ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 615.28:616.127

Химиотерапия как возможный триггер развития липоматоза миокарда

А. А. Авагимян[1], Л. Г. Мкртчян[1], Н. Б. Кончук[2], Л. В. Кактурский[3], Л. Агати[4]

[1] Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци, Ереван, Республика Армения
[2] Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Республика Беларусь
[3] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия
[4] Сапиенца — Римский университет, Рим, Италия

Контактная информация:
Авагимян Ашот Арманович,
Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
Ул. Корьюна 2, Ереван, 0025, Армения.
E-mail: Avagimyan.cardiology@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.04.21 и принята к печати 14.08.21.

Резюме

В настоящей статье представлен клинический пример асимптоматической дезорганизации миокарда, ассоциированной с приемом препаратов химиотерапевтического ряда. Описывается развитие липоматоза миокарда у пациентки 23 лет, страдающей раком правой молочной железы, прошедшей 4 цикла химиотерапии АС режима и скончавшейся от разрыва мешотчатой аневризмы внутренней сонной артерии размером 14 см. В данной статье представлены как данные инструментально-лабораторных исследований, так и патоморфологического анализа.

Ключевые слова: кардиоонкология, химиотерапия, липоматоз

Для цитирования: Авагимян А. А., Мкртчян Л. Г., Кончук Н. Б., Кактурский Л. В., Агати Л. Химиотерапия как возможный триггер развития липоматоза миокарда. Артериальная гипертензия. 2021;27(6):706–712. ***doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-706-712***

Chemotherapy as a possible trigger for the myocardial lipomatosis development

A. A. Avagimyan[1], N. B. Kononchuk[1], L. G. Mkrtchyan[2], L. B. Kaktursky[3], L. Agati[4]

[1] Yerevan State Medical University after Mhitara Heratsi, Yerevan, Republic of Armenia
[2] City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus
[3] Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia
[4] Sapienza — University of Rome, Rome, Italy

Corresponding author:
Ashot A. Avagimyan,
Yerevan State Medical University after Mhitara Heratsi,
2 Koryun street, Yerevan 0025, Armenia
E-mail: Avagimyan.cardiology@mail.ru

Received 20 April 2021;
accepted 14 August 2021

Abstract

This article presents a clinical case of an asymptomatic myocardial damage associated with the chemotherapy. Myocardial lipomatosis developed in a 23-year-old patient with cancer of the right breast after 4 AC chemotherapy cycles. The death resulted from the rupture of a 14 cm saccular aneurysm of the internal carotid artery. This article presents both the data of instrumental and laboratory tests and pathomorphological analysis.

Key words: cardiooncology, chemotherapy, lipomatosis

For citation: Avagimyan AA, Kononchuk NB, Mkrtchyan LG, Kaktursky LV, Agati L. Chemotherapy as a possible trigger for the myocardial lipomatosis development. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(6):706–712. ***doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-706-712***

Введение

Кардиоонкология (реже можно встретить термин «онкокардиология») является актуальным и мультидисциплинарным направлением современной медицины, находящимся на стыке кардиологии, онкологии, клинической патологии и других отраслей [1]. Целью изучения данной дисциплины является создание оптимального и инновационного режима кардио- и вазопротекции, который, не уменьшая результативности проводимого противоракового лечения, понизит сердечно-сосудистую смертность и улучшит качество жизни пациентов, получающих химиотерапию [2].

Стоит отметить, что все химиотерапевтические препараты в той или иной степени вызывают изменения морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы, тем самым оказывая свое кардиотоксическое воздействие [3]. Последнее подразумевает под собой степень деструктивного воздействия того или иного токсина, проявляющегося неспецифической клинической симптоматикой, электрофизиологической дестабилизацией миокарда, клиническим или субклиническим снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), повышением концентрации маркеров миокардиального повреждения, стресса и ремоделирования, а также биомеханического стресса кардиомиоцитов [4].

