

Н.Т. Ватутин
Н.В. Калинин
Е.В. Кетинг
О.К. Кашанская
А.Л. Цурак

Донецкий медицинский
 государственный
 университет

Ключевые слова:

антрациклины, повреждение
 сердца, диагностика.

ДИАГНОСТИКА АНТРАЦИКЛИНОВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЕРДЦА

Резюме. Приведены данные отечественной и зарубежной литературы, касающиеся проблемы диагностики повреждений сердца, обусловленных действием противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда. Освещены возможности таких диагностических методов, как эхокардиография, доплер-эхокардиография, стресс-эхокардиография, стандартная электрокардиография (ЭКГ), ЭКГ высокого разрешения, суточное мониторирование ЭКГ, одно- и двухмерная радионуклидная вентрикуло- и сцинтиграфия, магнитно-резонансная спектроскопия, биохимические исследования и эндомиокардиальная биопсия. Описаны некоторые ранние доклинические маркеры антрациклиновых повреждений сердца.

Антрациклиновые антибиотики (доксорубин, даунорубин, эпирубин и др.) являются необходимым компонентом терапии при гемобластозе и злокачественных опухолях различной локализации. Однако использование их ограничивается вследствие развивающихся в период лечения осложнений. Отличительной особенностью этих препаратов является то, что помимо характерных для большинства цитостатиков побочных явлений (угнетение кроветворения, поражение пищеварительного тракта), они оказывают токсическое действие на сердце (Hrdina R. et al., 2000). Отмечено, что кардиотоксичность антрациклинов возрастает по мере повышения их кумулятивной дозы и проявляется в основном при суммарной дозе более 550 мг/м² (Wakasugi S., 2000). Трудности прогнозирования повреждений сердца под влиянием антрациклиновых антибиотиков по клиническим признакам, вероятность их проявления спустя длительное время после окончания химиотерапии и особенно тяжелое течение при развитии застойной сердечной недостаточности (ЗСН) определяют необходимость их ранней доклинической диагностики. С этой целью применяют различные диагностические методы – эхокардиографию (эхоКГ) (Shan K. et al., 1996), доплер-эхоКГ (Ganz W.I. et al., 1996; Massing J.L. et al., 1996), стресс-эхоКГ (Johnson D. et al., 1997; Lenk M.K. et al., 1998), стандартную электрокардиографию (ЭКГ) (Minow R.A. et al., 1978; Алексеев Н.А., Зильберман М.В., 1989), ЭКГ высокого разрешения (Mladovicova B. et al., 1996; Tuzcu V. et al., 1998), суточное мониторирование ЭКГ (Ватутин Н.Т. и соавт., 1999б), одно- и двухмерную радионуклидную вентрикулографию (Ganz W.I. et al., 1996) и сцинтиграфию (Ganz W.I. et al., 1996; Бауте П.А., 1997), магнитно-резонансную спектроскопию (Ng T.C. et al., 1983), биохимические исследования (Nousiainen T. et al., 1998; Suzuki T. et al., 1998), редко – эндомиокардиальную биопсию (Шхвацабая Л.В. и соавт., 1988).

ЭхоКГ. Наиболее распространенным методом диагностики повреждений сердца при терапии антрациклинами является эхоКГ. По ее результатам, как правило, оценивают систолическую функцию миокарда путем динамического контроля за фрак-

цией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) (Shan K. et al., 1996). Считается, что при снижении ФВЛЖ более чем на 10% от исходного уровня или менее 50% лечение антрациклинами должно быть немедленно прекращено, даже если его следовало бы продолжать как эффективное (Личиницер М.Р. и соавт., 1994). Другие авторы (Okada Y. et al., 1997) предлагают прерывать терапию уже при снижении ФВЛЖ до 55% в связи с высокой вероятностью развития в дальнейшем у таких больных ЗСН.

По мнению некоторых исследователей (Leandro J. et al., 1994; Shan K. et al., 1996), при воздействии антрациклинов снижение степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (DS) предшествует изменениям ФВЛЖ. Так, у 120 детей через 6,2±2,0 года после завершения лечения этими цитостатиками в кумулятивной дозе 90–270 мг/м² отмечено уменьшение DS по сравнению с таковым в контроле (32,3±4,4 и 35,9±4,2% соответственно) при нормальных показателях сократимости ЛЖ в обеих группах (Sorensen K. et al., 1997). А.Р. Kakadekar и соавторы (1997) выявили уменьшение DS у 30 обследованных, получавших антрациклины, причем у 6 из них – до 20%. По данным регрессионного статистического анализа установлена достоверная зависимость между повышением кумулятивной дозы этих препаратов и степенью снижения DS. У некоторых пациентов, особенно чувствительных к токсическому действию антрациклинов, DS уменьшается в среднем на 1% при каждом последующем повышении их суммарной дозы на 100 мг/м² (Bulock F.A. et al., 1996). Таким образом, уже при дозе 200 мг/м² с помощью регулярного мониторирования DS могут быть выявлены пациенты с высоким риском развития кардиальных осложнений.

Заслуживают внимания исследования изменений конечно-систолического давления (КСД) в ЛЖ при воздействии антрациклинов. Так, у 25% пациентов, которых лечили этими цитостатиками (средняя кумулятивная доза 303 мг/м²), отмечено повышение КСД с четкой зависимостью от кумулятивной и разовой дозы препаратов (Sorensen K. et al., 1995). В другом исследовании (Sorensen K. et al., 1997) у 25 из 27 пациентов с клиническими

проявлениями поврежденія сердца КСД повысилась, а ФВЛЖ снизилась только у 2 из них. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о том, что изменения КСД являются более ранним маркером кардиотоксического действия антрациклинов, чем снижение ФВЛЖ (Leandro J. et al., 1994).

