Salem et al., 2019].

Кардиотоксичность стала основным побочным эффектом противоопухолевой терапии, создавая сложности ее успешному проведению. Кроме того, она может развиваться не только остро во время лечения, но и спустя годы после завершения [D. Cardinale et al., 2018; T. López-Fernández et al., 2019]. Вместе с ростом числа пациентов, успешно излечившихся от онкологического заболевания или вышедших в длительную ремиссию, увеличивается и число больных с проявлениями токсического воздействия противоопухолевых препаратов на сердечно-сосудистую систему [A. R. Lyon et al., 2022; M. B. Morelli et al., 2022].

Долгие годы кардиотоксичность в основном рассматривалась в ракурсе поражения миокарда и развития ХСН. Однако, в настоящее время знания о вариантах токсического воздействия противоопухолевых препаратов на сердечно-сосудистую систему значительно расширились и к ним, помимо дисфункции миокарда и сердечной недостаточности, относят нарушения ритма и проводимости, артериальную гипертензию (АГ), тромбоэмболию и заболевания периферических сосудов, ишемию миокарда, инсульт, легочную гипертензию, поражение клапанов сердца и перикарда после лучевой терапии [V.L. Malavasi et al., 2022; H. Ohtsu et al., 2022].

На современном этапе в онкологической практике невозможно отказаться от использования лекарств с известной способностью вызывать тяжелое поражение сердца – антрациклиновых антибиотиков, являющихся основой многих эффективных схем химиотерапии [И.В. Поддубная и соавт, 2018; С.А.Тюляндин и соавт, 2022]. Несмотря на то, что кардиотоксичность антрациклинов изучается уже не первое десятилетие, многие вопросы остались не исследованными. Не изучены особенности ремоделирования сердца при значительном снижении фракции выброса левого желудочка (ФВлж) у этих больных, имеющих сложности медикаментозного ведения и серьезный прогноз. В отдаленном периоде не оценивалась систолическая функция у пациентов, не имевших проявлений кардиотоксичности во время противоопухолевой терапии.

Многим новым высокоэффективным противоопухолевым препаратам также не удалось освободиться от токсического воздействия на сердце. При этом нередко нежелательные воздействия на сердечно-сосудистую систему впервые выявляются уже во время их

практического применения и оказываются достаточно тяжелыми [S. Ezad, et al., 2019; A. R. Lyon et al., 2022].

Все больше в настоящее время в онкологическую практику внедряются таргетные препараты. В отличие от многих схем химиотерапии, применяемых курсами и имеющими ограниченную продолжительность, использование некоторых вариантов таргетной терапии предполагает долгосрочное или пожизненное применение. Кардиотоксичность таких противоопухолевых препаратов вызывает большую настороженность и требует особого кардиологического сопровождения пациентов.

Одним из инновационных вариантов таргетной терапии является ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб, показавший свою высокую эффективность в лечении В-клеточных злокачественных новообразований, что было особенно значимо для больных с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Однако, токсическое воздействие ибрутиниба на сердечно-сосудистую систему с развитием фибрилляции предсердий (ФП) и АГ определило необходимость решения многих вопросов, связанных с долгосрочным кардиологическим ведением больных, получающих этот высокоэффективный вариант противоопухолевого лечения.

До настоящего времени не исследована роль активного выявления и своевременного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы – как имеющихся, так и возникающих у пациента во время таргетной терапии ибрутинибом. Одной из проблем ведения этих больных является впервые зарегистрированная или имеющаяся ФП. Необходима оценка частоты ее возникновения и факторов риска у онкологических пациентов. Не исследована возможность долгосрочного применения антикоагулянтов у больных с ФП, находящихся на лечении ибрутинибом, с учетом особых рисков кровотечения, обусловленных самим онкологическим заболеванием, в частности ХЛЛ, и проводимой таргетной терапией с развитием тромбоцитопатии.

Кроме того, не изучена возможность эффективного лечения АГ с достижением целевых значений АД, учитывая кардиотоксическое воздействие ибрутиниба. Также не исследовано влияние результатов лечения АГ на прогноз пациентов, получающих таргетную терапию ибрутинибом в рамках долгосрочного наблюдения.

В настоящее время более интенсивно начинают изучаться проблемы, связанные с АГ у больных, получающих кардиотоксичную противоопухолевую терапию [Ж. Д. Кобалава и соавт, 2020; Е.К. Шаварова и соавт, 2021; L.M. Gashonia et al., 2017].

Существует острая необходимость в расширении исследований с участием пациентов, перенесших противоопухолевое лечение, включая изучение исходов сердечно-сосудистых заболеваний у этих больных в долгосрочной перспективе [H. Ohtsu et al., 2022]. Крайне важным остаются вопросы раннего выявления и эффективного лечения поражений сердца, возникающих у онкологических и онкогематологических пациентов при противоопухолевом лечении.

Степень разработанности темы исследования

Кардиальные проблемы у онкологических больных стали настолько масштабными, что определили формирование особого направления – кардиоонкологии. Несмотря на продолжающиеся исследования, многие вопросы остаются нерешенными. Это касается и новых препаратов, которые регулярно появляются в онкологической практике, и давно известных, широко применяемых противоопухолевых средств.

Длительное время наибольшая часть исследований была посвящена отрицательному воздействию на сердце группы антрациклинов, являющихся основой многих высокоэффективных схем химиотерапии и активно применяемых для лечения различных онкологических заболеваний. Практически все внимание было приковано к поражению миокарда у пациентов, получавших антрациклины, в связи с чем разрабатывались методы минимизации токсического воздействия на сердце с определением критической дозы доксорубина, оптимизацией режима введения, использования дексразоксана, созданием липосомальных форм доксорубина, однако, это не решало проблему антрациклиновой кардиотоксичности [A. R. Lyon et al., 2022; D. Cardinale et al., 2018]. Настороженность стали вызывать не только острые события, но и отдаленные последствия у пациентов, получавших противоопухолевое лечение антрациклинами, с тяжелым поражением миокарда и развитием ХСН с низкой систолической функцией. Несмотря на то, что появлялось все больше информации, указывающей на сложности лечения больных с развившейся антрациклиновой кардиомиопатией и прогрессирующий характер сердечной недостаточности, не были изучены особенности ремоделирования сердца у этих пациентов вследствие невысокой событийности и сложностей, связанных с коморбидностью.

До настоящего времени не исследованы отдаленные последствия доксорубин-содержащей химиотерапии у пациентов, не имевших проявлений кардиотоксичности во время противоопухолевого лечения. С учетом бессимптомного развития кардиомиопатии и прогрессирующего течения ХСН важно получить результаты, демонстрирующие динамику систолической функции в отдаленном периоде у больных, благополучно перенесших химиотерапию, включавшую антрациклины.

Со временем стало понятно, что прогноз пациентов с сердечной недостаточностью зависит от причин кардиомиопатии. Выживаемость больных с доксорубиновой кардиомиопатией оказалась хуже, чем у больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и ИБС [D.Cardinale et al., 2018]. Однако, эффективность антрациклинов диктует необходимость решения проблем кардиотоксичности с получением данных об особенностях изменений сердца у пациентов с клинически явными проявлениями и низкой систолической функцией, что, возможно, позволит реализовать более эффективные подходы кардиопротективной терапии.

Разработка новых противоопухолевых средств была связана с ожиданиями не только высокой эффективности, но и более векторного их воздействия на опухолевые клетки [С.А.

Тюляндин и соавт, 2019]. Большие надежды возлагались на таргетные препараты, создание которых было нацелено в том числе на минимизацию побочных эффектов. Однако, в настоящее время хорошо известно, что таргетная терапия также обладает различной токсичностью, в том числе с воздействием на сердечно-сосудистую систему [S. Crisci et al., 2019]. Особые вопросы кардиологического сопровождения возникают в ведении больных, находящихся на долгосрочной, пожизненной таргетной терапии. Появление в 2016 году в нашей стране инновационного таргетного препарата ибрутиниба стало важным событием в онкологической практике, радикально изменившем подход к лечению В-клеточных злокачественных новообразований, особенно ХЛЛ. Однако, вопросы кардиотоксичности ибрутиниба с индукцией аритмий и АГ, вызывали настороженность еще на этапе первых клинических исследований [R.H. Advani et al., 2013; J.C. Byrd et al., 2013; J.A. Dubovsky et al., 2013].

Приоритетными для онкологов стали вопросы ведения больных с ФП, как имевшейся, так и возникающей во время терапии ибрутинибом. Важнейшей проблемой стала необходимость применения антикоагулянтной терапии у этих пациентов, имеющих повышенный риск кровотечений, связанный с течением ХЛЛ, а также долгосрочным применением ибрутиниба, вызывающего тромбоцитопатию. Первые клинические исследования, несмотря на стандартную оценку безопасности применяемого варианта таргетной терапии, были ориентированы на подтверждение эффективности ибрутиниба [F. T. Awan et al., 2014; J.C. Byrd et al., 2014].

Однако, появление препарата в реальной клинической практике, продемонстрировало нерешенность проблем, связанных с его кардиотоксичностью [J. R. Brown et al., 2018; J. C. Byrd et al., 2019]. Несмотря на колоссальные успехи в противоопухолевом лечении, все чаще стали появляться сообщения об отмене ибрутиниба вследствие кардиотоксичности, с указанием ФП в качестве основной причины [H. Abdel-Qadir et al., 2021; C.P.S. Tang et al., 2018].

Все более остро вставали вопросы необходимости проспективных долгосрочных исследований этих больных с участием кардиологов. Ни одна из проведенных работ не являлась кардиологическим исследованием, направленным на решение проблем ведения больных с ФП и АГ, а также других возникающих изменений сердечно-сосудистой системы без прекращения таргетной терапии ибрутинибом. Кроме того, не проводилось исследований, направленных на оценку общей выживаемости больных, получающих ибрутиниб, в зависимости от активного кардиомониторинга и достижения компенсации сердечно-сосудистых заболеваний, не только выявляемых во время противоопухолевого лечения, но и имевшихся до его начала.

Проблеме АГ у пациентов, получающих таргетную терапию ибрутинибом, практически не уделялось внимание в связи с предположениями о ее управляемости. Однако, не было ни одного исследования, продемонстрировавшего успешность достижения устойчивых целевых значений АД у этих больных с учетом индукции АГ ибрутинибом.

Таким образом, изучение влияния кардиологического наблюдения на общую выживаемость больных, находящихся на долгосрочной таргетной терапии ибрутинибом, с изучением возможностей достижения устойчивых целевых значений АД и долгосрочного применения антитромботической терапии в условиях особых рисков кровотечений, а также исследование особенностей ремоделирования сердца у пациентов с низкой систолической функцией после доксорубицин-содержащей химиотерапией и изучение динамики ФВлж у пациентов, не имевших проявлений кардиотоксичности в период проведения химиотерапии, является актуальным с научной и практической позиций, что позволяет сформулировать цель настоящей работы и задачи ее решения.

Цель исследования

В рамках проспективного долгосрочного исследования и динамического наблюдения изучить возможность ранней диагностики заболеваний сердца, имеющих и возникающих у онкологических больных во время противоопухолевой терапии и в отдаленном периоде после нее, в том числе вследствие кардиотоксичности, обеспечить своевременную коррекцию кардиальной патологии без отмены и прерывания противоопухолевого лечения, изучить эффективность применения кардиотропной терапии и ее влияние на общую выживаемость этих больных.

Задачи исследования

1. Оценить возможность увеличения общей выживаемости и продолжительности жизни больных ХЛЛ в условиях ранней диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, имеющих и возникающих на таргетной терапии ибрутинибом.
2. Разработать вариант активного кардиомониторинга с дистанционным контролем и проанализировать его влияние на общую выживаемость больных ХЛЛ, находящихся на противоопухолевой терапии ибрутинибом, обладающим кардиотоксичностью.
3. Изучить возможность эффективного лечения АГ, несмотря на ее индукцию ибрутинибом, с достижением устойчивых целевых значений АД у больных с ХЛЛ.
4. Определить влияние достигнутых целевых значений АД на общую выживаемость пациентов ХЛЛ и АГ, получающих таргетную терапию ибрутинибом.
5. Оценить распространенность впервые выявленной ФП во время таргетной терапии ибрутинибом у больных ХЛЛ и определить частоту ее возникновения в течение 5-летнего периода наблюдения.
6. Изучить возможные факторы риска и предикторы возникновения ФП для ее своевременной диагностики у больных ХЛЛ, получающих ибрутиниб.

7. С помощью активного кардиомониторинга контролировать все возникающие геморрагические проявления у больных с ХЛЛ и ФП, получающих ПОАК в качестве профилактики кардиоэмболии, оценить клиническую значимость кровотечений, необходимость госпитализации и специализированного лечения в связи с возникающими кровотечениями, а также необходимость изменения тактики антитромботической терапии.
8. С учетом повышенного риска кровотечений у больных ХЛЛ получающих ибрутиниб, оценить возможность долгосрочного использования ПОАК для профилактики кардиоэмболии при ФП в соответствии с существующими клиническими рекомендациями РФ для общей популяции, без прекращения противоопухолевого лечения.
9. В рамках длительного наблюдения изучить особенности ремоделирования сердца у больных с тяжелой антрациклиновой кардиотоксичностью с ФВлж < 40%.
10. Оценить состояние систолической функции левого желудочка сердца онкологических больных в отдаленном периоде после антрациклин-содержащей химиотерапии, не сопровождавшейся развитием кардиотоксичности в период противоопухолевого лечения.

Научная новизна исследования

1. Предложенный нами активный кардиомониторинг с дистанционным контролем позволил в 2 раза увеличить среднюю продолжительность жизни умерших больных с ХЛЛ, независимо от причины летального исхода.
2. Впервые продемонстрирована возможность статистически значимого увеличения 5-летней общей выживаемости и снижения смертности больных ХЛЛ и АГ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, при достижении у них устойчивых целевых показателей АД.
3. Используемый нами активный кардиомониторинг с дистанционным контролем позволил в условиях индукции АГ ибрутинибом достигнуть устойчивых целевых значений АД у 90,9% больных ХЛЛ и АГ.
4. Несмотря на индукцию ФП ибрутинибом, показано, что риск ее возникновения значительно выше у пациентов с АГ и принимающих левотироксин.
5. Выявленные при суточном ХМ короткие эпизоды быстрого нерегулярного наджелудочкового ритма менее 30 сек, при индексе объема левого предсердия более 28,4 мл/м², являются предикторами возникновения ФП у больных ХЛЛ, получающих таргетную терапию ибрутинибом.
6. Продemonстрирована возможность долгосрочного применения ПОАК у больных ХЛЛ и ФП без развития больших кровотечений в условиях активного кардиомониторинга, несмотря на имеющих повышенный риск геморрагических осложнений при проведении таргетной терапии ибрутинибом.

7. Тяжелая доксорубициновая кардиомиопатия представляет собой особый фенотип, характеризующийся низкой ФВлж и нормальными размерами правых и левых отделов сердца или умеренной дилатацией левого желудочка.
8. У 30% пациентов, не имевших признаков кардиотоксичности в период антрациклин-содержащей химиотерапии, в отдаленном периоде отмечается снижение систолической функции левого желудочка сердца.

Теоретическая и практическая значимость

Решены существовавшие проблемы ведения больных ХЛЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями – как уже имеющимися, так и возникающими во время проведения таргетной терапии ибрутинибом. Показана важность активного кардиомониторинга с дистанционным контролем больных ХЛЛ, обеспечивающего раннюю диагностику и эффективное лечение имеющихся и возникающих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе с учетом кардиотоксичности этого варианта противоопухолевой терапии. Продemonстрирована возможность долгосрочного применения антикоагулянтов у пациентов с ХЛЛ и ФП совместно с таргетной терапией ибрутинибом, несмотря на повышенный риск кровотечений. Обеспеченный дистанционный врачебный контроль в рамках активного кардиомониторинга продемонстрировал важность непрерывной оценки геморрагических проявлений у больных ХЛЛ и ФП, для своевременной коррекции антикоагулянтной терапии, что позволило избежать больших кровотечений и геморрагических проявлений, требующих госпитализации. Показано прогностическое влияние эффективного лечения АГ и ФП у больных с ХЛЛ, получающих противоопухолевую терапию ибрутинибом, с увеличением общей выживаемости этих пациентов. Проведение активного кардиомониторинга позволило достигнуть устойчивых целевых значений АД у 90,9% больных ХЛЛ: у 97,1% женщин и 85,7% мужчин, что указывает на важность использования в клинической практике такого варианта наблюдения. Показано, что наличие ФП и АГ у больных ХЛЛ не должно ограничивать назначение таргетной терапии ибрутинибом, однако, важно обеспечить непрерывное кардиологическое наблюдение таких пациентов с достижением компенсации имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний. В условиях проведения активного кардиомониторинга возникновение новых случаев ФП и АГ во время проведения противоопухолевого лечения ибрутинибом не требует его прерывания и отмены. Выявлены факторы риска и предикторы возникновения ФП у пациентов, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом.