Примечательно, что вопрос о кардиотоксичности химиопрепаратов был поднят еще в 60-х годах прошлого века в связи с открытием доксорубицина и изучением его негативного влияния на сердечно-сосудистую систему [5]. Однако даже сейчас, в эру динамического развития возможностей фармакотерапии онкологических заболеваний, антрациклины отнюдь не утратили своей востребованности и до сих пор остаются незаменимым компонентом многих режимов химиотерапевтического лечения [6].

В настоящей статье поднимается вопрос развития липоматоза миокарда предсердий у молодой пациентки с отсутствием коморбидной патологии и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые, вероятно, ассоциированы с проводимой химиотерапией рака молочной железы.

Клинический пример

Пациентка А. Ш., 23 года, *нормостенического телосложения, индекс массы тела 18,7 кг/м²*, обратилась к терапевту районной поликлиники с жалобами на постоянное чувство дискомфорта и ощущение инородного тела в правой молочной железе, нарастающую слабость, необоснованное снижение массы тела, перепады настроения, чувство жара, озноба и паники. Максимальная температура в период чувства жара — 37,2 °С. Боль в толще молочной железы возникала спонтанно, вне зависимости от времени суток, различной интенсивности. При проведении пальпации молочной железы обнаружено уплотнение, в связи с чем пациентка была направлена на консультацию к онкологу.

Anamnesis morbi: женщина считала себя больной с мая 2019 года. В дебюте заболевания трудоспособность сохранялась, однако, в силу динамического развития общей мышечной слабости, наблюдалось ее постепенное снижение. Развитие болевого синдрома протекало волнообразно: с каждым новым обострением увеличивались интенсивность и продолжительность болевого синдрома в грудной области. Пациентка связывала данное ощущение с возможным стрессом.

Anamnesis vitae: прививочный паспорт соответствует стандарту Министерства здравоохранения. Период наступления менархе — 12 лет, замужем, имеет 1 ребенка, от лактации не отказывалась. Прием противозачаточных препаратов, алкоголя, наркотических средств, а также курение отрицала. Менструальный цикл без особенностей. Не работает. Имеет высшее образование в сфере культурологии. Отмечает сбалансированное, дробное питание. Аллергологический анамнез не отягощен.

Обратившись к онкологу, получила следующее заключение: рак правой молочной железы T1N1M0, HER2 отрицательный, гормонально неактивный. Пациентке было назначено лечение:

- 4 неоадъювантных курса химиотерапии в АС режиме: доксорубицин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день, каждый 21 день. Кумулятивная доза доксорубицина составила 240 мг/м², а циклофосфамида — 2400 мг/м²,
- субтотальная радикальная резекция правой молочной железы,
- 3 адъювантных курса химиотерапии в FEC режиме (фторурацил 500 мг/м² в/в в 1-й день + эпирубицин 50–100 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м2 в/в в 1-й день каждые 3 недели).

Перед проведением химиотерапии с целью профилактики кардиотоксичности было проведено кардиологическое обследование пациентки:

1. Перкуторно границы сердца не расширены, аускультативно тоны ясные, ритмичные. Артериальное давление (АД) 120/75 мм рт. ст. Пульс — 78 уд/мин.

2. Электрокардиограмма (ЭКГ) — ритм сердца правильный, синусовый, положение электрической оси сердца — нормальное. Частота сердечных сокращений — 67 уд/мин. Специфические ЭКГ изменения отсутствуют (рис. 1).

3. Эхокардиография сердца (ЭхоКГ) — фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по Симпсону 55 %. Давление в легочной артерии — 35 мм рт. ст. Толщина задней стенки ЛЖ — 0,7 см. Конечно-диастолический объем ЛЖ — 85 мл. Конечно-диастолический размер ЛЖ — 5 см. Толщина межжелудочковой перегородки — 0,8 см. Клапанный аппарат интактный. Патологический ток крови отсутствует. Очаги гипокинеза отсутствуют.