Считают, что определенную диагностическую ценность может иметь также определение конечно-диастолического и конечно-систолического размеров и объемов ЛЖ, хотя чаще их изменения регистрируют на более поздних стадиях повреждения миокарда антрациклинами (Скиаветти А. и соавт., 1997; Nysom K. et al., 1998).

Многие авторы (Ganz W.I. et al., 1996) полагают, что исследование диастолической функции ЛЖ обязательно должно дополнять рутинную оценку сократительной способности миокарда. Под влиянием антрациклиновых антибиотиков у 50% пациентов регистрировали отклонение от нормы как минимум одного из параметров трансмитрального кровотока, а именно: скорости раннего (Ve) и позднего (Va) диастолического наполнения, времени изоволюметрического расслабления (IVRT) и замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) (Tjeerdsma G. et al., 1999). Проведение доплер-эхоКГ у 28 больных, получивших антрациклины в кумулятивной дозе 280–340 мг/м², позволило выявить нарушения диастолической функции – изменение трансмитрального кровотока с преобладанием предсердного наполнения ЛЖ в 45% случаев и формирование монофазного диастолического потока в основном за счет фазы быстрого наполнения – в 10% (Казакова Л.В., 1997).

По данным исследования, проведенного в нашей клинике (Ватутин Н.Т. и соавт., 1999), установлено, что у пациентов, получивших антрациклины в средней кумулятивной дозе 289,3±100,7 мг/м², возникла диастолическая дисфункция ЛЖ по типу «недостаточной релаксации», что проявлялось снижением Ve, повышением Va, DT и снижением отношения скоростей А/Е. При повышении суммарной дозы цитостатиков более 550 мг/м² происходила «псевдонормализация» трансмитрального кровотока. При этом ФВЛЖ не снижалась.

Стресс-эхоКГ. В связи с увеличением количества пациентов с кардиальной дисфункцией и отсутствием корреляции между симптомами и рутинным ультразвуковым исследованием некоторые авторы считают, что проведение обычной эхоКГ нецелесообразно для ранней диагностики антрациклиновых повреждений сердца (Meinardi M.T. et al., 1999). Поэтому во многих медицинских центрах используют нагрузочные способы оценки функционального состояния сердца у больных, нуждающихся в дополнительной химиотерапии при высоком риске развития кардиальных осложнений (Ganz W.I. et al., 1996).

Стресс-эхоКГ с фармакологической нагрузкой. Чаще всего применяют добутаминовую стресс-эхоКГ. У 85% из 23 пациентов через 2 года после окончания терапии антрациклинами в кумулятивной дозе 180–380 мг/м² с помощью этого исследования обнаружены нарушения систолической и диастолической функций ЛЖ, тогда как при обыч-

ной эхоКГ отклонения от нормы не выявлены (De Wolf D. et al., 1996).

Данные добутаминовой стресс-эхоКГ также подтверждают гипотезу о более раннем нарушении диастолической функции ЛЖ при воздействии антрациклинов, чем систолической (Lenk M.K. et al., 1998). Так, у пациентов, получивших цитостатики (75–450 мг/м²), на эхоКГ, выполненной после инъекций добутамина в дозах 0,5; 2,5; 5 и 10 мкг/кг в 1 мин, не выявлено достоверных различий показателей сократимости ЛЖ. В то же время отмечено существенное снижение отношения Е/А, что свидетельствовало о развитии диастолической дисфункции ЛЖ.

Чувствительным методом диагностики антрациклиновых повреждений сердца считается сочетанное применение стресс-эхоКГ и спирозергометрии. Так, при обследовании 38 пациентов, получавших антрациклины, в состоянии покоя отклонений параметров эхоКГ от нормы не выявлено, тогда как при нагрузке отмечено достоверное снижение функции ЛЖ, а также уменьшение анаэробного порога и максимального поглощения кислорода (Hauser M. et al., 1998).

Тем не менее некоторые авторы высказывают сомнения в диагностической ценности добутаминовой стресс-эхоКГ. При обследовании (Lanzarini L. et al., 1998) пациентов, получивших антрациклины в дозе 203±97 мг/м², через 99±46 мес после окончания лечения не обнаружены изменения ни систолической, ни диастолической функций ЛЖ как в покое, так и при введении добутамина в дозах 5,10 и 15 мкг/кг. Таким образом, эти данные противоречат полученным ранее результатам и требуют дальнейшего исследования для уточнения диагностической ценности стресс-эхоКГ.

Стресс-эхоКГ с физической нагрузкой. Для диагностики антрациклиновых повреждений сердца применяют стресс-эхоКГ с нагрузкой на велоэргометре или тредмиле. Обследованы пациенты, получавшие антрациклины в детстве в средней кумулятивной дозе 128,6 мг/м², через 9 лет после окончания терапии (Lang D. et al., 1995). Проводили ЭКГ, холтеровское мониторирование, эхоКГ, доплер-эхоКГ и велоэргометрию (ВЭМ). По данным стандартной ЭКГ и холтеровского мониторирования отклонений от нормы не выявлено. При эхоКГ в состоянии покоя конечно-диастолический размер, ударный объем (УО) ЛЖ, DS, скорость циркулярного укорочения волокон (Vcf) и профиль диастолического кровотока на митральном клапане также не изменялись. Зарегистрировано лишь незначительное уменьшение толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки и массы миокарда ЛЖ. При ВЭМ объем выполняемой нагрузки был нормальным, но сразу после ее окончания не отмечали достаточного увеличения DS ЛЖ и Vcf. По сравнению с контролем достоверно ниже был и сердечный индекс (СИ), а УО снизился на 14% от исходного. В другом исследовании (Silber J.H. et al., 1993) также отмечено неадекватное нагрузке повышение СИ при ВЭМ у 41% пациентов, получавших антрациклины.