Показано, что тяжелая аКМП представляет собой заболевание, имеющее определенный фенотип с низкой систолической функцией при нормальных размерах правых и левых отделов сердца или умеренной дилатации левого желудочка. Продemonстрировано, что у 1/3 пациентов,

которые перенесли антрациклин-содержащую химиотерапию без проявлений кардиотоксичности, в отдаленном периоде отмечается снижение ФВлж до 48 – 53%, без клинически явной ХСН, что требует дальнейшего регулярного мониторингирования систолической функции левого желудочка у этих больных для своевременного назначения кардиотропной терапии и предотвращения развития ХСН.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование, выполненное на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России), включало 2 направления - проведения 5-летнего кардиологического сопровождения пациентов с ХЛЛ, находившихся на постоянной таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы Брутона и этапного обследования больных с раком молочной железы и лимфомами, получавших курсовую антрациклин-содержащую химиотерапию.

Для решения поставленных задач, связанных с применением таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы Брутона ибрутинибом, направленных на оценку влияния на общую выживаемость 217 больных ХЛЛ активного выявления и возможностей лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, нами инициировано проспективное 5-летнее наблюдение. Для решения второй задачи разработан и использовался метод активного кардиомониторинга с дистанционным контролем группы пациентов с ХЛЛ. Для решения последующих задач, определяемых кардиотоксичностью таргетной терапии ибрутинибом и имеющимися у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, проводилось динамическое обследование и наблюдение с оценкой результатов инструментального обследования, домашних измерений АД пациентами, а также данных по некардиальной коморбидности. С помощью специальных опросников (G8, GFI, опросника, кардиальной симптоматики), разработанного нами теста «Быстрых шагов» (патент № 2795535 от 04.05.2023) эхокардиографии, холтеровского мониторирования ЭКГ, анализов крови проводилась оценка клинического и кардиального статуса каждого больного на старте исследования, в дальнейшем во время проведения долгосрочной таргетной терапии. Примененная методология позволила нам оценить динамику клинического состояния пациентов, эхокардиографических показателей, исследовать факторы риска и предикторы развития ФП.

Для решения задач, связанных с возможностью долгосрочного применения ПОАК совместно с ибрутинибом у больных с ХЛЛ и ФП, проводился длительный дистанционный мониторинг с регистрацией всех возникающих геморрагий и принятием решения о дальнейшей тактике ведения пациента с возникшим кровотечением.

Для решения задач, связанных с антрациклиновой кардиотоксичностью, обследованы 163 онкологических пациента, принимавших доксорубицин в составе курсового лечения и обследованных на различных этапах химиотерапии. Для оценки особенностей ремоделирования сердца после антрациклин-содержащей химиотерапии, обследована группа тщательно отобранных 16 онкологических больных с тяжелым поражением сердца, возникшим во время химиотерапии или после ее окончания - с ФВлж менее 40%. В рамках сравнительного анализа нами также обследованы 20 больных с идиопатической ДКМП для выявления особенностей ремоделирования сердца у больных с аКМП.

Для оценки систолической функции левого желудочка сердца в отдаленном периоде после антрациклин-содержащей химиотерапии у онкологических больных, не имевших признаков кардиотоксичности в период противоопухолевого лечения, на различных этапах обследованы 142 онкологических пациента, показатели которых изучались нами в качестве независимых величин. Используемые методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение внедренного нами активного кардиомониторинга обеспечило наиболее раннюю диагностику и эффективное лечение возникающих и имевшихся сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХЛЛ, находящихся на кардиотоксичной терапии ибрутинибом, что позволило увеличить 5-летнюю общую выживаемость этих пациентов, $p < 0,0001$.
2. Активный кардиомониторинг с дистанционным контролем позволил достигнуть устойчивых целевых значений АД у 90,9% больных с ХЛЛ и АГ, несмотря на индукцию ее ибрутинибом, что увеличило 5-летнюю общую выживаемость этих больных, $p < 0,0001$.
3. Во время таргетной терапии ибрутинибом впервые выявленная ФП регистрировалась у каждого пятого пациента с ХЛЛ, с наибольшей частотой в первые 2,5 года 5-летнего проспективного исследования. Активный кардиомониторинг позволил этим больным продолжать лечение ибрутинибом, обладающим кардиотоксичностью, без изменения дозового режима.
4. Предикторами возникновения ФП у больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, явились КЭБР менее 30 секунд, выявленные при суточном ХМ, $p < 0,0001$. При наличии АГ ($p = 0,012$) и применении левотироксина ($p = 0,006$) ФП у больных ХЛЛ развивалась значимо чаще.
5. В условиях повышенного риска кровотечений у больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, проведение активного 5-летнего кардимониторинга обеспечило возможность долгосрочного применения ПОАК без развития больших кровотечений и прекращения противоопухолевого лечения, сохраняющего стандартный дозовый режим.

Изменение тактики антикоагулянтной терапии с переводом на сниженную дозу апиксабана потребовалось 34,1% больных ХЛЛ с возникшими клинически значимыми небольшими кровотечениями.

6. Поражение сердца у больных с тяжелой антрациклиновой кардиомиопатией представляет собой особый фенотип, характеризующийся низкой систолической функцией при нормальных размерах правых и левых отделов сердца или умеренной дилатации левого желудочка.

7. У 30% обследованных нами онкологических больных, перенесших антрациклин-содержащую химиотерапию без проявлений кардиотоксичности, в отдаленном периоде отмечается снижение систолической функции левого желудочка, что требует скрининговой ежегодной ЭхоКГ для своевременного начала кардиопротективной терапии и предотвращения ХСН.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности диссертационного исследования определяется числом больных, длительностью наблюдения и количеством примененных современных методов исследования, соответствующих поставленной цели и задачам.

Для этого в течение 5 лет обследованы в динамике 217 больных ХЛЛ, получающих долгосрочную таргетную терапию ибрутинибом. Этим пациентам проводилось лечение возникающих и имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы. Также проведено обследование и лечение 163 больных онкологического и онкогематологического профиля, получавших и/или прошедших противоопухолевую терапию антрациклинами.

С целью сопоставления и сравнительного анализа обследовано 158 амбулаторных и 100 стационарных больных, страдающих АГ, а также 20 больных тяжелой ДКМП с низкой ФПлж. Было произведено 874 эхокардиографических исследований, 220 суточных холтеровских мониторингов, 454 протокола суточного мониторинга артериального давления (СМАД).

Работа одобрена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (протокол № 164 от 17 апреля 2017 г.), все обследованные пациенты подписали информированное согласие на исследование.

Для статистического анализа использованы методы непараметрической статистики, построены кривые общей выживаемости Каплана-Майера, проведен многофакторный регрессионный анализ.

Степень достоверности результатов подтверждена протоколом комиссии по изучению первичного материала диссертации от 30.05.2024 г.

Основные положения и результаты диссертационного исследования были доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов в 2017 г. (Санкт-Петербург), в 2019 г. (Екатеринбург), в 2020 г. (Казань), в 2021 г. (Санкт-Петербург), в 2022 г. (Казань), в 2023 г. (Москва), в 2024 г. (Санкт-Петербург), Всероссийской научно-практической конференции

«Боткинские чтения», 2017 г. (Санкт-Петербург), на V международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов, 2017 г., (Алматы), VI международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов, 2017 г. (Казань), конференции Евразийской ассоциации терапевтов «Инновации во внутренней медицине», 2023 г (Москва), Междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиоонкологии», 2018 г, (Уфа), I Международной Научно-практической конференции «Сердце Кавказа», 2018 г. (Владикавказ), научно-практической конференции по кардиоонкологии с международным участием «Кардио 2018», (Москва), на Национальных конгрессах с международным участием «Сердечная недостаточность») в 2017 г. (Москва), 2020 г. (Москва), 2021 г (Москва), 2023 г. (Москва), VI Международном форуме онкологии и радиотерапии, 2023 год (Москва), Национальных конгрессах терапевтов в 2017 г (Москва), в 2018 г. (Москва), 2019 г. (Москва), в 2020 г. (Москва), 2023 г. (Москва), XIV международном конгрессе «Кардиостим» 2020 г. (Санкт-Петербург), IV Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2018», 2018 г. (Санкт-Петербург), VI Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2020», 2020 г. (Санкт-Петербург), на Всероссийском конгрессе по геронтологии и гериатрии с международным участием, 2021 г (Москва), XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 2019 г, (Москва), XXVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 2021 г. (Москва), конференции «Пожилой больной. Нерешенные проблемы диагностики и лечения», 2020 г. (Москва), X Юбилейном международном форуме кардиологов и терапевтов, 2021 г. (Москва), конференции «Онкокардиология», 2021 г. (Москва), VIII международном образовательном форуме «Российские дни сердца», 2021 г. (Санкт-Петербург), Международном форуме кардиологов и терапевтов, 2022 г. (Москва), Конгрессе Приволжского федерального округа с международным участием «Сердечная недостаточность», 2022 г (Пермь), IV Инновационном Петербургском медицинском форуме, 2021 г (Санкт-Петербург), VI Инновационном Петербургском медицинском форуме 2023 г. (Санкт-Петербург), ESC HF Congress 2019 г (Греция, Афины), ESC HF Congress 2020 г (Австрия, Вена/онлайн), ESC EHRA Congress 2020 (Австрия, Вена/онлайн), ESC Congress The Digital Experience 2021 г (онлайн), 15-International Conference on Malignant Lymphoma, 2019 г (Швейцария, Лугано), 16-International Conference on Malignant Lymphoma, 2021 г (Швейцария, Лугано), ЕНА 23-Congress, 2018 г (Швеция, Стокгольм), ЕНА 24-Congress, 2019 г (Нидерланды, Амстердам), ЕНА 25-Congress 2020 г (Германия, Франкфурт), ЕНА 26-Virtual-Congress 2021 г, ЕНА 27-Congress, 2022 г (Вена, Австрия).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 56 печатных работ, из них 25 в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Автор является ученым секретарем Совета кардиоонкологии при Российском кардиологическом обществе и членом группы экспертов, выпустивших «Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии» (2021), «Методическое письмо для кардиологов и терапевтов первичного звена здравоохранения по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии» (2023 г), «Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии» (2023 г.). При участии автора написаны Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2018 г.).

Получен патент на изобретение №2795535 «Способ прогнозирования общей выживаемости больных хроническим лимфолейкозом, находящихся на постоянной противоопухолевой терапии ибрутинибом» - дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 04 мая 2023 года.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты нашего исследования внедрены в практику кардиологического отделения и ОРИТ в ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗМ, а также кардиологического отделения ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ. Они также широко используются в преподавательской работе в семинарах и при чтении лекций на кафедре госпитальной терапии имени академика Г. И. Сторожакова института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор лично принимала участие на всех этапах работы, в формировании цели и задач исследования, разрабатывала и планировала этапы настоящего исследования. Создание базы данных, разработка алгоритма обследования пациентов, анкетирование, физикальный осмотр, инструментальное обследование, динамическое наблюдение проводились автором. Публикация основных результатов исследования, научное обоснование, обобщение полученных результатов, написание, оформление диссертации и автореферата проводились лично автором.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 377 страницах машинописного текста, состоит из введения, 8 основных глав, включающих обзор литературы, описание дизайна и методов исследования, результатов собственного исследования, представленного в 5 главах, обсуждения полученных данных. В работе представлены выводы, практические рекомендации, описание перспектив дальнейшей разработки темы, список сокращений, список литературы, приложение. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 78 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами нами были обследованы, принимали кардиотропную терапию и находились под динамическим наблюдением 390 пациентов с онкологическими заболеваниями, получавшими противоопухолевое лечение.

Исследование состояло из 2 направлений - проведения 5-летнего кардиологического сопровождения онкологических пациентов, находившихся на постоянной таргетной терапии и этапного обследования больных, получавших курсовую антрациклин-содержащую химиотерапию.

Нами включены 227 больных с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), получавшие таргетную терапию ингибитором тирозинкиназы Брутона и наблюдавшиеся в течение 5-летнего периода, а также 163 онкологических пациента, принимавших доксорубицин в составе схем для курсового лечения и обследованных на различных этапах химиотерапии (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Дизайн исследования

Для пациентов, находящихся на постоянной или курсовой противоопухолевой терапии нами использовались различные критерии включения и невключения в исследование.

Критерии включения для больных ХЛЛ:

1. Подтвержденный документально диагноз ХЛЛ
2. Планирование и/или проведение таргетной терапии ибрутинибом

Критерии невключения больных ХЛЛ:

1. Сердечно-сосудистые заболевания, требующие применения витамин К зависимых антикоагулянтов (ввиду невозможности совместного использования с ибрутинибом из-за высокого риска больших кровотечений – при развитии ФП и необходимости применять антикоагулянт).

Критерии включения онкологических больных, получавших курсовую доксорубицин-содержащую химиотерапию:

1. Подтвержденный документально диагноз рака молочной железы, лимфомы Ходжкина, нехожских лимфом
2. Планирование и проведение химиотерапии, включающей доксорубицин

Критерии невключения онкологических больных, получавших курсовую доксорубицин-содержащую химиотерапию:

1. Клапанные пороки сердца
2. Перенесенный инфаркт миокарда
3. Постинфарктная аневризма левого желудочка
4. Кардиомиопатия, предшествующая противоопухолевому лечению

Кроме того, в рамках сравнительного анализа нами обследованы тщательно отобранные 20 больных с идиопатической ДКМП, а также 100 пациентов с АГ, получавших антигипертензивную терапию в стационаре ГКБ № 24. Для сравнения использованы данные 158 амбулаторных больных с АГ на антигипертензивной терапии, имевшиеся в базе кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

Из 227 больных с ХЛЛ 217 пациентам, постоянно принимавших ибрутиниб, проводилось кардиологическое сопровождение в рамках проспективного 5-летнего наблюдения. В исследование включены больные с ХЛЛ в возрасте в возрасте 66,0 (32,0 - 91,0) лет, из них 144 мужчин в возрасте 66,0 (32,0 - 91,0) лет и 83 женщины в возрасте 65,0 (39,0 – 83,0) лет.

116 больных с ХЛЛ обследованы нами до начала таргетной терапии ибрутинибом, 111 пациентов на момент первого обследования уже получали этот вариант противоопухолевого лечения в течение 9,0 (6,0-14,0) месяцев (рис 1). В дальнейшем включенным в исследование больным с ХЛЛ проводилось регулярное персонифицированное обследование и динамическое наблюдение. Скрининговое обследование проведено для всех пациентов через 15,0 (10,0-23,5) месяцев лечения ибрутинибом.

В течение периода наблюдения была выделена группа активного кардиомониторинга ($n = 89$) – пациенты с ХЛЛ, которые, помимо обследования в клинике, находились на постоянном дистанционном врачебном контроле с ежедневной оценкой самочувствия, всей возникающей симптоматики, регулярности применения назначенных кардиотропных препаратов, ежедневного контроля показателей АД и пульса с ведением дневника. Остальные 138 пациентов с ХЛЛ регулярно проходили кардиологическое обследование при контрольных визитах, а также обращались к нам по мере возникновения какой-либо симптоматики, но не принимали участие в дистанционном контроле.

Также нами обследованы в динамике 163 онкологических пациента, получавших курсовое доксорубицин-содержащее химиотерапевтическое лечение по поводу рака молочной железы, лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом. Включенные в исследование пациенты, получали химиотерапию по схемам ABVD, BEACOPP-14, CHOP, R-CHOP, R-EPOCH с суммарной дозой используемого доксорубицина от 200 до 300 мг/м² [И.В. Поддубная и соавт., 2018].

142 пациента не имели признаков поражения сердца в период проведения химиотерапии. Эта группа состояла из 103 больных с лимфомой Ходжкина и 39 пациентов с неходжкинскими лимфомами. Были включены больные в возрасте 35,4 (25,0 – 55,5), из них 60 мужчин в возрасте 33,5 (24,0 – 51,5) лет и 82 женщин в возрасте 35,5 (25,0 – 57,0) лет.

127 из 142 больных с лимфомами, получавших доксорубицин-содержащую химиотерапию, обследованы до начала химиотерапии, на различных этапах противоопухолевого лечения и в отдаленном периоде от 2 до 15 лет после его завершения. За время наблюдения 66 из 127 больных обследованы дважды - до и через 1 – 2 мес после начала химиотерапии, из них 60 больных обследованы и в дальнейшем - через 9 – 12 мес и 61 пациент обследован дважды до химиотерапии и через 9-12 месяцев после ее окончания. В отдаленном периоде после противоопухолевой терапии было обследовано 39 пациентов, из них 32 с лимфомами и 7 с ХЛЛ, которые получали терапию, включавшую доксорубицин за 4 – 5 лет до нашего исследования; 30 этих пациентов обследованы только в отдаленном периоде и 9 больных прослежены в динамике от первого обследования до начала химиотерапии. Показатели ФВлж этих пациентов в различные периоды противоопухолевого лечения и ремиссии сравнивались, как независимые величины, всего проведено 461 обследование.