D. Johnson и соавторы (1997) обследовали 13 пациентов (через 4,5±1,9 года после оконча-

ния терапии антрациклинами в средней кумулятивной дозе 292 ± 119 мг/м²) с использованием эхоКГ и ВЭМ. Кроме того, при проведении нагрузочного теста измеряли максимальный объем потребляемого кислорода (V_{O_2-max}) с помощью спирометрии. После отдыха в течение 45 мин пациенты выполняли 2 теста субмаксимальной интенсивности - 33% (мягкая) и 66% (умеренная) от максимальной нагрузки. Результаты исследования свидетельствуют, что параметры сократительной функции и размеры ЛЖ у всех больных в покое не отличались от таковых в норме. Максимальный объем выполненной работы и V_{O_2-max} были достоверно меньше в опыте по сравнению с контролем. Также отмечено менее выраженное увеличение УО, ударного индекса (УИ) и СИ у пациентов при нагрузке (при 33% V_{O_2-max} - 73%, в контроле - 116%; 66% V_{O_2-max} - 115%, в контроле - 192%) и УИ (33% V_{O_2-max} - 33% по сравнению с 54% в контроле, при 66% V_{O_2-max} - 33% по сравнению с 69%). V_{O_2-max} оказался приблизительно на 30–50% больше в контрольной группе, чем в опытной. Общее периферическое сопротивление сосудов было достоверно выше как в покое, так и при любой нагрузке по сравнению с таковым в контроле. Так как повышение УИ при динамической нагрузке значительно зависит от наполнения желудочков, можно предположить, что снижение УО в данном случае отражало диастолическую дисфункцию ЛЖ. А отсутствие повышения этого показателя по мере увеличения нагрузки свидетельствовало и о нарушении его систолической функции. М. Nauser и соавторы (1998) получили аналогичные результаты: у всех 38 обследованных показатели эхоКГ были в норме в состоянии покоя, а при ВЭМ у 10 из них отмечали снижение функции ЛЖ и объема потребляемого кислорода.

Стандартная ЭКГ. Считается (Алексеев Н.А., Зильберман М.В., 1989), что характерных изменений стандартной ЭКГ, позволяющих диагностировать поражение миокарда под влиянием антрациклинов на ранних этапах, не существует. Отмечаются лишь различные изменения зубца Т (от уплощения и инверсии до регистрации высоких коронарных) (Алексеев Н.А., Зильберман М.В., 1989). Некоторое значение для выявления кардиальных осложнений имеет снижение вольтажа комплексов QRS. Так, подобные изменения QRS выявлены у 22% (у 8 из 36) больных, получавших доксорубин, без признаков ЗСН (Minow R.A. et al., 1978). Кроме того, установлено, что риск развития кардиальных осложнений повышается на 30–50% при снижении вольтажа комплексов QRS. Однако другие авторы (Ewy G.A. et al., 1978) отрицают столь четкую закономерность, полагая, что опухолевая инфильтрация перикарда, миокарда, выпотной перикардит или плеврит также могут быть причиной снижения вольтажа зубцов ЭКГ.

Существует мнение (Svojgrova M. et al., 1991), что определенную ценность в качестве индикатора кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков по данным стандартной ЭКГ имеет изменение частоты сердечного ритма, а также длительности и дисперсии интервала Q–T. Результаты

исследований (Sarubbi B. et al., 1997) свидетельствуют, что уже после короткого периода лечения доксорубином достоверно возросли индексы дисперсии реполяризации желудочков - QTc, JT и JTc. Аналогичные данные были получены и в нашей клинике (Кетинг Е.В., Калинкина Н.В., 2000). Таким образом, увеличение дисперсии интервала Q–T может быть ранним маркером электрической нестабильности миокарда, обусловленной кардиотоксическим действием антрациклинов на миокардиальные клетки.

Некоторые исследователи (Городецкий В.М., 1998) отметили возникновение ишемии миокарда при записи стандартной ЭКГ во время введения антрациклинов или сразу после его окончания.

Холтеровское мониторирование ЭКГ. Данные, полученные при обследовании больных с использованием суточного мониторирования ЭКГ, неоднозначны. Некоторые исследователи (Kishi S. et al., 2000) регистрировали различные нарушения ритма и проводимости сердца, изменения сегмента ST и зубца T у пациентов, получающих антрациклины, другие (Городецкий В.М., 1998) - вообще не выявляли патологических изменений на мониторограммах.

При обследовании больных, получающих антрациклины, мы не обнаружили патологических изменений (нарушений ритма и проводимости сердца, изменений сегмента ST) на стандартной ЭКГ, зарегистрированной в покое. Однако при анализе данных холтеровского мониторирования ЭКГ были выявлены тахикардия и безболевая депрессия сегмента ST даже при невысоких (<550 мг/м²) кумулятивных дозах цитостатиков (Ватутин Н.Т. и соавт., 1999). В связи с этим мы полагаем, что холтеровское мониторирование - более чувствительный, по сравнению со стандартной ЭКГ, метод диагностики кардиальных осложнений, а выявленные при этом тахикардию и безболевою ишемию миокарда можно считать ранними признаками повреждения сердца антрациклинами.

ЭКГ высокого разрешения. Для своевременного выявления пациентов с высоким риском развития кардиальных осложнений используют ЭКГ высокого разрешения (Mladosevicova B. et al., 1996). Так, при временно-зависимом анализе ЭКГ патология была обнаружена у 2 (13,3%) пациентов из 15, обследованных в период терапии антрациклинами, и у 4 (8,8%) из 45 после завершения лечения. В этом же исследовании при частотно-зависимом анализе изменения отношения областей ЭКГ с частотой 20–50 Гц/0–20 Гц были зарегистрированы у 8 (53,3%) из 15 в 1-й группе и у 11 (24,4%) из 45 во 2-й.