Другие 15 больных этой группы наблюдались нами проспективно: все пациенты обследованы до начала химиотерапии, во время ее проведения и в отдаленном периоде (до 6 лет) после завершения противоопухолевого лечения. Исследование их параметров проводилось в качестве зависимых величин.

Кроме того, под нашим наблюдением находилась группа из 21 больных обратившихся к нам с тяжелым поражением сердца, возникшим во время химиотерапии или после ее окончания - с ФВлж менее 40%. В эту группу вошли пациенты с раком молочной железы ($n=7$), лимфомой

Ходжкина (n=12), неходжкинскими лимфомами (n=2) и в возрасте 47,7 (35,0 – 58,8) лет, из них 14 женщин в возрасте 50,5 (40,0-58,0) лет и 9 мужчин в возрасте 42,0 (28,0 – 54,0) лет.

Тщательно отобранные 16 пациентов с тяжелой аКМП включены нами для исследования особенностей ремоделирования сердца после доксорубицин-содержащей химиотерапии (Рисунок 1). С этой целью их эхокардиографические показатели сравнивались с аналогичными данными 20 больных с идиопатической ДКМП сходного возраста и длительностью анамнеза заболевания.

Клиническое обследование больных дополнялось применением опросников и оценочных тестов, а также результатами инструментальных методов исследования, составлявших формализованную историю болезни.

При инструментальном обследовании больных использовалась ЭКГ и ЭхоЭКГ, для пациентов, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом дополнялось СМАД, домашними и офисными измерениями АД, а также преимущественно суточным мониторингом ЭКГ по Холтеру.

У пациентов с ХЛЛ, находившихся на постоянной таргетной терапии, нами определялся статус по шкале ECOG, оценивался статус хрупкости с помощью опросников Geriatric 8, Гронингенского индекса хрупкости и предложенного нами теста «Быстрых шагов» (патент №2795535). Коморбидность этих пациентов анализировалась с помощью индекса Чарлсон и информационных анкет. Наличие и выраженность кардиальных симптомов, а также их связь с самочувствием пациента оценивалась нами с помощью опросника кардиальной симптоматики, разработанного на кафедре. У больных с ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК, нами использовалась разработанная нами антикоагулянтная анкета для дополнительного контроля информации по геморрагическим проявлениям и проводимой коррекции антикоагулянтной терапии.

В статистическом анализе для определения различий двух независимых величин нами применялся критерий Манна-Уитни, при множественном сравнении - критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони, при сравнении двух зависимых величин – метод Вилкоксона, при множественном сравнении зависимых величин – Фридмана-Кендалла в статистике ANOVA. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха или абсолютных и относительных величин. Для сравнения долей использовался критерий χ^2 Пирсона, при малых величинах применялся точный критерий Фишера. Для изучения общей кумулятивной выживаемости (далее – общей выживаемости) использовался метод Каплана-Мейера с построением кривых выживаемости. При определении влияния каждого показателя на кумулятивную выживаемость больных, он разделялся на децили, после чего определялись отрезные точки.

Для многофакторного анализа использовалась регрессия Кокса с ранее определенными независимыми переменными с выявлением статистически значимого влияния на общую выживаемость больных.

Результаты собственных исследований

Фибрилляция предсердий у больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы Брутона

В течение 5-летнего периода наблюдения ФП явилась самым частым нарушением ритма, диагностированным нами у больных ХЛЛ, находившихся на постоянной таргетной терапии ибрутинибом. Из обследованных в динамике 217 пациентов с ХЛЛ, под нашим наблюдением находилось 63 пациента с неклапанной ФП, из них с впервые выявленной во время таргетной терапии ибрутинибом (ФПна) 40 больных, составивших 20,5% (57,5% мужчин и 42,5% женщин), у 22 пациентов (68,2% мужчин и 31,8% женщин) ФП была диагностирована до начала противоопухолевой терапии (ФПдо).

Возникновение новых случаев ФП происходило наиболее часто в течение первых 6 месяцев терапии ибрутинибом – 12 случаев (30,0%) из 40 возникших за время наблюдения. Однако, в дальнейшем на протяжении последующих двух лет возникло еще 22 случая ФП (55%). Т.е. за первые 2,5 года от начала терапии ибрутинибом возникло 82,5% новых случаев ФП и они продолжали регистрироваться нами в дальнейшем с наименьшей частотой - 6 новых случаев (15%) за последующие 2 года постоянной таргетной терапии ибрутинибом (Рисунок 2).

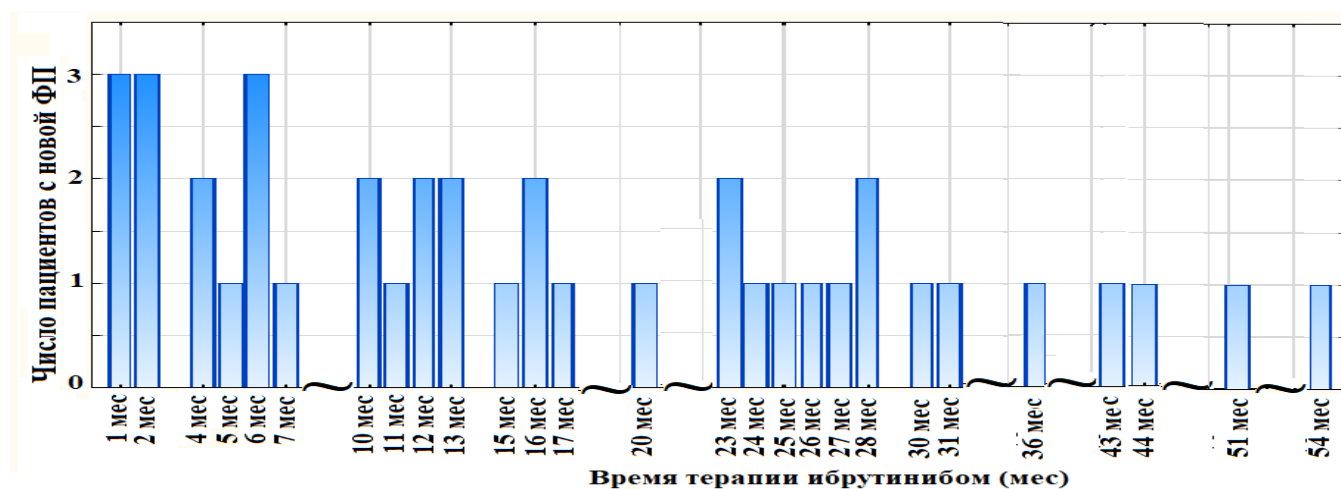


Рисунок 2 - Число новых случаев ФП у больных ХЛЛ на постоянной таргетной терапии ибрутинибом за время наблюдения

В условиях индукции ибрутинибом ФП, она возникала значительно чаще у больных с АГ по сравнению с пациентами без нее: 78,4% против 28,6% соответственно, $p = 0,012$.

Важно отметить, что узловой зоб встречался значительно чаще у пациентов с ХЛЛ и ФП по сравнению с пациентами на синусовом ритме – 21,7% и 7,01% соответственно, $p = 0,002$. Кроме того, среди пациентов с ХЛЛ и ФП было значительно больше больных, принимавших левотироксин - 10,9% по назначению эндокринолога по сравнению с пациентами на синусовом ритме - 5,88%, $p = 0,006$. Таким образом, перед назначением таргетной терапии ибрутинибом необходимо

выявление пациентов с узловым зобом и принимающих левотироксин для более интенсивного скрининга на предмет возникновения ФП.

Роль коротких эпизодов быстрого наджелудочкового ритма в развитии ФП у больных с ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом

Из 112 пациентов с ХЛЛ, обследованных с применением холтеровского мониторирования ЭКГ, у 40 пациентов (21 женщина и 19 мужчин), не имевших никакой симптоматики и диагностированной ранее клинически явной ФП, были зарегистрированы КЭБР менее 30 секунд. Продолжительность КЭБР составляла от 5,0 до 29,0 сек, при медиане 4,0 (2,0 – 6,0) сек, не имея отличий у мужчин и женщин. При динамическом наблюдении оказалось, что новые случаи ФП возникали статистически значимо чаще у больных, имеющих КЭБР менее 30 секунд, по сравнению с пациентами, имеющими при ХМ синусовый ритм - 38,2% против 16,7% соответственно, $p < 0,0001$.

Наиболее значимо у больных с КЭБР отличался индекс объема ЛП (LAVi), как на первом визите, так и при обследовании в динамике. Из таблицы 1 видно, что у пациентов с КЭБР он был больше, чем у пациентов с синусовым ритмом, приближаясь к LAVi у больных с ФП (Таблица 1).

Таблица 1 - Индекс объема левого предсердия у больных с СР, КЭБР и ФП

Группы пациентов	LAVi (мл/м ²)	LAVi (мл/м ²)
	первое обследование, n	контрольное обследование, n
С синусовым ритмом	22,8 (16,4 – 28,3), n = 117	19,1 (13,8 – 24,4), n = 53
С КЭБР	24,8 (20,0 – 31,1), n = 39	22,8 (19,1 – 32,9), n = 22
С ФП на	26,1 (20,3 – 33,4), n = 38	23,8 (15,3 – 36,3), n = 32
С ФП до	30,1 (24,7- 34,3), n = 22	30,0 (26,5 – 32,2), n = 7
p	0,002	0,004

У пациентов с выявленными КЭБР и развившейся впоследствии ФП, показатели левого предсердия значимо отличались от таковых у пациентов с КЭБР, остающихся на синусовом ритме: ЛП - 4,15 (4,01 – 4,43) см против 3,88 (3,35 – 4,08) см, $p = 0,041$ и LAVi – 30,2 (28,4 – 37,1) мл/м² против 24,6 (20,6 – 30,5) мл/м², $p = 0,038$.

Ведение больных с ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК

Показания к профилактике кардиоэмболии у больных с ХЛЛ и ФП в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc имели 77,4% (n = 48), из них 58,3% (n = 28) мужчин и 41,7% (n = 20) женщин. Из этих пациентов ПОАК получали 83,3%, у 16,7% больных из-за стойкой тромбоцитопении менее 50 000 / мкл и тромбоцитопатии антикоагулянты нами не применялись.

В соответствии с инструкцией к ибрутинибу не рекомендуется сочетать его с варфарином из-за высокого риска больших кровотечений, поэтому нами у пациентов с ХЛЛ и ФП использовались ПОАК – ривароксабан, апиксабан, дабигатран.

Ввиду отсутствия в настоящее время специализированных шкал для оценки риска кардиоэмболического инсульта и кровотечений у онкологических больных с ФП, нами использовались шкалы CHA₂DS₂-Vasc и HAS-BLED. При оценке риска кардиоэмболического инсульта у больных ХЛЛ и ФП (n = 62), оказалось, что наибольшее количество пациентов имеют 2 и 3 балла по шкале CHA₂DS₂-Vasc, p<0,01 (Рисунок 3).

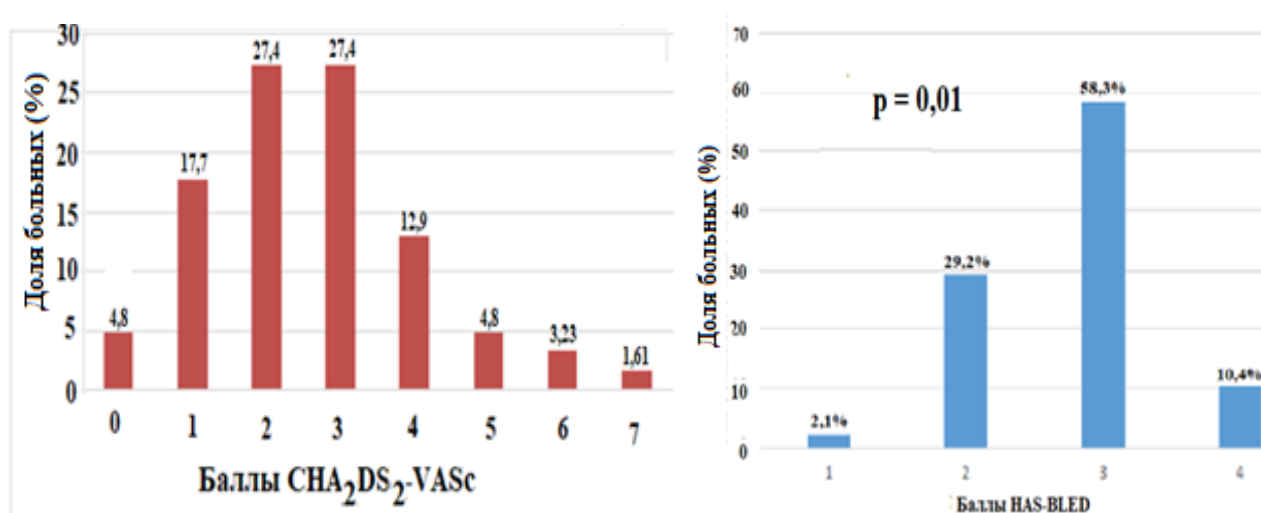


Рисунок 3 - Распределение пациентов с ХЛЛ и ФП в соответствии с баллами шкалы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED

У пациентов с ХЛЛ и ФП, имевших показание к назначению ПОАК, отмечалось от 1 до 4 баллов по шкале HAS-BLED, наибольшее количество пациентов (58,3%) имели 3 балла (Рисунок 3). Это стало следствием того, что ибрутиниб способен провоцировать кровотечения, поэтому у всех обследованных пациентов ХЛЛ имелся 1 балл в этой шкале, связанный с дополнительным немодифицируемым для этих больных фактором - применением лекарственного препарата, увеличивающего риск геморрагических проявлений. Таким образом, практически у 2/3 пациентов с ХЛЛ и ФП, имевших показание к назначению ПОАК, отмечался высокий риск кровотечений в соответствии с количеством баллов по шкале HAS-BLED.

Повышенный риск кровотечений у больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, являлся основной проблемой при возникновении ФП и необходимости применять антикоагулянт.

Различные геморагии, чаще клинически незначимые или небольшие клинически значимые, возникали у 68,2% больных с ХЛЛ и ФП, длительно принимавших ПОАК, и включали кожные проявления в виде гематом и петехий, носовые кровотечения, кровоизлияние в переднюю камеру и склеру глаза, макрогематурию, кишечные и десневые кровотечения,

подслизистые гематомы с локализацией в ротовой полости и на шее, кровотечение из ногтевого ложа. Наиболее часто возникали кожные проявления – у 68,2% больных ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК, включавшие гематомы и петехии (Рисунок 4).



Рисунок 4 - Гематомы и петехии у больной ХЛЛ и ФП, получавшей ПОАК

Клинически значимые небольшие геморрагические проявления отмечались у 34,1% ($n = 15$) пациентов с ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК, из них 8 мужчин (53,3%) и 7 женщин (46,7%) и были представлены рецидивирующими носовыми кровотечениями, гипосфагмой, макрогематурией, кишечными кровотечениями (Рисунок 5).

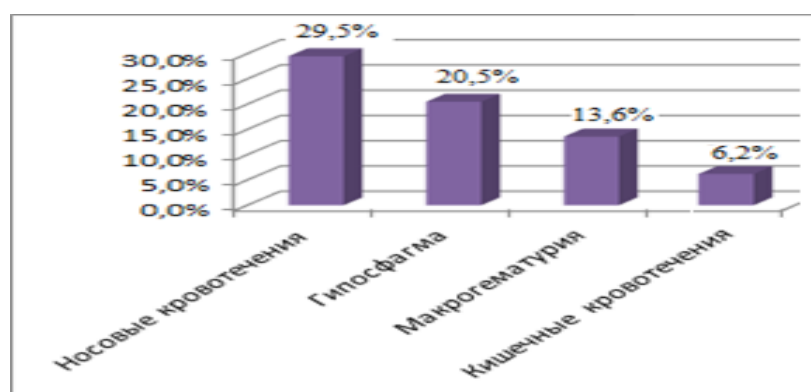


Рисунок 5 - Небольшие клинически значимые геморрагии у больных с ХЛЛ и ФП, принимавших ПОАК

Количество мужчин и женщин, имевших клинически значимые небольшие геморрагии при приеме ПОАК, было сопоставимым - 53,9% и 50,0% соответственно. Все клинически значимые небольшие геморрагии у больных ХЛЛ на фоне приема ПОАК, имели рецидивирующий и сочетанный между собой характер, что потребовало перевода 34,1% пациентов, принимавших ПОАК по поводу ФП на сниженную дозу апиксабана 2,5 мг * 2 раза в сутки. В начале исследования нами использовалась тактика перевода пациентов ХЛЛ и ФП, имевших клинически значимые геморрагии, на сниженную дозу уже применяемого ПОАК (для ривароксабана и дабигатрана), однако это приводило к рецидиву того же варианта клинически значимого кровотечения. С учетом этого, в дальнейшем при возникновении кровотечений, имевших клиническую значимость, мы использовали тактику перевода на сниженную дозу апиксабана 2,5 мг * 2 раза в день, после чего клинически значимые геморрагии не рецидивировали.