При регистрации усредненных сигналов ЭКГ у 5 (23%) пациентов из 22, получавших антрациклины, регистрировались поздние желудочковые потенциалы (Tuzcu V. et al., 1998). У больных амплитуда комплекса QRS в течение последних 40 мс и продолжительность сигналов на уровне 40 мкВ после фильтрации была достоверно выше, а интеграл вектора QRS меньше, чем в контроле. Отмечена слабая отрицательная корреляция ($r=-0,36$) между интегралом фильтрующегося вектора QRS и кумулятивной дозой антрациклинов. При исследовании

довании области 20 Гц/10 Гц не отмечено статистически значимых различий показателей между двумя группами. Полученные результаты предполагают, что наличие поздних желудочковых потенциалов, уменьшение интеграла вектора *QRS* и изменения при частотном анализе, возможно, были связаны с кардиотоксическим эффектом антрациклинов. Изменение этих показателей может иметь прогностическое значение в связи с риском развития аритмии у пациентов, получавших цитостатики.

В другой работе (Kouakam C. et al., 1998) обследовали 64 пациента в возрасте 3–15 лет с помощью регистрации усредненных сигналов ЭКГ и эхоКГ. При этом оценивали 3 вида сигналов: продолжительность фильтрованных комплексов *QRS*, амплитуду в течение последних 30 мс и длительность сигнала на уровне 40 мкВ. Результаты исследования свидетельствуют, что только изменение продолжительности фильтрованного комплекса *QRS* в 89% случаев было предиктором дисфункции ЛЖ, а именно снижения *DS* менее 27%.

Вариабельность сердечного ритма. Имеются сведения (Postma A. et al., 1996) о достоверной корреляции между кумулятивной дозой антрациклинов и изменениями вариабельности сердечного ритма. По данным G. Tjeerdsma и соавторов (1999), вариабельность ритма была патологической у 85% обследованных пациентов, причем симпатическая часть спектра преобладала над парасимпатической. Следовательно, изменение вариабельности сердечного ритма может быть одним из ранних симптомов кардиотоксичности антрациклинов.

Радионуклидная вентрикулография. Согласно современным представлениям, более точным, чем эхоКГ, методом диагностики нарушений функции сердца при проведении терапии цитостатиками является радионуклидная вентрикулография (Saranovic D.S. et al., 1997). Так, у 37 пациентов, получавших цитостатики, при эхоКГ не выявлено каких-либо отклонений от нормы, тогда как при выполнении радионуклидной вентрикулографии установлено достоверное снижение показателей раннего диастолического наполнения ЛЖ (Suzuki J. et al., 1999). Аналогичные результаты получены I. Hashimoto и соавторами (1999). Отмечено, что радионуклидное исследование позволило выявить уменьшение скорости и удлинение времени раннего диастолического наполнения у больных, получивших антрациклины в кумулятивной дозе 26–1100 мг/м², в сравнении с контролем, при отсутствии изменений систолической и диастолической функций ЛЖ по данным эхоКГ. При помощи радионуклидной ангиографии у 31 пациента обнаружено достоверное снижение *V_e* и ФВЛЖ через 4 нед после окончания лечения антрациклинами (Massing J.L. et al., 1996), причем изменения диастолической функции предшествовали уменьшению ФВЛЖ.

Радиоиммуноскинтиграфия. Эффективным методом ранней диагностики повреждений сердца антрациклиновыми антибиотиками является радиоиммуноскинтиграфия с моноклональными антителами к кардиальной мышце, в частности с антимиозином, меченым изотопом ¹¹¹In (Ganz W.I. et al.,

1996). Антитела связываются с поврежденными кардиомиоцитами. Степень накопления антител в миокарде (индекс сердце/легкие) достоверно зависит от кумулятивной дозы цитостатиков. Повышение индекса сердце/легкие – наиболее часто используемый признак при терапии антрациклинами, однако до сих пор не удалось точно установить корреляцию этого показателя со снижением ФВЛЖ или развитием ЗСН (Лопец М., Вичи М., 1997).

Высокая диагностическая ценность радиоиммуноскинтиграфии с моноклональными антителами подтверждена в другом исследовании при сравнении с данными радионуклидной вентрикулографии (Maini C.L. et al., 1997). Отмечено, что ФВЛЖ достоверно уменьшилась у больных в конце курса терапии антрациклинами, и при дальнейшем наблюдении регистрировалось прогрессирующее снижение сократительной способности миокарда. Индекс сердце/легкие по результатам иммуноскинтиграфии достоверно повысился уже в начале терапии цитостатиками и продолжал нарастать к концу курса, а затем не изменялся в течение 3–6 мес после отмены препаратов. При этом чувствительность индекса сердце/легкие >1,85 в период терапии составила 95%, специфичность – 57% в качестве предиктора позднего нарушения ФВЛЖ.

Учитывая тот факт, что развитие кардиальных осложнений, возможно, обусловлено токсическим действием антрациклинов на адренергические нейроны, для определения их дисфункции используется радиоактивную метилйодбензилгуанидин(1-123-MBIG)-скинтиграфию (Ganz W.I. et al., 1996; Bayte P.A., 1997). При выполнении этого исследования отмечено, что у больных, получавших антрациклины, индекс сердце/средостение был ниже (1,26–1,76) по сравнению с контролем (1,81–2,06) (Valdus Olmos R.A. et al., 1996).

В другой работе (Ono M., Takahashi T., 1994) с помощью 1-123-MBIG-скинтиграфии при воздействии антрациклинов зарегистрировано низкое поглощение и быстрое вымывание изотопа из миокарда, особенно в его латеральных и нижних сегментах, достоверно коррелирующие с кумулятивной дозой цитостатика. Кроме того, в этих сегментах отмечено снижение метаболизма глюкозы. На основании полученных данных авторы делают выводы о повреждении митохондрий при терапии антрациклинами и возможности проведения диагностики дисфункции миокарда с помощью 1-123-MBIG-скинтиграфии.