Клинически значимые небольшие кровотечения возникали гораздо чаще у пациентов с ХЛЛ и ФП, имеющих высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED, несмотря на то, что в этой шкале не учитываются особенности, связанные с повышенным риском кровотечений при ХЛЛ (Рисунок 6).

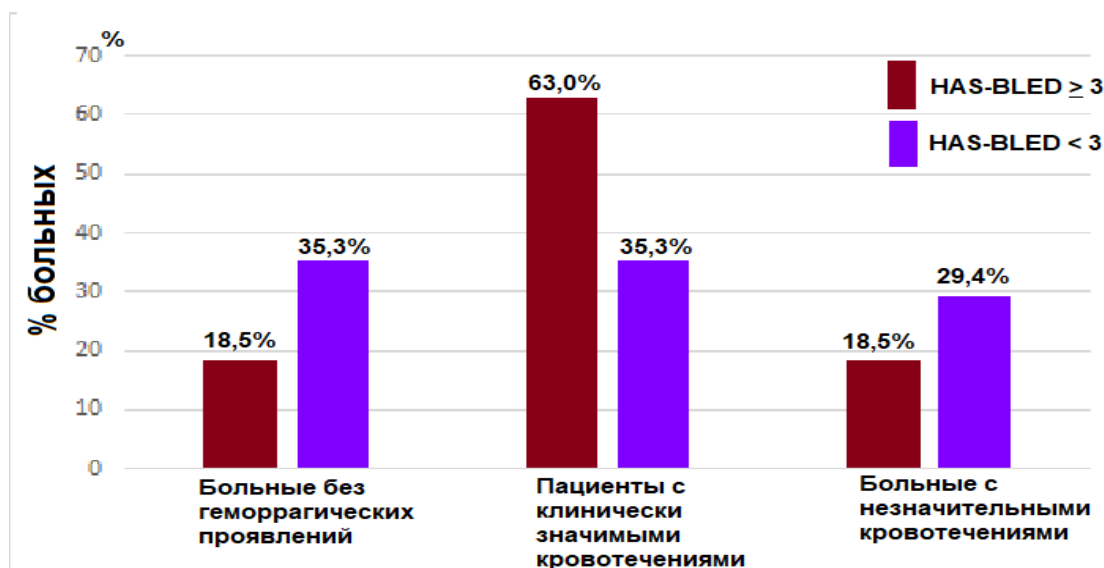


Рисунок 6 - Процент пациентов с ХЛЛ и ФП, имевших клинически значимые небольшие кровотечения при применении ПОАК на терапии ибрутинибом в зависимости от значений шкалы HAS-BLED

За пятилетний период не было эпизодов больших кровотечений ни у одного из пациентов ХЛЛ и ФП, принимавших ПОАК, также не было необходимости в госпитализации по поводу геморрагических проявлений у наблюдаемых больных. Проведение активного кардиомониторинга с дистанционным контролем позволяло проводить своевременную коррекцию антикоагулянтной терапии - уменьшение дозы, замену ПОАК, временную отмену антикоагулянта с дальнейшим решением вопроса о возможности и сроках возобновления профилактики кардиоэмболии.

Лечение артериальной гипертензии у больных с ХЛЛ, получающих таргетную терапию ингибитором тирозинкиназы Брутона ибрутинибом

Нами проведено проспективное исследование возможности контроля АГ у больных с ХЛЛ, получавших постоянную таргетную терапию ибрутинибом, способным индуцировать АГ. При обследовании на первом визите часть наблюдаемых нами пациентов с ХЛЛ, которым назначался ибрутиниб, уже имели АГ в анамнезе, однако по данным домашних измерений ни один из этих больных с ХЛЛ и АГ, не находился в целевом диапазоне АД, несмотря на прием назначенных до нашего исследования антигипертензивных препаратов.

У 117 (51,1%) больных с ХЛЛ АГ была диагностирована до начала таргетной терапии ибрутинибом, 110 (48,9%) пациентов с ХЛЛ на старте этой противоопухолевой терапии не имели АГ. У 26 (12%) пациентов с ХЛЛ АГ впервые выявлена в период лечения ибрутинибом в сроки от 1 до 6 месяцев, медиана составила 3,5 (1,0 – 6,0) месяцев.

В наблюдаемой нами группе больных ХЛЛ с 1 стадией АГ было 18,2% (n = 26), со 2 стадией АГ - 73,4% (n = 105), с 3 стадией АГ - 8,4% (n = 12). Из 143 пациентов с ХЛЛ и АГ, было значительно больше пациентов с 3 степенью АГ - 85 больных (59,4%), со 2 степенью АГ - 43 пациента (30,1%), с 1 степенью АГ - 15 больных (10,5%), $p < 0,0001$. Пациенты с 3 степенью АГ преобладали и в группе больных с АГ в анамнезе, и у пациентов с АГ, возникшей в период лечения ибрутинибом, составив 62,4% и 46,2% соответственно. Гораздо меньше было больных со 2 и 1 степенью АГ - 29,1% и 8,55% в группе больных с АГ в анамнезе, 34,6% и 19,2% у больных с АГ, выявленной в первые 6 месяцев терапии ибрутинибом. Таким образом, у пациентов с ХЛЛ и АГ, возникшей во время терапии ибрутинибом, не отмечалось особенностей в возникновении АГ определенной степени. Однако, обращает на себя внимание то, что число случаев гипертензии 3 степени было наибольшим.

Характеристика больных с ХЛЛ и АГ, находящихся на активном кардиомониторинге и стандартном наблюдении

В группе пациентов с ХЛЛ, находящихся на АКМ, было статистически значительно больше больных с АГ (86,5%) по сравнению с группой СКН (51,6%), $p < 0,0001$.

Возраст больных с АГ (n = 143) в группе АКМ (n = 66) и в группе СКН (n = 77) не отличался: 66,0 (59,0-70,0) лет и 66,5 (59,0-75,0) лет соответственно, $p = 0,39$. Количество мужчин и женщин с ХЛЛ и АГ в исследуемых группах также не имело статистически значимых различий - 54,6% (n = 42) мужчин, 45,5% (n = 35) женщин в группе АКМ и 60,6% (n = 40) мужчин и 39,4% (n = 26) женщин в группе СКН, $p = 0,65$.

На первом визите у пациентов, находившихся в дальнейшем на активном кардиомониторинге, отмечались статистически значимо большие цифры максимального САД, по сравнению с группой СКН, $p < 0,0001$.

Медиана максимального САД в группе АКМ ($n = 89$) составила 170,0 (160,0 - 190,0) мм рт ст, против 150,0 (130,0 - 180,0) мм рт ст в группе СКН ($n = 128$). Однако, не было значимых отличий по количеству больных с различной степенью АГ в группах АКМ и СКН. Больных с ХЛЛ и АГ, имеющих сахарный диабет 2 типа, было статистически значимо больше в группе АКМ по сравнению с группой СКН - 19,1% против 6,35 % соответственно, $p = 0,004$.

За время наблюдения в группе АКМ выявлено в 2,3 раза больше больных с АГ, возникшей в период проведения таргетной терапии ибрутинибом, чем в группе СКН - 18% против 7,8%.

Результаты лечения артериальной гипертензии у пациентов с ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом

Вопрос возможности эффективного контроля АГ являлся одним из важнейших в нашем исследовании вне зависимости от периода ее возникновения – во время проведения таргетной терапии ибрутинибом или у больных ХЛЛ с уже имеющейся АГ, при ее возможной индукции. Были проанализированы факторы, оказавшие влияние на достижение устойчивых целевых значений АД у больных ХЛЛ и АГ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом.

Мы оценили влияние проводимой антигипертензивной терапии на возможность достижения целевого уровня АД в общей группе больных с ХЛЛ и АГ. Пациенты с ХЛЛ и АГ, получавшие иАПФ ($n = 66$) достигли целевых значений АД в 80,3% случаев ($n = 53$), $p = 0,002$. При использовании тиазидоподобных диуретиков ($n = 46$) целевых показателей АД достигли 82,6% больных ($n = 38$), $p = 0,007$. Роли других групп гипотензивных препаратов в достижении целевого диапазона АД у пациентов с ХЛЛ и АГ выявлено не было.

Возраст больных с ХЛЛ и АГ, достигших целевых значений АД, составил 66,0 (59,0 – 70,5) лет ($n = 96$), не отличаясь от возраста пациентов, не имеющих целевого уровня АД - 66,0 (58,0 – 75,0) лет ($n = 47$), $p = 0,71$. Значимых различий в достижении целевых значений АД у мужчин и женщин не было.

Сравнение результатов антигипертензивной терапии при проведении СМАД у больных ХЛЛ и АГ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом и у пациентов с АГ в общей популяции

Сравнительный анализ показателей СМАД пациентов, получающих антигипертензивную терапию проведен у 401 больного с АГ, составляющих 3 исследуемые группы: больные с ХЛЛ и АГ ($n = 143$), получавших таргетную терапию ибрутинибом, индуцирующим АГ и две контрольные группы пациентов с АГ, получающих лечение АГ амбулаторно в поликлиниках г Москвы ($n = 158$) и в стационаре ($n = 100$).

Все пациенты получали антигипертензивную терапию в соответствии с современными клиническими рекомендациями, при этом группа пациентов с ХЛЛ, наблюдавшаяся в условиях

активного кардиомониторинга, находилась на дистанционно контролируемом лечении и получала рекомендованные нами препараты. Комбинированная антигипертензивная терапия проводилась всем больным с ХЛЛ и АГ: комбинацию из 2 препаратов - 56,9%, из 3 препаратов - 33,3%, из 4 препаратов - 9,8%. Остальные больные с ХЛЛ, в том числе пациенты из групп сравнения, получали гипотензивную терапию, назначенную врачами поликлиник и стационара.

В группе больных с ХЛЛ и АГ на фоне проводимой нами гипотензивной терапии отмечались более низкие показатели среднесуточного САД ($p = 0,001$) (Рисунок 7 А) и среднесуточного ДАД ($p = 0,0003$) (Рисунок 7 Б) по сравнению с пациентами с АГ в общей популяции, получающих антигипертензивную терапию в стационаре и в поликлиниках.

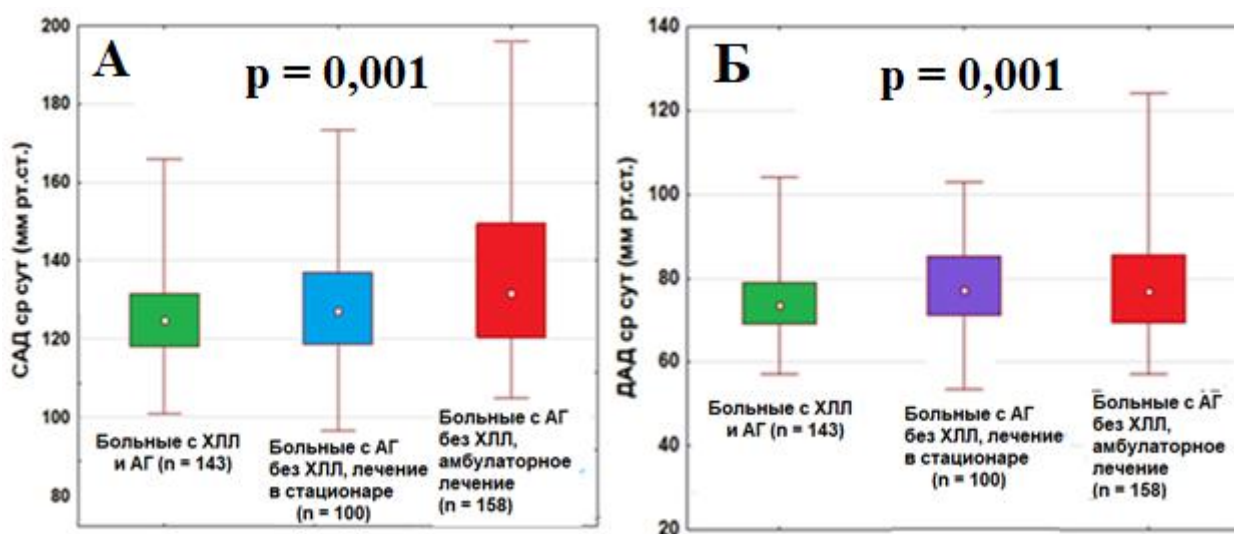


Рисунок 7 - Сравнение показателей среднесуточного САД на фоне гипотензивной терапии по данным СМАД в трех группах больных (А). Сравнение показателей среднесуточного ДАД на фоне гипотензивной терапии по данным СМАД в трех группах больных (Б).

У пациентов с ХЛЛ и АГ показатели среднесуточного САД составили 125,0 (118,0 – 132,0) мм рт ст, у больных с АГ, обследованных в стационаре 127,0 (118,0 – 137,0) мм рт ст, у пациентов с АГ, наблюдающихся в поликлиниках 131,0 (120,5 – 149,5) мм рт ст, $p = 0,001$. Показатели среднесуточного ДАД у пациентов с ХЛЛ и АГ составили: 74,0 (69,0 – 79,0) мм рт ст, у пациентов с АГ, обследованных в стационаре 77,0 (69,5 – 85,5) мм рт ст, у больных с АГ, наблюдающихся в поликлиниках 76,9 (71,1 – 84,5) мм рт ст ($p = 0,003$). При выделении группы больных с ХЛЛ и АГ, находящихся на активном кардиомониторинге и сравнении показателей САД в 4-х группах больных, оказалось, что уровень среднесуточного САД по данным суточного мониторирования, значимо снижался именно за счет группы активного кардиомониторинга, $p = 0,03$.

Результаты лечения больных с ХЛЛ и АГ в группе активного кардиомониторинга и в группе стандартного наблюдения

В группе АКМ 90,9% пациентов с ХЛЛ и АГ достигли устойчивых целевых показателей АД, в то время как в группе СКН 39,4% больных с ХЛЛ и АГ были с целевыми значениями АД, $p < 0,0001$ (Рисунок 8).

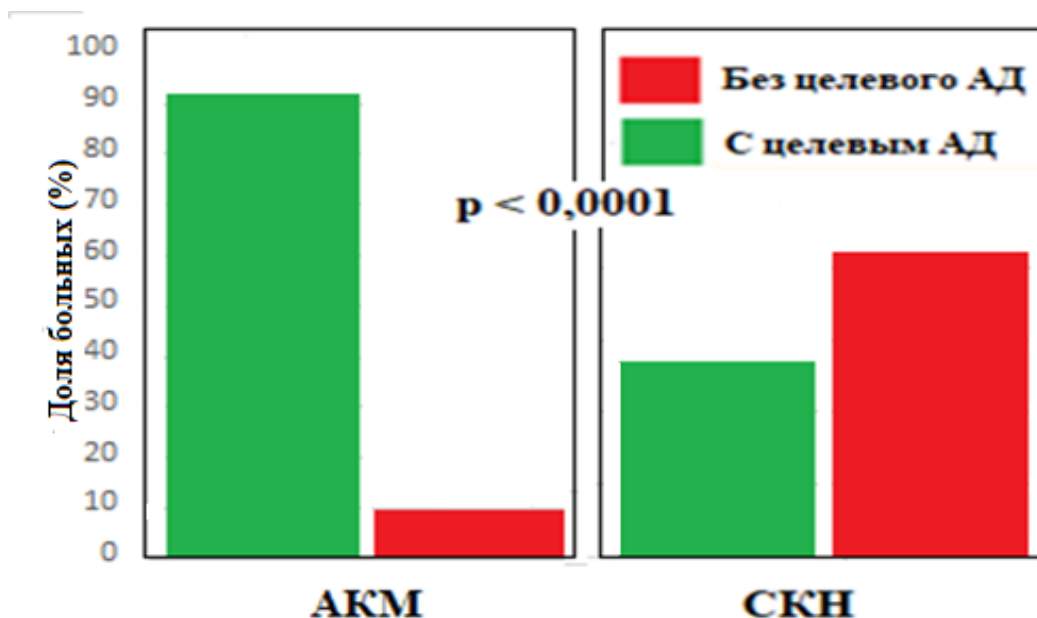


Рисунок 8 – Процент больных с ХЛЛ и АГ, достигших и не достигших целевых значений АД за время лечения в группах активного кардиомониторинга и стандартного наблюдения

В группе АКМ целевых показателей АД достигли 85,7% мужчин, тогда как в группе СКН только у 37,5% мужчин был целевой уровень АД, $p < 0,0001$. Также значительно больше женщин в группе АКМ достигли целевых значений АД по сравнению с женщинами в группе СКН - 97,1% против 42,3% соответственно, $p < 0,0001$. Таким образом, в группе АКМ по сравнению с группой СКН значительно большее количество больных ХЛЛ и АГ достигло целевых значений АД, как среди мужчин, так и среди женщин, $p < 0,0001$.

Возраст больных в группе АКМ, достигших целевых значений АД, не отличался от возраста пациентов с целевыми значениями АД из группы стандартного наблюдения, составив 68,0 (60,0 – 70,0) лет и 65,0 (57,0 – 71,0) лет соответственно, $p = 0,75$. Больные с АГ и сахарным диабетом в группе АКМ достигли целевого уровня АД в 88,2% случаев, в то время как в группе СКН - в 50,0% случаев, $p = 0,05$.