Интересные результаты получены при комплексном обследовании больных с помощью 1-123-MIBG-скинтиграфии для определения функции адренергических нейронов и ¹¹¹In-антимиозин-скинтиграфии для выявления повреждения кардиомиоцитов (Carrion I. et al., 1995). При этом перед проведением химиотерапии у всех пациентов не выявляли нарушений поглощения антимиозина (1,4±0,06) и изменений показателей 1-123-MBIG-скинтиграфии (1,85±0,29), а ФВЛЖ составила 61±8%. Введение доксорубицина в кумулятивной дозе 240–300 мг/м² сопровождалось увеличением накопления антимиозина (1,85±0,2), тогда как показатели 1-123-MBIG-скинтиграфии (1,8±0,2) и ФВЛЖ (59±5%) не изменялись.

При дозах 420–600 мг/м² степень накопления антимиозина еще больше нарастала (2,02±0,3) и снижались параметры I-123-MBIG-сцинтиграфии (1,76±0,2) и ФВЛЖ (52±8%). Эти данные свидетельствуют о том, что сцинтиграфия с ¹¹¹In-антимиозином – более чувствительный метод при ранней диагностике антрациклиновых повреждений сердца. Кроме того, у пациентов с интенсивным накоплением антимиозина отмечали тенденцию к более тяжелым функциональным нарушениям деятельности сердца при достижении максимальных кумулятивных доз цитостатиков.

Существенные сложности возникают при диагностике антрациклиновых повреждений сердца при нарушениях его функции, возникших до начала терапии антрациклинами, у лиц пожилого возраста. N. Niitsu и соавт. (1997) исследовали кардиальную функцию у 53 пациентов пожилого возраста, получавших доксорубицин в кумулятивной дозе 250–300 мг/м². При этом оценивали ФВЛЖ с помощью радионуклидной ангиографии, выделение изотопа при I-123-MBIG-сцинтиграфии и частоту желудочковых экстрасистол по данным суточного мониторирования ЭКГ. Отмечено, что у некоторых больных снижалось выделение изотопа при I-123-MBIG-сцинтиграфии и ФВЛЖ менее 50% еще до начала лечения цитостатиками. В то же время степень вымывания изотопа прогрессирующе снижалась при терапии антрациклинами, коррелировала с частотой желудочковых экстрасистол и полученной кумулятивной дозой цитостатиков.

Магнитно-резонансная спектроскопия. В целях оценки энергетических процессов в миокарде при терапии антрациклинами некоторые исследователи предлагают использовать магнитно-резонансную спектроскопию по фосфору. Так, в эксперименте (Ng T.C. et al., 1983) вследствие инъекции доксорубицина крысам происходили необратимые нарушения метаболизма фосфатных соединений, развивался ацидоз в миокарде, тогда как введение некардиотоксичных цитостатиков сопровождалось лишь незначительными возмущениями спектра при исследовании перфузируемого сердца крысы.

Биохимические методы. Изучаются различные биохимические методы диагностики и контроля функции сердца при терапии антрациклинами. Так, T. Suzuki и соавторы (1998) исследовали роль мозгового натрийуретического пептида, других кардиальных нейрогормонов (предсердный натрийуретический пептид, ренин, альдостерон, ангиотензин II, норэпинефрин, адреналин) и маркеров миокардиального повреждения (креатинфосфокиназа, светлые цепи миозина) в выявлении повреждений сердца у пациентов, получающих цитостатики. Кроме того, была выполнена эхоКГ для оценки систолической (ФВЛЖ) и диастолической (А/Е) функций ЛЖ. Результаты свидетельствуют, что из биохимических маркеров только уровень мозгового натрийуретического пептида повышался после введения антрациклинов (пик от 3 до 7 дней). Отмечена достоверная положительная корреляция между его концентрацией в крови и отношением А/Е. Эти данные позволяют предположить, что уровень мозгового натрийуретического пептида отра-

жает степень диастолической дисфункции ЛЖ, обусловленной применением антрациклинов. При этом постоянно высокая концентрация этого гормона была связана с повышением риска развития кардиальных осложнений.

В другом исследовании (Nousiainen T. et al., 1998) для оценки кардиотоксического действия идарубицина также определяли плазменные концентрации предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, при эхоКГ – систолическую и диастолическую функции ЛЖ, а также выполняли стандартную и высокого разрешения ЭКГ. Идарубицин вводили в дозе 12 мг/м² в 1; 3-й и 5-й дни в фазе индукции ремиссии. При этом концентрация предсердного натрийуретического пептида в плазме крови повысилась с 18,2±1,5 до 27,8±3,5 пмоль/л после первой, до 30,2±3,0 пмоль/л – после второй и 40,8±6,0 пмоль/л – после третьей инъекции. Подобным образом изменился и уровень мозгового натрийуретического пептида в плазме крови с 6,2±1,9 до 9,0±1,8 и 17,5±8,1 пмоль/л после первой и третьей инъекций соответственно. Наблюдалась также тенденция к увеличению конечно-диастолического размера ЛЖ (с 50,2±1,8 до 54,4±2,2 мм). Интересно, что повышение уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме крови достоверно положительно коррелировало с увеличением конечно-диастолического размера ЛЖ. Таким образом, результаты этого исследования показали, что идарубицин вызывает активацию нейрогормональной системы, сопровождающуюся увеличением конечно-диастолического размера ЛЖ. Следовательно, концентрации натрийуретических пептидов в плазме крови могут быть индикаторами субклинической миокардиальной дисфункции, развившейся под влиянием антрациклинов.