С учетом полученных результатов эффективного лечения АГ в группах АКМ и СКН, мы проанализировали в этих группах проводимую антигипертензивную терапию. В группе АКМ иАПФ принимали 61,0% пациентов, в то время как в группе СКН - 28,8% больных, $p = 0,0001$, что было связано с необходимостью продолжать прием льготных препаратов, получаемых в районных поликлиниках (Рисунок 9).

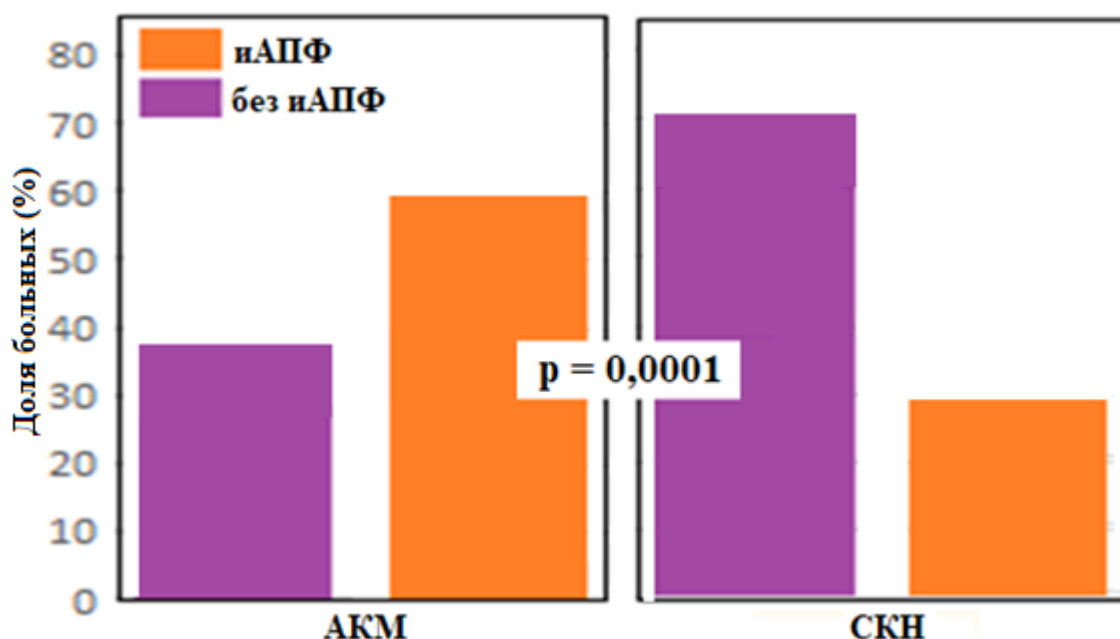


Рисунок 9 - Процент больных с ХЛЛ и АГ, получавших иАПФ в группе активного кардиомониторинга и группе стандартного наблюдения (n = 143)

Тиазидоподобные диуретики также чаще получали пациенты, находящиеся на активном кардиомониторинге - 42,9% против 19,7% в группе СКН, $p = 0,003$. Значимо больше больных из группы АКМ принимали фиксированные комбинации иАПФ и тиазидоподобных диуретиков - 31,2% против 15,2% в группе СКН, $p = 0,025$.

Пятилетняя общая выживаемость больных ХЛЛ, находившихся на постоянной таргетной терапии, обладающей кардиотоксичностью

Одной из важнейших задач современной противоопухолевой терапии является увеличение продолжительности жизни онкологических больных. С этой целью активно развиваются новые направления противоопухолевого лечения, создается все больше препаратов таргетной терапии [С. А. Тюляндин и соавт., 2019]. Однако, на выживаемость больных ХЛЛ, получающих постоянную таргетную терапию ибрутинибом, могут повлиять различные факторы, которые мы учли в своем анализе.

За 5-летний период наблюдения умер 101 пациент с ХЛЛ, из них 73 мужчины (53,7% от всех обследованных мужчин) и 28 женщин (34,6% от всех обследованных женщин), $p = 0,006$. Т.е. общая пятилетняя выживаемость наблюдаемых нами больных ХЛЛ, получающих постоянную таргетную терапию ибрутинибом составила 53,5%. В обследованной нами группе больных ХЛЛ 5-летняя общая выживаемость мужчин была хуже, чем у женщин, $p = 0,005$.

При определении влияния возраста на общую выживаемость, она оказалась хуже только у мужчин с ХЛЛ в возрастной группе 80 лет и старше, $p = 0,039$. Нами не было выявлено

значимого влияния на общую выживаемость больных ХЛЛ диагностированных вторых опухолей ($p = 0,09$), сахарного диабета ($p = 0,8$), болезней ЖКТ ($p = 0,38$) и бронхо-легочной системы ($p = 0,35$), а также заболеваний щитовидной железы ($p = 0,53$) и мочевой инфекции ($p = 0,91$). Таким образом, наличие некардиальной коморбидности у больных ХЛЛ в нашем исследовании не оказывало влияния на 5-летнюю общую выживаемость ни в общей группе больных ($p = 0,76$), ни у мужчин и женщин отдельно ($p = 0,69$ в обоих случаях).

Пятилетняя общая выживаемость больных с ХЛЛ и АГ, находящихся на постоянной таргетной терапии ибрутинибом

При оценке 5-летней общей выживаемости у больных с ХЛЛ и АГ, достигших и не достигших целевых значений АД, она оказалась статистически значимо лучше у больных, находившихся в устойчивом целевом диапазоне АД по сравнению с пациентами не имевшими целевых показателей АД (Рисунок 10).

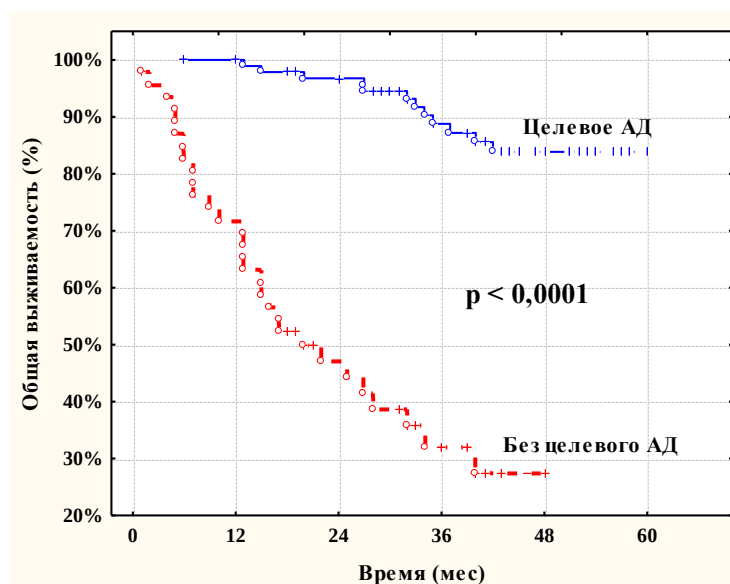


Рисунок 10 - Общая выживаемость больных ХЛЛ с АГ в зависимости от достижения и не достижения целевых значений АД

Несмотря на то, что общая выживаемость мужчин с ХЛЛ была хуже, пациенты мужского пола с ХЛЛ и АГ, находящиеся в целевом диапазоне АД, выживали статистически значимо лучше, $p < 0,0001$ (Рисунок 11 А). Так же значимо лучше выживали женщины с ХЛЛ и АГ, находящиеся в целевом диапазоне АД (Рисунок 11 Б).

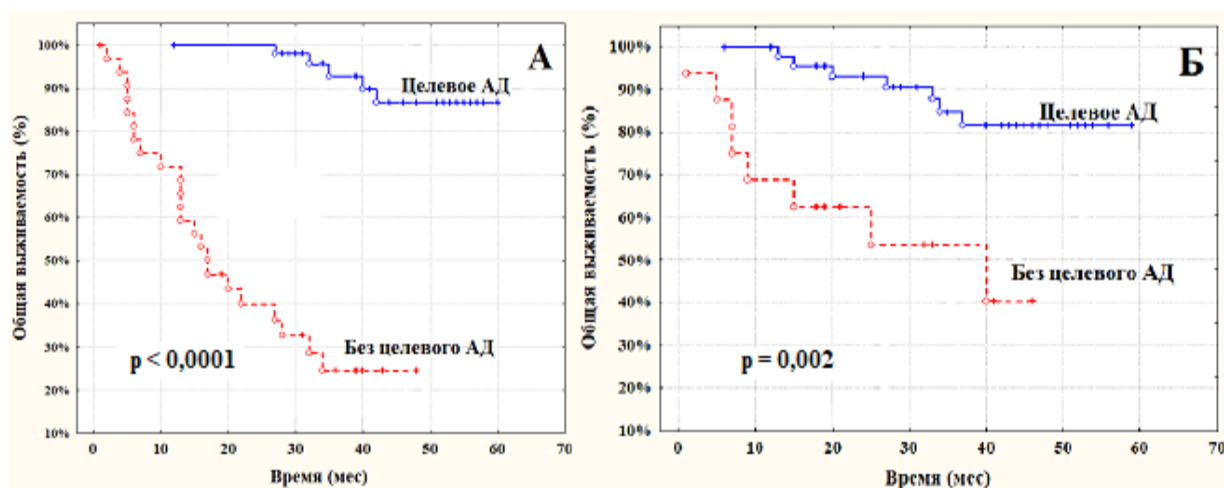


Рисунок 11 – Общая выживаемость мужчин (А) и женщин (Б) с АГ, достигших и не достигших целевых значений АД

Мы также проанализировали влияние степени АГ на общую выживаемость больных с ХЛЛ. Отмечалась тенденция к худшей общей выживаемости больных с 3 степенью АГ по сравнению с пациентами, имевшими 1 и 2 степень АГ (Рисунок 12 А). Поскольку общая выживаемость больных ХЛЛ с 1 и 2 степенью АГ была аналогичной, мы объединили эти две группы и сравнили с общей выживаемостью пациентов ХЛЛ и АГ 3 степени. Статистически значимо хуже общая выживаемость была у больных ХЛЛ с 3 степенью АГ по сравнению с пациентами, имевшими 1 и 2 степень АГ, $p = 0,006$ (Рисунок 12 Б).

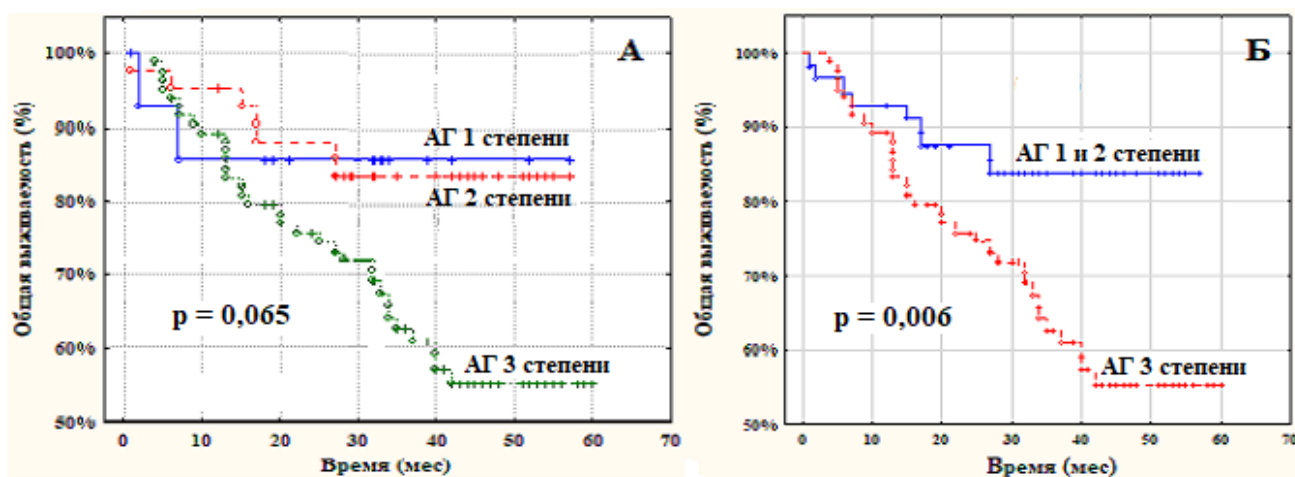


Рисунок 12 - Общая выживаемость больных ХЛЛ с АГ в трех группах (А) и двух группах (Б) в зависимости от степени АГ

Однако, при достижении устойчивых целевых значений АД, значительно лучше выживали пациенты с любой степенью АГ – и при 3 степени ($p < 0,0001$), и при 2 степени ($p = 0,003$), и при 1 степени, $p = 0,025$ (Рисунок 13).

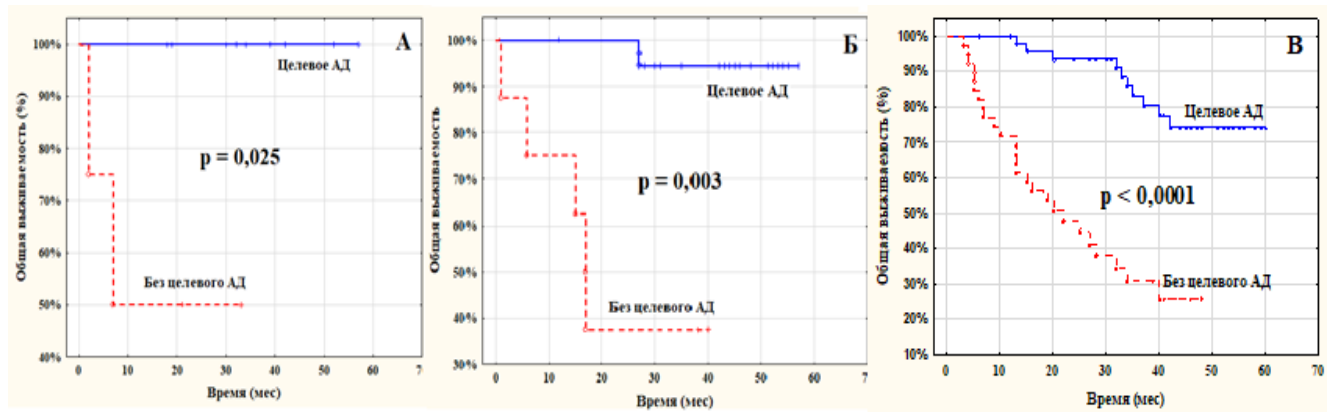


Рисунок 13 - Общая выживаемость больных ХЛЛ с АГ 1 степени (А), 2 степени (Б) и 3 степени (В) в зависимости от достижения целевых значений АД

Один из важнейших результатов получен при оценке 5-летней общей выживаемости пациентов ХЛЛ, не имеющих АГ, в сравнении с больными ХЛЛ и АГ, достигшими и не достигшими целевых значений АД - она оказалась значимо лучше у больных, находившихся в устойчивом целевом диапазоне АД по сравнению с пациентами, не имевшими АГ и не находившимися в целевом диапазоне АД. При сравнении двух групп больных, не имеющих повышенного АД, оказалось, что 5-летняя общая выживаемость больных ХЛЛ и АГ с устойчивыми целевыми показателями АД на фоне получаемой антигипертензивной терапии, статистически значимо лучше ($p < 0,0001$), чем у больных без АГ (Рисунок 14).

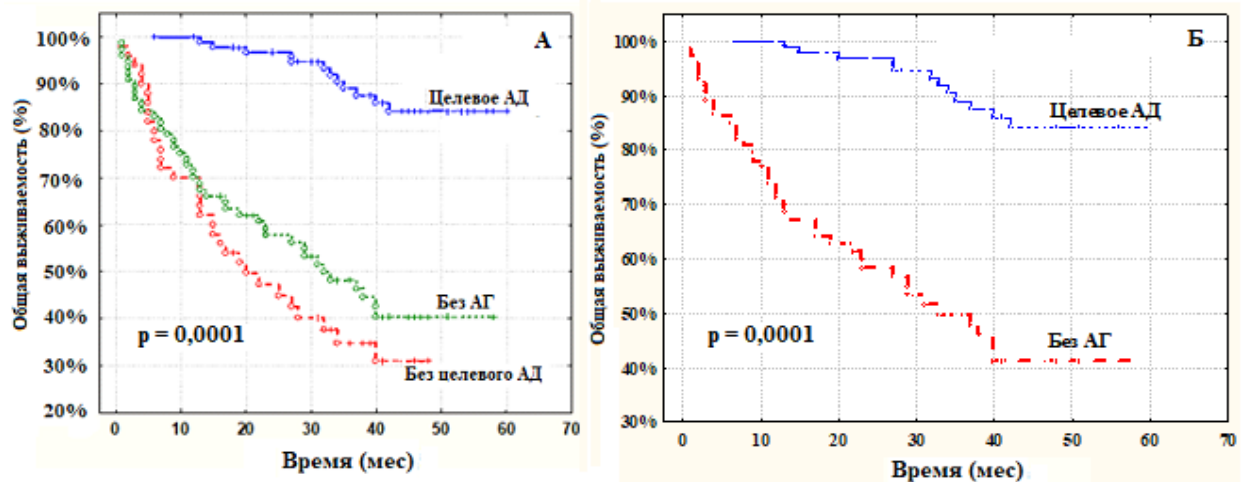


Рисунок 14 – Общая выживаемость больных ХЛЛ: в трех группах – с АГ, достигших и не достигших целевых значений АД и у больных без АГ (А) и в двух группах - у больных с ХЛЛ и АГ, находящихся в целевом диапазоне АД и не имеющих АГ (Б)

Статистически значимое влияние на общую выживаемость оказал прием иАПФ ($p = 0,0005$) (Рисунок 15 А), тиазидоподобных диуретиков ($p = 0,003$) (Рисунок 15 Б), а также фиксированных комбинаций иАПФ и тиазидоподобного диуретика ($p = 0,004$) (Рисунок 15 В).