J. Yamashita и соавторы (1995) для диагностики повреждений сердца под действием антрациклинов исследовали уровни эндотелина-1 в плазме крови у 30 пациентов, получавших доксорубицин. Концентрацию эндотелина-1 и предсердного натрийуретического пептида определяли специфическими радиоиммунными методами. Кроме того, выполняли серийное исследование укорочения DS ЛЖ и ФВЛЖ с помощью М-модальной эхоКГ. При этом регистрировали прогрессирующее повышение концентрации в плазме крови эндотелина-1 у 5 пациентов из 30. У 2 из них в дальнейшем развилась ЗСН после достижения кумулятивной дозы 500 и 480 мг/м² соответственно. При серийных исследованиях уровня предсердного натрийуретического пептида в плазме крови и параметров эхоКГ не отмечено отклонений от нормы вплоть до возникновения сердечной недостаточности. У остальных 25 пациентов, получавших доксорубицин в кумулятивной дозе 400–660 мг/м², концентрация эндотелина-1 или других маркеров не изменялась и полости сердца не дилатировались. Следовательно, под воздействием антрациклинов развивается дисфункция эндотелия сосудов, которая проявляется повышением уровня эндотелина-1 в плазме крови, что можно использовать в качестве предиктора антрациклиновых повреждений сердца. Дисфункция эндотелия сосудов у пациентов, получающих антрациклины, отмечена и в наших исследованиях (Ка-

линкина Н.В. и соавт., 2000). Методом D. Celermajer и соавторов (1992) нами выявлено нарушение вазорегулирующей функции эндотелия - недостаточная релаксация либо парадоксальная констрикция плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока.

Считается, что кардиальный тропонин-1 - структурный внутриклеточный регуляторный белок - является высокоспецифическим маркером миокардиального повреждения. В эксперименте на крысах (Herman E.H. et al., 1998) введение доксорубина в дозе 7 мг/кг вызывало повышение концентрации тропонина-1 в плазме крови и снижение его содержания в ткани сердца при минимальных гистологических изменениях кардиомиоцитов. Дальнейшее повышение дозы антрациклина (10-12 мг/кг) обуславливало нарастание уровня этого белка в плазме крови и снижение - в миокарде.

В клиническом исследовании (Missov E. et al., 1998) также отмечено, что введение доксорубина в кумулятивной дозе 250 мг/м² сопровождалось повышением концентрации тропонина-1 в сыворотке крови (70,5±15,7 пг/мл) по сравнению с таковой у здоровых лиц (10,6±15,7 пг/мл) и у больных, не получавших антрациклина (51,3±22,0 пг/мл). При этом ФВЛЖ была значительно уменьшена при введении доксорубина (42±12%) и не изменялась у пациентов, не получавших этот препарат (61±1%). S.E. Lipschultz и соавторы (1997) у детей, получавших доксорубин, отмечали повышение концентрации тропонина-1 в сыворотке крови более 0,03 нг/мл. Через 9 мес у этих больных на эхоКГ обнаружена дилатация ЛЖ и истончение его стенок. При этом выявлена достоверная корреляция данных эхоКГ с уровнем тропонина-1 в сыворотке крови.

Эндомиокардиальная биопсия. Одним из диагностических методов, наиболее точно отражающих повреждающее действие антрациклинов, является эндомиокардиальная биопсия (Шхвацабая Л.В. и соавт., 1988). М.Т. Meinardi и соавторами (1999) установлено, что гистологические изменения миокарда четко коррелируют с суммарной кумулятивной дозой препарата. Однако этот метод редко применяют для выявления кардиотоксичности, поскольку это сопряжено с известными трудностями.

Таким образом, в настоящее время для раннего выявления антрациклиновых повреждений сердца широко используют многочисленные неинвазивные методы диагностики. Однако, к сожалению, ни один из них не является строго специфичным, в связи с чем для исключения возможных диагностических ошибок требуется осторожная интерпретация полученных результатов. Кроме того, несовершенство существующих методов диагностики не позволяет четко определить ранние доклинические критерии антрациклиновой кардиотоксичности. Исходя из этого, очевидна необходимость проведения дальнейших исследований для подтверждения эффективности известных и поиска новых более чувствительных и специфичных диагностических методов.

ЛИТЕРАТУРА

Алексеев Н.А., Зильберман М.В. (1989) Диагностика и лечение поражений сердца, вызванных рубомицином, у детей, больных лейкозом. Гематология и трансфузиология, 9: 37-40.

Ватулин Н.Т., Калинин Н.В., Кетинг Е.В. (1999а) Изменение внутрисердечной гемодинамики при воздействии антрациклинов. Архив клин. и эксперим. медицины, 1 (Приложение): 32-35.

Ватулин Н.Т., Калинин Н.В., Жданюк Ю.И., Кетинг Е.В. (1999б) Оценка электрокардиографических изменений при применении антрациклиновых антибиотиков. Укр. кардиол. журн., 5: 48-51.

Вауте П.А. (1997) Защитные меры против токсического поражения внутренних органов при химиотерапии. Вопр. онкологии, 2: 246-247.

Городецкий В.М. (1998) Осложнения противоопухолевой терапии. Гематология и трансфузиология, 1: 11-15.

Казакова Л.В. (1997) Эхокардиографическая диагностика антрациклиновых кардиомиопатий у больных острым лейкозом. Ультразвуковая диагностика, 4: 37-38.

Калинкина Н.В., Кетинг Е.В., Резникова И.Г. (2000) Изменение вазорегулирующей функции эндотелия под влиянием антрациклинов в низких дозах. Укр. терапевт. журн., 1: 63-65.

Кетинг Е.В., Калинин Н.В. (2000) Дисперсия интервала Q-T при воздействии антрациклинов. Сб. тез. «Кардиология-2000»: 107.

Личинцер М.Р., Вышинская Г.В., Миньков Е.Д. (1994) Применение кардиоксана в качестве кардиопротекторного средства при противоопухолевой химиотерапии. Терапевт. арх., 7: 54-56.