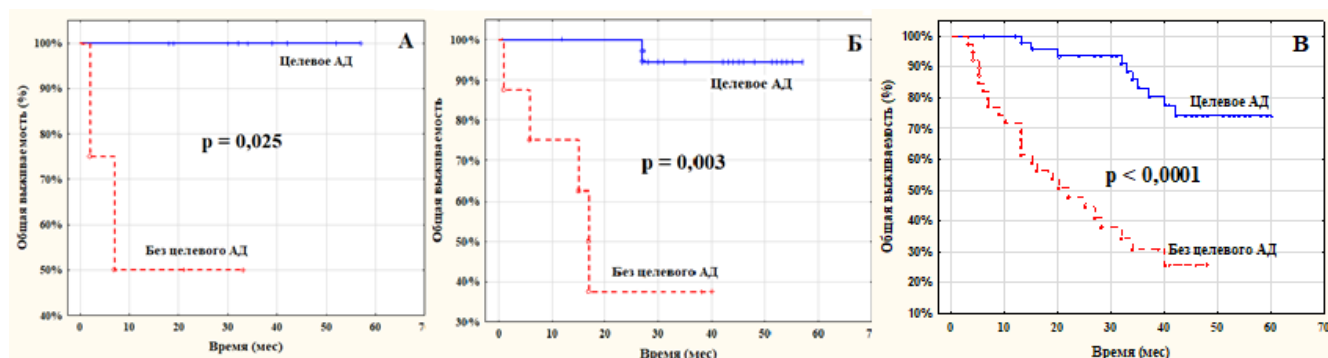


Рисунок 15 - Влияние на общую выживаемость больных с ХЛЛ применения кардиотропной терапии: применяемых иАПФ (А), тиазидоподобных диуретиков (Б), фиксированных комбинаций (В)

Полученные данные позволяют думать о значимой роли кардиопротективной терапии и эффективных дозах применяемых препаратов, которые позволили не только достигнуть целевых значений АД, но и повлиять на общую выживаемость этих больных.

Влияние кардиомониторинга на общую выживаемость больных ХЛЛ, получавших постоянную таргетную терапию ибрутинибом

Нами проведена оценка значимости активного кардиомониторинга с дистанционным контролем на 5-летнюю общую выживаемость больных ХЛЛ, получавших постоянную таргетную терапию ибрутинибом. Пятилетняя общая выживаемость больных ХЛЛ в группе АКМ за период наблюдения от первого визита была статистически значимо лучше по сравнению с пациентами ХЛЛ группы СКН (Рисунок 16).

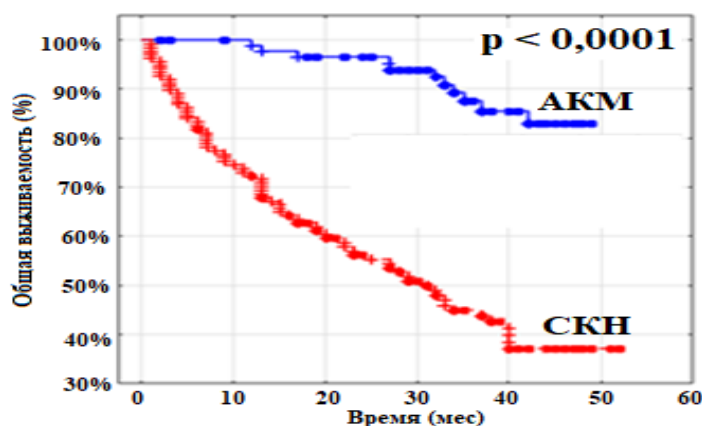


Рисунок 16 - Общая выживаемость у больных ХЛЛ в группах АКМ и СКН за период наблюдения от первого визита

Поскольку в нашем исследовании общая выживаемость мужчин была хуже, ($p = 0,005$), 5-летняя общая выживаемость в группах АКМ и СКН оценивалась нами отдельно у мужчин и женщин с ХЛЛ. Оказалось, что общая 5-летняя выживаемость была статистически значимо лучше и у мужчин, и у женщин с ХЛЛ, находившихся на активном кардиомониторинге (Рисунок 17 А и Б).

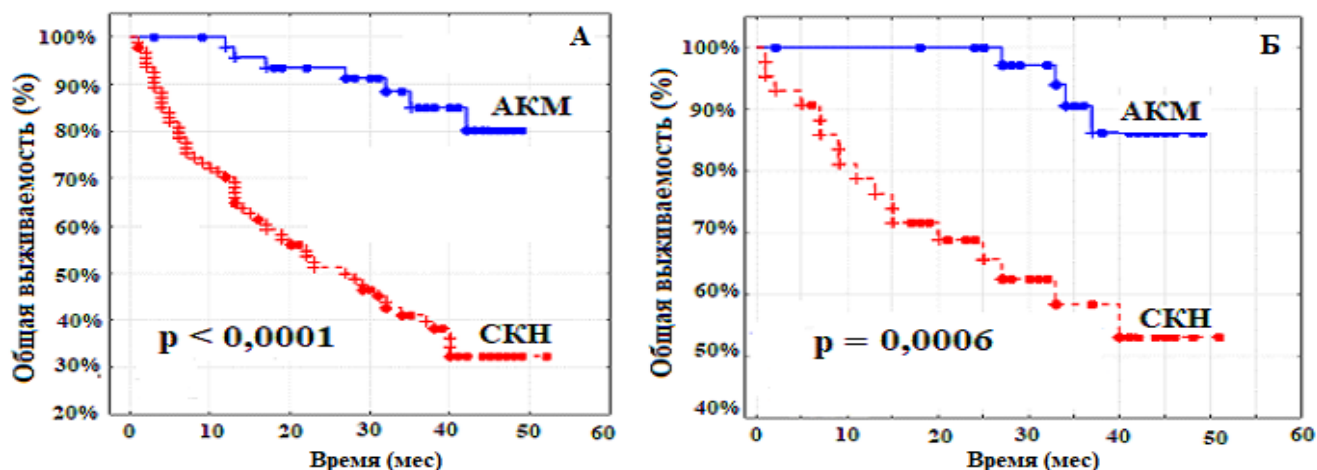


Рисунок 17 – Общая выживаемость мужчин с ХЛЛ в группах АКМ и СКН за период наблюдения от первого визита (А). Общая выживаемость женщин с ХЛЛ в группах АКМ и СКН за период наблюдения от первого визита (Б)

При оценке выживаемости больных ХЛЛ в возрасте 70 лет и старше выявлено, что она также лучше у пациентов, находившихся на активном кардиомониторинге с дистанционным контролем, $p = 0,0004$.

Кроме того, у пациентов с ХЛЛ без АГ, выживаемость была так же лучше в группе АКМ ($n = 12$) по сравнению с группой СКН ($n = 66$), $p = 0,0005$ (Рисунок 18).

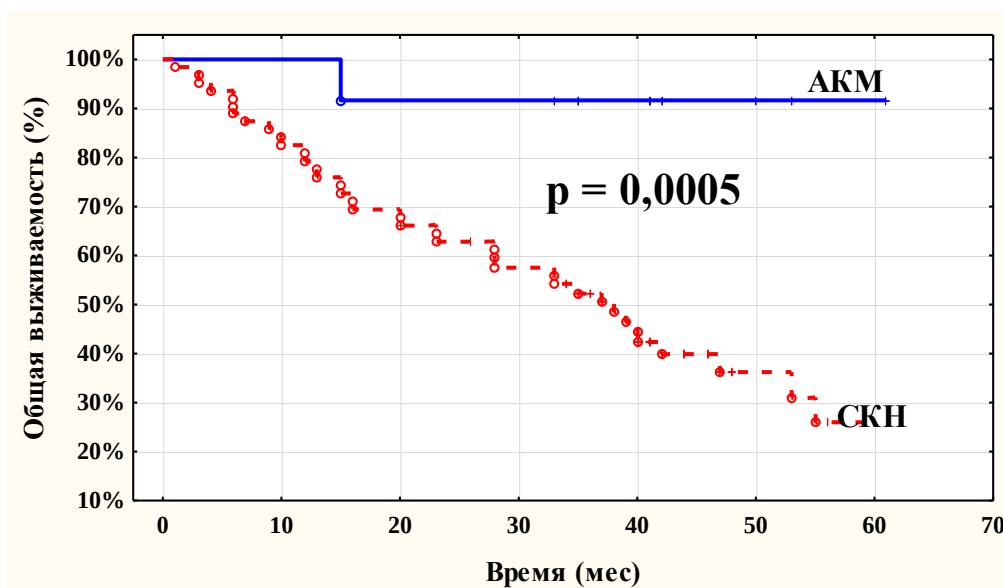


Рисунок 18 - Общая выживаемость больных ХЛЛ без АГ в группах АКМ и СКН

Результаты многофакторного анализа 5-летней общей выживаемости больных ХЛЛ, находившихся на таргетной терапии ибрутинибом

Таблица 2 - Модель пропорциональных рисков Кокса (n = 217)

Показатель	Beta (CO)	95% ДИ Beta		р	ОР	95% ДИ ОР	
		нижний	верхний			нижний	верхний
Достижение устойчивого целевого уровня АД	1,61 (0,33)	0,96	2,25	<0,0001	4,98	2,61	9,51
Активный кардиомониторинг	0,90 (0,33)	0,25	1,55	0,007	0,41	0,21	0,78
Антигипертензивная терапия	-0,22 (0,29)	-0,78	0,34	0,59	0,80	0,48	1,41
Применение ингибиторов АПФ	-0,56 (0,37)	-1,29	0,16	0,13	0,57	0,27	1,18
Применение БРА	-0,72 (0,55)	0,55	-1,80	0,19	0,49	0,16	1,43
Применение тиазидных диуретиков	-0,05 (0,45)	0,45	-0,93	0,91	0,95	0,39	2,29
Применение фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов	-0,22 (0,54)	-1,29	0,85	0,69	0,80	0,28	2,33

Beta - регрессионный коэффициент Beta; CO - стандартная ошибка коэффициента Beta; 95% ДИ Beta - 95% доверительный интервал Beta; ОР - относительный риск; 95% ДИ ОР - 95% доверительный интервал относительного риска.

Как видно из таблицы 2, самым сильным предиктором общей выживаемости оказалось достижение устойчивых целевых уровней АД при лечении АГ, в чем важнейшую роль играл активный кардиомониторинг.

Значительное преобладание в группе АКМ больных ХЛЛ и АГ, достигших устойчивых целевых уровней АД, постоянный контроль за приемом антикоагулянтов у пациентов с ФП в этой группе, раннее выявление у этих пациентов сердечно-сосудистых событий объясняют статистически высоко значимые различия в 5-летней общей выживаемости больных ХЛЛ, находившихся на постоянной таргетной терапии ибрутинибом, в группах АКМ и СКН, начиная с первого визита, $p < 0,0001$.

Антрациклиновая кардиотоксичность. Результаты оценки систолической функции левого желудочка в отдаленном периоде у онкологических больных без признаков поражения сердца во время проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии

Несмотря на появление новых противоопухолевых средств антрациклиновой кардиотоксичности уделяется особое внимание в связи с тем, что доксорубицин остается основой многих высокоэффективных схем химиотерапии [И.В. Поддубная и соавт., 2018].

До сих пор не решены вопросы необходимости долгосрочного кардиологического наблюдения за больными, благополучно перенесшими химиотерапию, обладающую токсическим воздействием на кардиомиоциты. Пациенты, завершившие противоопухолевое лечение без клинически явных признаков поражения сердечно-сосудистой системы, в абсолютном большинстве случаев в дальнейшем не проходят регулярное кардиологическое обследование.

Нами в динамике обследованы 142 пациента, не имевших признаков поражения сердца в период проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии. 127 из 142 больных с лимфомами, получавших доксорубицин-содержащую химиотерапию, обследованы до начала химиотерапии, на различных этапах противоопухолевого лечения и в отдаленном периоде от 2 до 15 лет после его завершения. Показатели ФВлж этих пациентов в различные периоды противоопухолевого лечения и ремиссии сравнивались, как независимые величины.

Через 1-2 мес после начала противоопухолевого лечения у обследованных больных происходило незначительное снижение ФВлж - с 67,0 (62,9 – 73,1) до 65,3 (60,7 – 69,7)%, $p = 0,11$. Затем в сроки от 9 до 12 мес последующего наблюдения отмечалось возвращение ФВлж к исходным показателям - до 66,7 (60,4 – 71,9)%. Однако, в отдаленном периоде было выявлено снижение ФВлж до 58,2 (53,3 – 64,3)%, $p < 0,0001$, что связано с появлением больных с ФВлж менее 55% ($n = 13$). Между значениями ФВлж в отдаленном периоде и перед лечением - $p < 0,0001$, ее значениями через 1 – 2 мес после лечения - $p = 0,00015$ и ее уровнем через 9-12 мес, $p = 0,0003$. За весь оценочный период значимость отрицательной динамики ФВлж определялась $p < 0,0001$ (Рисунок 19).

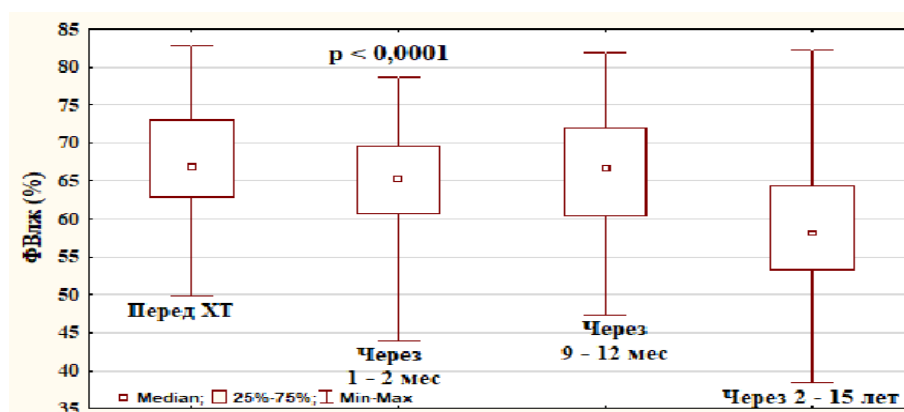


Рисунок 19 - Сравнение величины ФВлж в качестве независимых величин у больных без признаков поражения сердца в период проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии и после нее.

Кроме того, нами проведено продольное исследование показателей ФВлж у 15 больных: до начала доксорубицин-содержащей химиотерапии, через 1-2 мес и через 9-12 мес после начала химиотерапии, а также в отдаленном периоде от 2 до 6 лет после ее завершения. Через 1-2 мес после начала химиотерапии, включающей доксорубицин, также происходит незначительное снижение ФВлж с 65,5 (58,0 – 75,0)% до 60,6 (49,9 – 67,9)%, $p = 0,064$, но через 9-12 мес исследуемый показатель возвращается к уровню 66,6 (63,3 – 69,3)%, $p = 0,013$. Однако, при наблюдении в отдаленном периоде, в течение 2-6 лет после окончания противоопухолевого лечения систолическая функция обследованных пациентов значительно снижается до 61,0 (52,7 – 65,9)%, за счет появления шести больных с ФВлж $< 55\%$, $p = 0,022$. Между значениями ФВлж в отдаленном периоде и перед лечением значимость отрицательной динамики определялась $p = 0,029$. При оценке всего периода наблюдения отмечалось значимое снижение ФВлж, $p = 0,042$ (Рисунок 20).

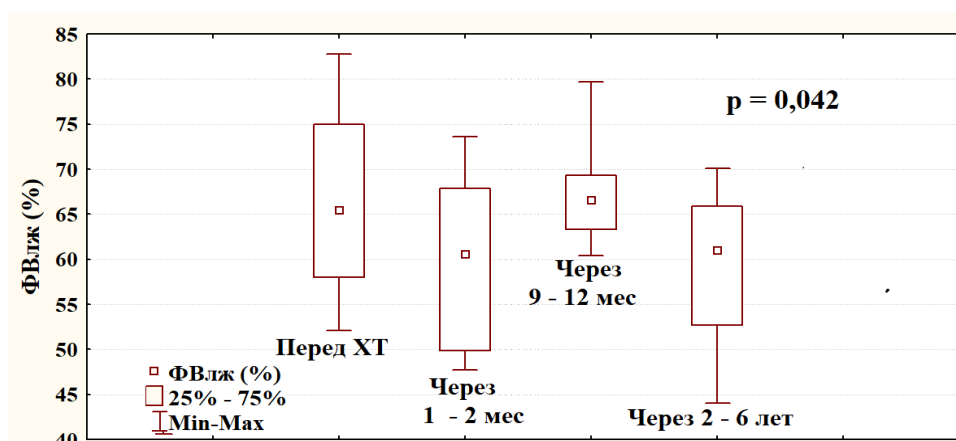


Рисунок 20 - Продольное исследование ФВлж больных без признаков поражения сердца в период проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии

Таким образом, сравнительный анализ значений ФВлж, как в виде зависимых, так и независимых величин показал аналогичную динамику изменений ФВлж у пациентов, находящихся в ремиссии после доксорубицин-содержащей химиотерапии. У 30% больных отмечается бессимптомное умеренное снижение ФВлж до 48 - 55% при обследовании в отдаленном периоде после доксорубицин-содержащей химиотерапии, не вызвавшей нежелательных кардиальных явлений и снижения систолической функции левого желудочка в период противоопухолевого лечения. Не было различий связанных с полом больных, ФВлж не коррелировала ни с их возрастом, ни с длительностью времени отдаленного периода.

Фенотип антрациклиновой кардиомиопатией с низкой систолической функцией левого желудочка

Следует отметить, что кардиомиопатию, возникающую вследствие применения антрациклинов, принято считать вариантом дилатационной [Р. М. Seferovic et al., 2019]. Нами обследованы и находились под наблюдением 16 больных, обратившихся с клиникой тяжелой ХСН после доксорубицин-содержащей химиотерапии. В эту группы вошли пациенты с раком молочной железы, лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами, 11 женщин и 5 мужчин, в возрасте от 21 до 73 лет и течением ХСН от 6 до 87 месяцев. Тяжесть ХСН соответствовала преимущественно III - IV функциональным классам NYHA с низкой ФВлж < 40%. При этом ФВлж ряда пациентов была не только ниже 40%, но ниже 30% (от 15,3% до 28,4%), у 7 – от 31,0% до 38,7% (Таблица 3).

Таблица 3 - Сравнительный анализ показателей ремоделирования левых отделов и правого желудочка сердца у больных аКМП и ДКМП

Показатели	аКМП (n = 16) Медиана (квартили); ±95% ДИ	ДКМП (n = 20) Медиана (квартили); ±95% ДИ	Р
Возраст (годы)	49,0 (37,5 – 56,0); 95% ДИ: 39,4 – 55,3	48,5 (45,0 – 54,5); 95% ДИ: 46,1 – 53,4	0,81
ФВлж %	28,2 (22,7 – 33,7); 95% ДИ: 22,2 – 32,0	25,5 (24,0 – 32,5) 95% ДИ: 23,7 – 30,0	0,67
ЛП (см)	3,97 (3,08 – 4,95); 95% ДИ: 3,44 – 4,29	4,78 (4,80 – 5,30) 95% ДИ: 4,63 – 5,44	0,0002
Индекс объема ЛП (мл/м ²)	27,8 (20,5 – 44,4); 95% ДИ: 24,3 – 43,9	60,7 (48,0 – 87,2) 95% ДИ: 55,4 – 88,5	0,00015
иКДОлж (мл/м ²)	72,9 (61,9 – 88,0); 95% ДИ: 64,2 – 84,0	98,6 (81,4 – 111,8) 95% ДИ: 89,0 – 112,1	0,0007
КДРпр (см)	2,30 (1,77 – 3,39); 95% ДИ: 2,02 – 3,19	4,20 (3,40 – 4,90) 95% ДИ: 3,40 – 4,71	0,001
СДЛА (мм рт ст)	40,9 (30,0 – 55,0); 95% ДИ: 33,1 – 55,2	45,0 (36,4 – 45,0) 95% ДИ: 39,5 – 52,7	0,49

Для сравнительного анализа нами тщательно отобраны 20 больных с тяжелой идиопатической ДКМП, сопоставимые по возрасту и показателям ФВлж с группой аКМП. Из обеих групп были исключены пациенты с коморбидностью, способной оказать влияние на параметры ремоделирования. Нами продемонстрировано, что линейные и индексированные объемные показатели ЭхоКГ больных с аКМП высоко статистически значимо меньше, чем у больных с ДКМП, несмотря на то, что в группах одинаково низкая ФВлж. В группе больных с аКМП было 68,8% женщин и 31,2% мужчин, в то время как среди пациентов с ДКМП 20% женщин и 80% мужчин, $p = 0,003$. Учитывая гендерное неравенство в этих группах, изучаемые показатели сравнивались нами также отдельно в подгруппах мужчин и женщин.

LAVi у женщин ($n = 11$) с аКМП составил $33,8$ ($22,9 - 45,0$) мл/м^2 , 95% ДИ: $11,0 - 26,1$ мл/м^2 и был значимо меньше, чем этот показатель у женщин ($n = 5$) с ДКМП - $88,6$ ($60,9 - 129,4$) мл/м^2 , 95% ДИ: $19,1 - 171,1$ мл/м^2 , $p = 0,006$ (Рисунок 21 А). Различия LAVi у мужчин были аналогичны: при аКМП ($n = 5$) - $17,3$ ($16,7 - 24,9$) мл/м^2 , 95% ДИ: $2,71 - 62,7$ против значений при ДКМП ($n = 15$): $67,0$ ($48,0 - 68,1$) мл/м^2 , 95% ДИ: $49,7 - 81,8$ мл/м^2 , $p = 0,033$ (Рисунок 21 Б).

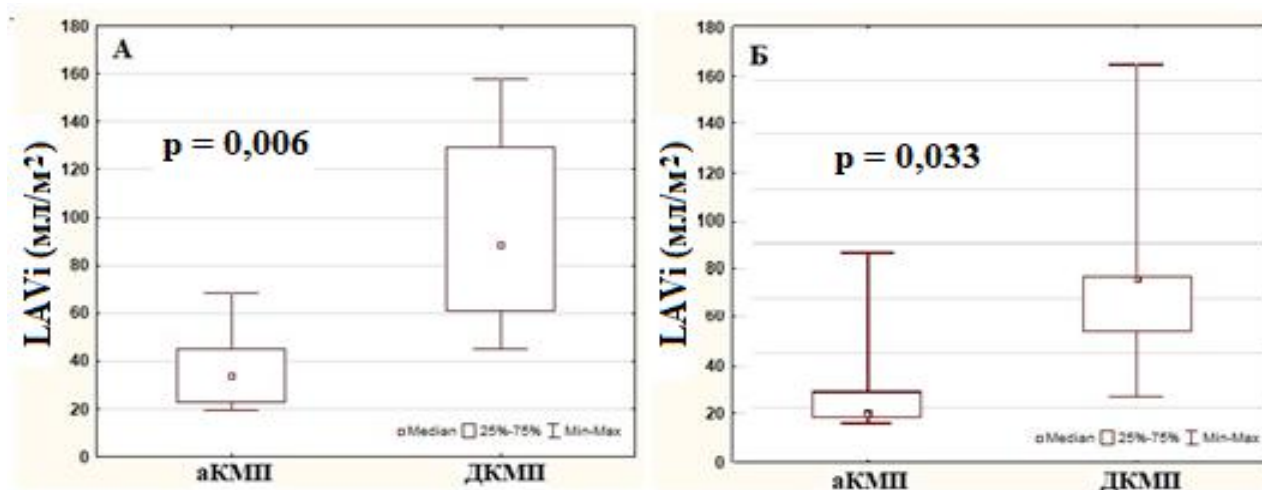


Рисунок 21 - Различия в величине индекса объема левого предсердия в группе женщин (А) и мужчин (Б) с аКМП и ДКМП

Также отдельно у женщин и мужчин нами проанализирована разница показателей иКДО: при аКМП у женщин ($n = 11$) иКДО составил $75,4$ ($61,4 - 90,0$) мл/м^2 , 95% ДИ: $61,0 - 90,0$ мл/м^2 , в то время как у женщин с ДКМП ($n = 5$) этот показатель был значимо больше - $111,3$ ($86,7 - 132,0$) мл/м^2 , 95% ДИ: $66,0 - 152,7$ мл/м^2 , $p = 0,04$. У мужчин с аКМП ($n = 11$) иКДО составлял $68,1$ ($66,0 - 75,4$) мл/м^2 , 95% ДИ: $57,60 - 84,8$ мл/м^2 и был значимо меньше иКДО у мужчин с ДКМП ($n = 5$) - $98,6$ ($81,4 - 106,7$) мл/м^2 , 95% ДИ: $85,4 - 111,4$ мл/м^2 , $p = 0,008$ (Рисунок 22).

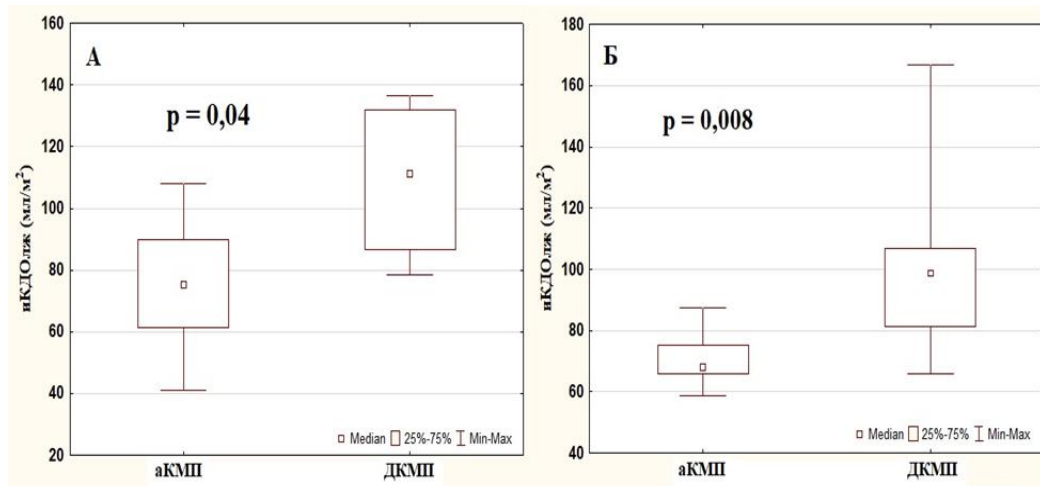


Рисунок 22 - Различия иКДО в группах женщин (А) и мужчин (Б) с аКМП и ДКМП

При оценке правых отделов также отмечались их меньшие линейные размеры у мужчин и женщин при аКМП по сравнению с ДКМП: КДРпр у женщин с аКМП ($n = 11$) составил 2,49 (1,74 – 3,34) см 95% ДИ 1,74 – 3,39 см, в то время как у женщин с ДКМП ($n = 4$) этот показатель был гораздо больше - 3,65 (3,45 – 3,75) см 95% ДИ 3,31 – 3,89 см, $p = 0,078$. У мужчин с аКМП ($n = 5$) КДРпр составлял 2,21 (1,83 – 2,44) см 95% ДИ 1,34 – 2,44 см и был значительно меньше КДРпр у мужчин с ДКМП ($n = 16$) - 4,2 (3,50 – 4,83) см 95% 3,48 – 4,69 см, $p = 0,008$ (Рисунок 23).

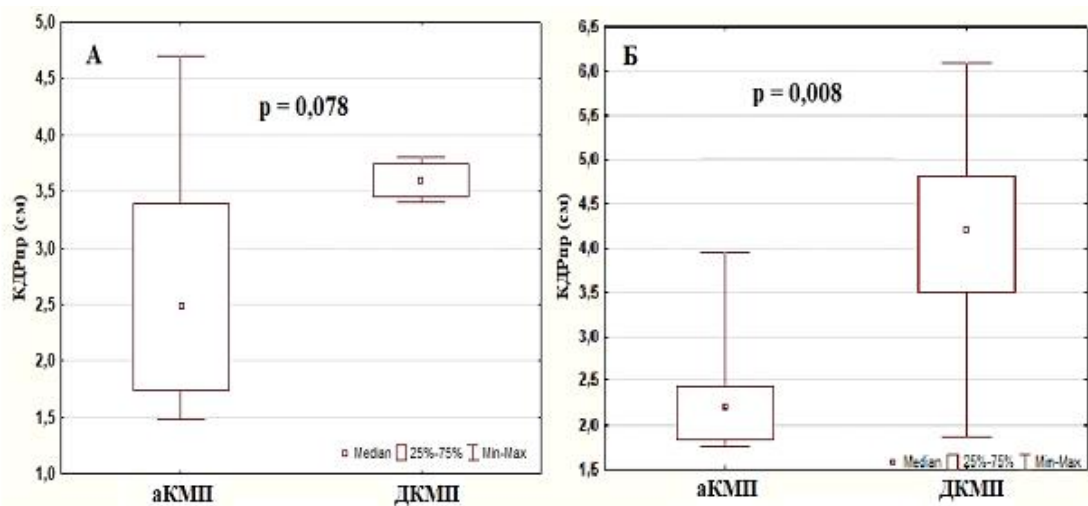


Рисунок 23 - Различия КДРпр в группах женщин (А) и мужчин (Б) с аКМП и ДКМП

Важно, что продолжительность ХСН в группах аКМП и ДКМП не отличалась, составляя 35,0 (12,0 – 60,0); 95% ДИ = 23,2 – 52,4 мес и 36,0 (24,0 – 108,0) мес 95% ДИ = 33,3 – 82,3 мес соответственно, $p = 0,25$. Таким образом, тяжелая аКМП с низкой ФВлж представляет особый фенотип без увеличения правых и левых отделов сердца или с умеренной дилатацией ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования продемонстрировали важную роль внедренного нами активного кардиомониторинга с дистанционным контролем, позволившего увеличить 5-летнюю общую выживаемость больных ХЛЛ, находящихся на долгосрочной таргетной терапии ибрутинибом и решить остро стоявшие кардиологические проблемы, связанные с ФП и применением антикоагулянтов, а также с возможностью эффективного лечения АГ, несмотря на кардиотоксичность ибрутиниба с эффектами индукции ФП и АГ.

Проведение внедренного нами активного кардиомониторинга с дистанционным контролем позволило долгосрочно применять антикоагулянтную терапию больным с ХЛЛ и ФП без развития больших кровотечений в условиях повышенного риска геморрагических осложнений у этой категории пациентов, а также развития тромбоцитопатии при использовании ибрутиниба. Клинически значимые небольшие кровотечения, возникшие у 34,1% больных, носили рецидивирующий и сочетанный между собой характер, что определило перевод всех этих пациентов на сниженную дозу апиксабана 2,5 мг * 2 раза в день. Указанная тактика позволила продолжать таргетную терапию ибрутинибом без рецидивов клинически значимых кровотечений. Возникновение новых случаев ФП во время таргетной терапии отмечено у каждого пятого пациента, с наибольшей частотой первые 2,5 года 5-летнего исследования, что требует регулярного скрининга ритма сердца с участием кардиолога. Также продемонстрировано значение АГ и роль левотироксина в возникновении новых случаев ФП во время таргетной терапии ибрутинибом. Достижение устойчивых целевых значений АД является важнейшим фактором, значимо увеличивающим 5-летнюю общую выживаемость больных с ХЛЛ и АГ. Наиболее успешным лечение АГ было у больных, наблюдающихся в условиях активного кардиомониторинга, позволившего достигнуть устойчивых целевых значений АД у 97,1% женщин и 85,7% мужчин.

Полученные результаты исследования пациентов, перенесших антрациклин-содержащую химиотерапию без признаков кардиотоксичности, указывают на значимое снижение ФВлж до 48-55% в отдаленном периоде у трети таких пациентов, не сопровождающееся развитием явной симптоматики систолической дисфункции. Для предотвращения тяжелой ХСН при своевременно начатой кардиопротективной терапии необходимо скрининговое ежегодное обследование с проведением ЭхоКГ всем больным, получавшим доксорубицин. При развитии кардиомиопатии с низкой ФВ < 40% после антрациклин-содержащей химиотерапии отмечается особый фенотип поражения миокарда с нормальными размерами правых и левых размеров сердца или умеренной дилатацией левого желудочка.

ВЫВОДЫ

1. Активное выявление и лечение сердечно-сосудистых заболеваний, имевшихся до начала и возникающих в период проведения таргетной терапии ибрутинибом, в том числе вследствие кардиотоксичности, позволяет увеличить общую выживаемость и продолжительность жизни больных ХЛЛ.

2. Внедрение нами активного кардиомониторинга с дистанционным контролем позволило проводить своевременную диагностику и эффективное лечение кардиальной патологии, что значительно увеличило 5-летнюю общую выживаемость больных ХЛЛ, находящихся на противоопухолевой терапии ибрутинибом, обладающим кардиотоксичностью, $p < 0,0001$.