Лопец М., Вичи М. (1997) Рандомизированное исследование по применению высоких доз эпирубина с дексразоксаном при распространенных формах рака молочной железы. Вопр. онкологии, 2: 244-245.

Скиаветти А., Кастелло М.А., Варраро Г. (1997) Результаты кооперированного итальянского исследования по применению дексразоксана в детской практике. Вопр. онкологии, 2: 245-246.

Шхвацабая Л.В., Валверде В.Ю., Нехлюдова В.И. (1988) Кардиотоксическое действие адриамицина. Кардиология, 3: 110-114.

Bullock F.A., Mott M.G., Oakhill A., Martin R.P. (1996) Early identification of anthracycline cardiomyopathy: possibilities and implications. Arch. Dis. Child., 75: 416-422.

Cario I., Estroch M., Berna L. et al. (1995) Indium-111-antimyosin and iodine-123-MIBG studies in early assessment of doxorubicin cardiotoxicity. J. Nucl. Med., 36: 2044-2049.

Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. (1992) Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet, 340: 1111-1115.

De Wolf D., Suys B., Maurus R. et al. (1996) Dobutamine stress echocardiography in the evaluation of late anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors. Pediatr. Res., 39: 504-512.

Ewy G.A., Jones S.E., Freidman I.J. et al. (1978) Doxorubicin-induced cardiotoxicity. Cancer Treat. Rep., 62: 915-922.

Ferrans V.J., Clark J.R., Jun Zhang E. et al. (1997) Pathogenesis and prevention of doxorubicin cardiomyopathy. Цитология, 39(10): 928-936.

Ganz W.I., Sridhar K.S., Ganz S.S. et al. (1996) Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. Oncology, 53: 461-470.

Hashimoto I., Ichida F., Miura M. et al. (1999) Automatic border detection identifies subclinical anthracycline cardiotoxicity in children with malignancy. Circulation, 99: 2367-2370.

Hauser M., Gibson B.S., Wilson N. (1998) Doxorubicin Induced Late Cardiomyopathy - Prevention and Early Diagnosis by Spiroergometry and Stress-Echocardiography. Abstracts of XXth Congress of the European Society of Cardiology. Vienna (Austria).

Herman E.H., Lipschultz S.E., Rifai N. et al. (1998) Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Cancer Res., 58: 195-197.

Hrdina R., Gersl V., Klimtova I. et al. (2000) Anthracycline-induced cardiotoxicity. Acta Medica (Hradec Králové), 43 (3): 75-82.

Johnson D., Perrault H., Fournier A. et al. (1997) Cardiovascular response on the dynamic submaximal physical exercises at the children preliminarily treated by anthracyclines. Amer. Heart. J., 133: 169-173.

Kakadekar A.P., Sandor G.G., Fryer C. et al. (1997) Differences in dose scheduling as a factor in the etiology of anthracycline-induced cardiotoxicity in Ewing sarcoma patients. Med. Pediatr. Oncol., 28: 22-26.

Kishi S., Yoshida A., Yamauchi T. et al. (2000) Torsade de pointes associated with hypokalemia after anthracycline treatment in a patient with acute lymphocytic leukemia. Int. J. Hematol., 71: 172-179.

Kouakam C., Vaksman G., Duhamel A. et al. (1998) Signal-averaged ECG can help to early detection of children likely to develop anthracycline-induced cardiomyopathy. Abstracts of XXth Congress of the European Society of Cardiology. Vienna (Austria).

- Lang D., Hilger F., Binswanger J. et al.** (1995) Late effects of anthracycline therapy in childhood in relation to the function of the heart at rest and under physical stress. *Europ. J. Pediatr.*, 154: 340–345.
- Langzarini L., Laudisa M.L., Rossi A., et al.** (1998) Low-dose dobutamine echo stress test for the evaluation of cardiac function in asymptomatic childhood cancer survivors treated years before with anthracycline. Abstracts of XXth Congress of the European Society of Cardiology. Vienna (Austria).
- Leandro J., Dych J., Poppe D.** (1994) Cardiac dysfunction late after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *Amer. J. Cardiol.*, 74: 1152–1156.
- Lenk M.K., Zeybek C., Okutan V. et al.** (1998) Detection of early anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer with dobutamine stress echocardiography. *Turk. J. Pediatr.*, 40: 373–383.
- Lipshultz S.E., Rifai N., Sallan S.E. et al.** (1997) Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury [see comments]. *Circulation*, 96: 2641–2648.
- Maini C.L., Sciuto R., Ferraironi A. et al.** (1997) Clinical relevance of radionuclide angiography and antimyosin immunoscintigraphy for risk assessment in epirubicin cardiotoxicity. *J. Nucl. Cardiol.*, 4: 502–508.
- Massing J.L., Caillot D., Mouhat T. et al.** (1996) Early detection of cardiotoxicity of anthracyclines. Value of isotopic method. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*, 89: 57–62.
- Meinardi M.T., van der Graaf W.T., van Veldhuisen D.J. et al.** (1999) Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rev.*, 25: 237–247.
- Minow R.A., Benjamin R.S., Lee E.T. et al.** (1978) Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rep.*, 62: 931–934.
- Missov E., Calzolari C., Pau B.** (1998) Increased Levels of Cardiac Troponin I in Cancer Patients. Abstracts of XXth Congress of the European Society of Cardiology. Vienna (Austria).
- Mladosievicova B., Foltinova A., Bernadic M. et al.** (1996) High-resolution electrocardiography in monitoring myocardial damage after therapy with anthracyclines in children. *Bratisl Lek Listy*, 97: 289–297.
- Ng T.C., Daugherty J.P., Evanochko W.T. et al.** (1983) Detection of antineoplastic agent induced cardiotoxicity by ³¹P NMR of perfused rat hearts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 14(110): 339–347.
- Niitsu N., Kato M., Shikoshi K., Umeda M.** (1997) Doxorubicin-induced myocardial damage in elderly patients with hematologic malignancies. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 34: 38–42.
- Nousiainen T., Jantunen E., Vanninen E. et al.** (1998) Acute neurohumoral and cardiovascular effects of idarubicin in leukemia patients. *Europ. J. Haematol.*, 61: 347–353.
- Nysom K., Holm K., Lipsitz S.R. et al.** (1998) Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 16: 545–550.
- Okada Y., Horikawa K., Sano M.** (1997) Echocardiographic evaluation of cardiotoxicity induced by anthracycline therapy. *Gan To Kagaku Ryoho*, 24: 585–589.
- Ono M., Takahashi T.** (1994) ¹²³I-MIBG scintigraphy in cardiotoxicity related to antineoplastic agents. *Kaku Igaku*, 31: 451–458.
- Postma A., Bink-Boelkens M.T., Beaufort-Krol G.C. et al.** (1996) Late cardiotoxicity after treatment for a malignant bone tumor. *Med. Pediatr. Oncol.*, 26: 230–237.
- Saranovic D.S., Pavlovic S., Susnjak S. et al.** (1997) Assessment of early epirubicin cardiotoxicity in women with breast cancer. *Anticancer Res.*, 17(5B): 3889–3891.
- Sarubbi B., Orditura M., Ducceschi V. et al.** (1997) Ventricular repolarization time indexes following anthracycline treatment. *Heart Vessels*, 12: 262–266.
- Shan K., Lincoff A.M., Young J.B.** (1996) Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann. Intern. Med.*, 125: 47–58.
- Silber J.H., Jakacki R.I., Larsen R.L. et al.** (1993) Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. *Med. Pediatr. Oncol.*, 21: 477–479.
- Sorensen K., Levitt G., Sebag-Montefiore D. et al.** (1995) Cardiac function in Wilms' tumor survivors. *J. Clin. Oncol.*, 13: 1546–1556.
- Sorensen K., Levitt G., Bull C. et al.** (1997) Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukemia: issues of early survival versus late cardiotoxicity. *J. Clin. Oncol.*, 15: 61–68.
- Suzuki T., Hayashi D., Yamazaki T. et al.** (1998) Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Amer. Heart. J.*, 136: 362–363.
- Suzuki J., Yanagisawa A., Shigeyama T. et al.** (1999) Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity by radionuclide angiocardiology. *Angiology*, 50: 37–45.
- Svojgrova M., Slechtova J., Hmla J.** (1991) Cardiotoxicity of anthracycline cytostatic agents—a proposal for routine monitoring and supportive therapy. *Vnitř. Lek.*, 37: 151–159.
- Tjeerdsma G., Meinardi M.T., van Der Graaf W.T. et al.** (1999) Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart*, 81: 419–423.
- Tuzcu V., Karpawich P., Epstein M.L.** (1998) Time and Frequency-Domain Changes of Signal-Averaged EKGs of Children Following Treatment with Anthracyclines Abstracts of XXth Congress of the European Society of Cardiology. Vienna (Austria).
- Valdus Olmos R.A., ten Bokkel Huinink W.W., Dewit L.G. et al.** (1996) Iodine-123 metaiodobenzylguanidine in the assessment of late cardiac effects from cancer therapy. *Europ. J. Nucl. Med.*, 23: 453–458.
- Wakasugi S.** (2000) Drug-induced myocardial disease – adriamycin cardiotoxicity. *Nippon Rinsho*, 58(1): 204–211.
- Yamashita J., Ogawa M., Shirakusa T.** (1995) Plasma endothelin-1 as a marker for doxorubicin cardiotoxicity. *Intern. J. Cancer*, 52: 542–547.

ДІАГНОСТИКА АНТРАЦИКЛІНОВИХ ПОШКОДЖЕНЬ СЕРЦЯ

М.Т. Ватутін, Н.В. Калінкіна, О.В. Кетінг, О.К. Кашанська, А.Л. Цурак

Резюме. Наведено дані вітчизняної та закордонної літератури щодо проблеми діагностики ушкоджень серця, зумовлених дією протипухлинних антибіотиків антрациклінового ряду. Висвітлено можливості таких діагностичних методів, як ехокардіографія, доплер-ехокардіографія, стрес-ехокардіографія, стандартна електрокардіографія (ЕКГ), ЕКГ високого розділення, добове моніторування ЕКГ, одно- і двомірна радіонуклідна вентрикуло- та сцинтиграфія, магнітно-резонансна спектроскопія, біохімічні дослідження та ендоміокардіальна біопсія. Описано деякі ранні доклінічні маркери антрациклінових ушкоджень серця.

Ключові слова: антрацикліни, пошкодження серця, діагностика.

THE DIAGNOSTICS OF DAMAGES OF HEART BY ANTHRACYCLINE

N.T. Vatutin, N.V. Kalinkina, E.V. Keting, O.K. Kashanskaya, A.L. Tsurak

Summary. The data of the domestic and foreign literature concerning problems of diagnostics of damages of heart by anthracycline antibiotics are given in the article. The opportunities of such diagnostic methods as echocardiography, doppler-echocardiography, stress-echocardiography, standard ECG, high-resolution ECG, daily monitoring of ECG, radionuclide ventriculography and scintigraphy, magnetic resonance spectroscopy, biochemical researches and endomyocardial biopsy are in detail covered. Some early markers of damages of heart by anthracycline are described.

Key words: anthracycline antibiotics, damages of heart, diagnostics.

Адрес для переписки

Ватутін Николай Тихонович
83003, Донецк, просп. Ильича, 16
Донецкий медицинский государственный университет, кафедра госпитальной терапии