3. Несмотря на индукцию АГ ибрутинибом у больных ХЛЛ, при использовании активного кардиомониторинга с дистанционным контролем устойчивые целевые значения АД достигнуты у 90,9% пациентов: 97,1% женщин и 85,7% мужчин.

4. Достижение устойчивых целевых значений АД у больных с ХЛЛ и АГ, находящихся на противоопухолевой терапии ибрутинибом, позволяет значительно увеличить общую 5-летнюю выживаемость этих больных, $p < 0,0001$.

5. За 5-летний период наблюдения ФП возникла у 20,5% больных ХЛЛ, получавших таргетную терапию ибрутинибом, не потребовав прекращения противоопухолевого лечения или изменения его дозового режима. Новые случаи ФП во время противоопухолевого лечения ибрутинибом регистрировались у больных ХЛЛ в течение всего 5-летнего периода наблюдения, с наибольшей частотой в первые 2,5 года.

6. У пациентов с ХЛЛ, получающих ибрутиниб, ФП развивалась значительно чаще при наличии АГ ($p = 0,012$) и принимающих левотироксин ($p = 0,006$). КЭБР менее 30 секунд, выявленные при суточном холтеровском мониторинге ЭКГ, явились предикторами возникновения ФП, $p < 0,0001$.

7. Использование нами активного кардиомониторинга позволило обеспечить долгосрочное применение ПОАК у больных с ХЛЛ и ФП для профилактики кардиоэмболии без развития больших кровотечений в течение 5-летнего периода наблюдения. Клинически значимые небольшие кровотечения при использовании ПОАК возникали у 34,1% больных ХЛЛ и ФП, что потребовало изменения тактики антикоагулянтной терапии с переводом на сниженную дозу апиксабана. Специализированное амбулаторное офтальмологическое лечение проводилось одной пациентке, принимавшей ПОАК. Госпитализация больных ХЛЛ в связи с необходимостью лечения геморрагий не потребовалась.

8. Несмотря на повышенный риск кровотечений у больных ХЛЛ, получающих таргетную терапию ибрутинибом, возможно долгосрочное применение ПОАК для профилактики кардиоэмболических осложнений при ФП в соответствии с существующими клиническими рекомендациями РФ для общей популяции, без прекращения противоопухолевого лечения.

Наличие ФП у больного ХЛЛ и необходимость применять ПОАК не должны ограничивать применение ибрутиниба.

9. У пациентов, перенесших химиотерапию с использованием доксорубицин-содержащих режимов, при развитии кардиомиопатии отмечается особый фенотип с низкой ФВлж $< 40\%$ и нормальными размерами правых и левых отделов сердца или умеренной дилатацией левого желудочка.

10. При обследовании пациентов в отдаленном периоде после доксорубицин-содержащей химиотерапии, не вызвавшей нежелательных кардиальных явлений и снижения систолической функции ЛЖ в период противоопухолевого лечения, отмечается бессимптомное умеренное снижение ФВлж до 48-55% у 30% больных, что указывает на необходимость долгосрочного, ежегодного обследования с обязательным проведением ЭхоКГ для своевременного начала кардиопротективной терапии и предотвращения тяжелой ХСН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний и их эффективного лечения у больных ХЛЛ, получающих таргетную терапию ибрутинибом, целесообразно применение активного кардиомониторинга с дистанционным контролем, позволяющим увеличить общую выживаемость этих пациентов.

2. У больных с ХЛЛ и АГ, находящихся на противоопухолевом лечении ибрутинибом, необходимо достижение устойчивых целевых значений АД независимо от причин возникновения АГ, что увеличивает общую выживаемость и продолжительность жизни этих больных.

3. Возникновение пароксизмов ФП у больных с ХЛЛ, принимающих ибрутиниб, в абсолютном большинстве случаев не требует прерывания или отмены этого варианта противоопухолевой терапии, в том числе на период восстановления ритма сердца.

4. Несмотря на повышенный риск кровотечений, больным ХЛЛ с ФП, получающим ибрутиниб, показано применение ПОАК в соответствии с риском кардиоэмболии по шкале CHA2DS2-VASc под постоянным дистанционным контролем всех возникающих геморрагических проявлений для своевременной коррекции антикоагулянтной терапии и предотвращения больших кровотечений.

5. При возникновении клинически значимых небольших кровотечений у больных с ХЛЛ и ФП, получающих одновременно ибрутиниб и ПОАК, необходима отмена ПОАК до полного купирования кровотечения и коррекция антикоагулянтной терапии с переводом на апиксабан в сниженной дозе 2, 5 мг * 2 раза в день без прерывания лечения ибрутинибом.

6. Онкологическим пациентам, завершившим антрациклин-содержащую химиотерапию с нормальными показателями систолической функции левого желудочка, необходимо долгосрочное наблюдение у кардиолога с ежегодным проведением ЭхоКГ для ранней

диагностики отсроченной кардиотоксичности, своевременного начала кардиотропной терапии, а также уменьшения числа тяжелых поражений сердца и связанной с этим летальности больных.

7. Пациентам ХЛЛ с результатами теста «Быстрых шагов» более 3,5 сек, а также с 7 и более баллами по шкале G8, имеющим худшую выживаемость, необходима активная коррекция имеющихся заболеваний с достижением их полной компенсации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведение профилактики и лечения кардиотоксичности является одной из приоритетных задач в ведении онкологического пациента, при планировании и проведении противоопухолевого лечения.

Результаты проведенного исследования, продемонстрировавшего роль активного кардиомониторинга в ведении больных, находящихся на долгосрочной таргетной терапии, могут рассматриваться как важный подход, направленный на увеличение продолжительности жизни этих пациентов. Важно разработать и активно внедрять в клиническую практику алгоритмы кардиологического ведения и стратегии лечения нежелательных сердечно-сосудистых явлений у онкологических больных, получающих длительную (пожизненную) противоопухолевую терапию.

Необходимо активное внедрение в реальную клиническую практику стратегий ведения онкологических больных, получающих различные варианты противоопухолевой терапии, на основе Согласованного мнения российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. С учетом специфики наблюдения пациентов на амбулаторном и стационарном этапе необходимо активное информирование врачей об использовании рекомендаций, изложенных в методических письмах для кардиологов и терапевтов первичного звена здравоохранения, а также кардиологов учреждений онкологического профиля.

Важно создание обновляемых рекомендаций по ведению онкологических больных, получающих различные варианты противоопухолевой терапии, с учетом применяемых препаратов и определенной группы риска кардиотоксичности.

Для стандартизации тактики кардиологического сопровождения онкологического пациента важно внедрение специальных шкал оценки риска кардиотоксичности, выполняющих роль унифицированных чек-листов, в том числе в цифровом формате, в качестве обязательного оценочного документа в медицинской документации различных учреждений при использовании различных групп противоопухолевых препаратов.

Представляется необходимым составление больших регистров пациентов, прошедших противоопухолевую терапию, а также находящихся на долгосрочном, многолетнем лечении, что даст возможность получать необходимые данные по распространенности, тяжести,

вариантам поражения сердца, эффективному лечению, а также оценки прогноза таких пациентов. Следует интенсивно изучать механизмы индуцируемых противоопухолевыми препаратами сердечно-сосудистых проявлений для определения возможностей специфического лечения.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Емелина, Е.И. Возможности селективного ингибитора ионных f-каналов синусового узла ивабрадина в профилактике антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы / Ю.А. Васюк, В.В. Несветов, Е.Л. Школьник, Л.Д. Школьник, Г.В. Варлан, Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2017. - Т. 13. - №2. - С.184-190.
2. Емелина, Е.И. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики / Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина, И. Г.Никитин, Ю. А. Васюк // Российский кардиологический журнал. - 2017. - Т.143. - №3. - С.145-154.
3. Емелина, Е.И. Легочная артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность, как кардиотоксичность дазатиниба. Клинический случай / Л. М. Макеева, Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, И. Г. Никитин, Ю. А. Васюк, В. В. Несветов // Кардиология. – 2017. – Т.57. - №S4. – С.53-60.
4. Емелина, Е.И. Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов антрациклинового ряда у онкологических больных / Ю.А. Васюк, В.В. Несветов, Е.Л. Школьник, С.А.Фурсов, Л.Д.Школьник, Г.Е.Гендлин, Е.И. Емелина // Кардиология. – 2017. - Т. 57. - №S4 - С. 31-37.
5. Емелина, Е.И. Возможности профилактики и лечения поражений сердечно-сосудистой системы, вызванных применением противоопухолевых препаратов / А.А. Ибрагимова, Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т.24. - №6. – С.316-323.
6. Емелина, Е.И. Значение коморбидности для больных хроническим лимфолейкозом / Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин, И.В. Поддубная, А.А. Юдин, Е.А. Дмитриева // Кардиология. – 2018. – Т.58. - №S10. - С. 51-60.
7. Емелина, Е.И. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под. Редакцией проф. И.В. Поддубной // Клинические рекомендации. – 2018. – С.1-21.

8. Емелина Е.И. Нежелательные сердечно-сосудистые явления при применении ингибиторов тирозинкиназ / Поддубная И.В., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е.// Учебное пособие. – 2018. – С.1-55.
9. Емелина, Е.И. Нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибрутинибом / Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин, Е.А. Дмитриева, Е.А. Никитин, В.В. Птушкин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – Т. 12. - №2. – С.220-230.
10. Емелина, Е.И. Последствия лучевой терапии онкологических заболеваний: фокус на перикардиты / Е.И. Емелина, А.А. Ибрагимова, П.А. Древаль, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин, И.Е. Бялик, Э. А. Антух // Российский медицинский журнал. – 2019. – Т.25. - №2. – С. 120-126.
11. Емелина, Е.И. Антитромботическая терапия у пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, получающих ибрутиниб /Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – Т. 12. - №4. – С.449-460.
12. Емелина, Е.И. Поражения клапанов сердца вследствие лучевой терапии злокачественных новообразований /М.Г. Полтавская, Е.И. Емелина, Ю.В.Авдеев, Г.Е. Гендлин, Г.Н. Парамонова // Кардиология. – 2019. – Т.59. - №2S. – С.56-68.
13. Емелина, Е.И. Сердечно-сосудистые осложнения терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета / А.А. Кулиева, Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин, С.К. Зырянов, С.И. Варенцов, И.И. Захарова // Качественная клиническая практика. - 2019. - №4. - С.55-65.
14. Емелина, Е.И. Трудности профилактики кардиотоксичности у больных лимфомами, получающих лечение, включающее антрациклин / А.А. Кулиева, Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин, Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрина // Российский медицинский журнал. – 2020. – Т.26. - №6. – С.351-358.
15. Емелина, Е.И. Ремоделирование сердца у больных с тяжелой систолической дисфункцией, возникшей на фоне противоопухолевой терапии / Е.И. Емелина, А.А. Ибрагимова, И.И. Ганиева, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин, А.А. Куулар, М.Ю. Ситникова // Кардиология. – 2020. – Т.60. - №3. – С.51-58.
16. Емелина, Е.И. Результаты активного дистанционного кардиомониторинга онкогематологических больных / Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин // Российский медицинский журнал. – 2021. – Т.27. - №2. – С.127-138.
17. Емелина, Е.И. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечения кардиотоксичности, направления реабилитации / Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т.14. - №2. – С.239-261.
18. Емелина, Е.И. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии / Ю.А. Васюк, Г.Е.

Гендлин, Е.И. Емелина, Е.Ю. Шупенина, М.Ф. Баллюзек, И.В. Барина, М.В. Вицень, И.Л. Давыдкин, Д.П. Дундуа, Д.В. Дупляков, Д.А.Затейщиков, И.А. Золотовская, А.О. Конради, Ю.М. Лопатин, О.М. Моисеева, С.В. Недогода, А.О. Недошивин, И.Г. Никитин, М.Г. Полтавская, В.И. Потиевская, А.Н. Репин, А.Н. Сумин, Г.А. Зотова, Г.С. Тумян, Е.В. Шляхто, И.Е. Хатьков, С.С. Якушин, Ю.Н. Беленков // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26. - №9. – С.152-233.

19. Емелина, Е.И. Пятилетнее исследование влияния кардиомониторинга на общую выживаемость больных хроническим лимфолейкозом, получающих таргетную терапию ибрутинином / Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин // Кардиология. – 2022. – Т.62. - №4. – С.20-29.

20. Емелина, Е.И. Антикоагулянтная терапия в условиях особых рисков тромбозов и кровотечений у онкологических больных / Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2022. – №1. – С.3-11.

21. Емелина, Е.И. Кардиоонкология, новая развивающаяся область кардиологии / Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина, Л.М. Макеева, Д.А. Паэгле, И.Г. Никитин // Сборник научных трудов российских кардиологов. – 2023. – С.162-166.

22. Емелина, Е.И. Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии / Ю.А. Васюк, Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина, И.Г. Никитин, В.И. Потиевская, Е.Ю. Шупенина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т.22. - №7. – С.109-118.

23. Емелина, Е.И. Методическое письмо для кардиологов и терапевтов первичного звена здравоохранения по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии / Ю.А. Васюк, Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина, И.Г. Никитин, В.И. Потиевская, Е.Ю. Шупенина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т.22. - №7. – С.119-127.

24. Emelina, E Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving treatment with ibrutinib / G. Gendlin, E. Emelina, I.Nikitin // Congress EHA, 2018: EHA Library. PB1877

25. Emelina, E Left ventricle alterations in anthracycline cardiotoxicity in patients with lymphomas / E. I. Emelina, G. E. Gendlin, I. G. Nikitin // European Journal of Heart Failure. -2019. - 21 (Suppl. S1). – P. 592.

26. Emelina, E Rhythm and conduction disorders in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving treatment with ibrutinib / E. Emelina, G. Gendlin, I. Nikitin // HemaSphere. – 2019. - 3(S1).- P. 149-150.

27. Emelina, E Anticoagulant therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving ibrutinib / G. Gendlin, E. Emelina, I. Nikitin // ICML -2019: 15-International Conference on Malignant Lymphoma: Abstract Book, 2019. – P.383.

28. Emelina, E Predictors of heart failure in patients with lymphomas receiving antitumor therapy with anthracyclines / E. Emelina, G. Gendlin, I. Nikitin // ESC: HFA Discoveries 2020. - Abstract Book, 2020. – P.330.
29. Emelina, E Peculiarity of severe heart failure in patients receiving antitumor treatment / G. Gendlin, E. Emelina, I. Kulieva, I. Nikitin // ESC: HFA Discoveries 2020: Abstract Book, 2020. – P.329.
30. Emelina, E The use of long-term antitrombotic therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib / E. Emelina, G. Gendlin, I. Nikitin // Congress EHA, 2020: HemaSphere. – 2020. - 4(S1).- P. 311.
31. Emelina, E Experience with the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation and a high risk of hemorrhagic complications / E. Emelina, G. Gendlin, I. Nikitin // *EP Europace*. – 2020. – V.22. - Issue Supplement 1. – P. 206.
32. Emelina, E Outcome of 5-years active cardiological management of oncohematological patients on targeted therapy / E. I. Emelina, G. E. Gendlin, I. G. Nikitin // *European Heart Journal*. – 2021. – V.42. - Issue Supplement 1. – P. 2834.
33. Emelina, E Influence of active cardiomonitoring on the overall survival of patients with chronic lympholeukemia receiving ibrutinib / E. Emelina, G. Gendlin, I. Nikitin //16-International Conference on Malignant Lymphoma: Abstract Book, 2021. – P.309.
34. Emelina, E Hemorrhagic manifestations of long time anticoagulants treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving ibrutinib / E. Emelina, G. Gendlin, I. Nikitin //16-International Conference on Malignant Lymphoma: Abstract Book, 2021. – P.308.
35. Emelina, E Systolic function of the left ventricular myocardial in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving ibrutinib / E. Emelina, G. Gendlin, I. Nikitin // Congress EHA: Abstract Book, 2021. – P.641.
36. Emelina, E Management of patients with chronic lymphocytic leukemia and arterial hypertension who are on ibrutinib therapy / E. Emelina, G. Gendlin, I. Nikitin // Congress EHA: Abstract Book, 2021. – P.653.
37. Emelina, E The influence of active cardiac monitoring with remote control on the survival of patients with chronic lymphocytic leukemia, receiving ibrutinib / E. Emelina, G. Gendlin, I. Nikitin //HemaSphere. – 2022. - №6. – P. 543-544.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АКМ - активный кардиомониторинг

аКМП – антрациклиновая кардиомиопатия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

иКДО – индексированный конечный диастолический объем

КДРпр – конечный диастолический размер правого желудочка

КЭБР – короткие эпизоды быстрого нерегулярного наджелудочкового ритма

ЛП – левое предсердие

ОР – отношение рисков

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

САД – систолическое артериальное давление

СКН – стандартное кардиологическое наблюдение

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ФВлж – фракция выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

ХЛЛ – хронический лимфолейкоз

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭхоКГ – эхокардиография

CHA₂DS₂-VASC- шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП

HAS-BLED – шкала прогностических факторов риска кровотечений у пациентов с ФП, получающих антикоагулянты