Рисунок 1. ЭКГ пациентки перед началом проведения химиотерапии

4. Параметры липидограммы, коагулограммы и электролитного профиля в пределах референтных значений (табл.).

5. При лабораторном (табл.) и ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной железы патологии не выявлено.

6. Уровень печеночных проб в норме. Показатель общего, биохимического и бактериологического анализов мочи, а также уровни креатинина, мочевины и цистатина С в крови без отклонений от нормы (табл.).

7. При проведении УЗИ органов брюшной полости и малого таза патологии не выявлено.

8. Рентгенограмма органов грудной клетки без патологии. При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки метастазов не обнаружено. Признаки липоматоза миокарда не определялись.

9. Вирусологические тесты на ВИЧ, вирусы гепатитов В и С, цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр — отрицательные.

Таким образом, после оценки состояния сердечно-сосудистой системы был проведен первый курс химиотерапии в режиме АС. Все 4 курса химиопрепарата пациентка перенесла удовлетворительно, с минимальным количеством жалоб со стороны пищеварительной системы: изжога, боль в эпигастрии, возникающая после приема пищи, нарушение стула и снижение массы тела. Было выявлено переходящее симптомное повышение АД до 160/120 мм рт. ст.

После окончания полного курса неоадъювантной полихимиотерапии жалоб со стороны сердца женщина не предъявляла. Пациентке было проведено ЭКГ (рис. 2), ЭхоКГ с определением speckle-tracking (рис. 3). Данных о наличии субклинической кардиомиопатии не определялось.

В связи с повышением АД в период введения химиопрепаратов было проведено суточное мониторирование АД, показатели которого сохранялись в пределах нормы. Концентрация кардиомаркеров N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) и тропонина I не превышали референтные значения, уровень GDF-15 соответствовал верхней границе нормы.

В силу отсутствия доказательных данных касательно целесообразности применения того или иного режима профилактики и лечения химиотерапией индуцированной патологии сердца и сосудов решение о назначении триметазидина (35 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки) и лизиноприла (2,5 мг 1 раз в сутки без последующего увеличения дозы) базировалось на наличии определенного кардиопротекторного потенциала последних, а также было связано с предстоящими курсами химиотерапии.

Таблица

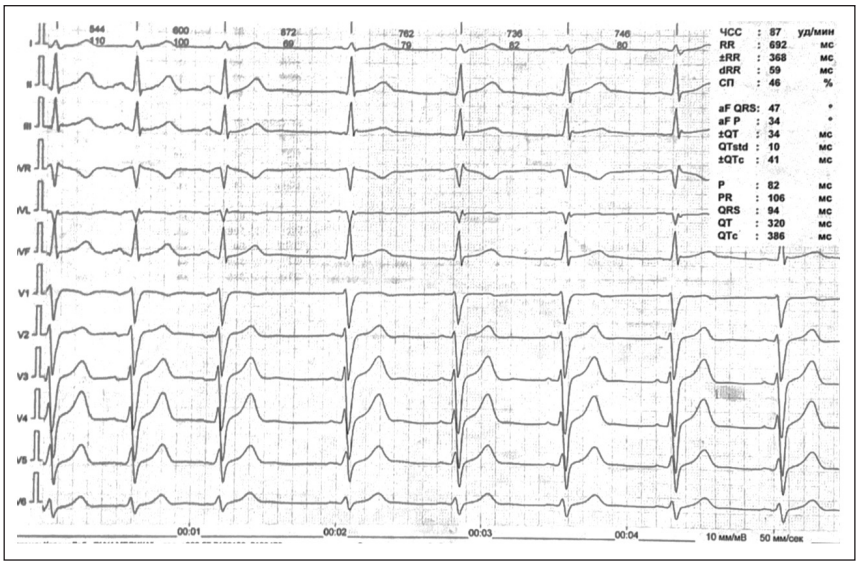
ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Наименование исследуемого маркера	Показатель
Общий холестерин	4,8 ммоль/л
ЛПВП	1,6 ммоль/л
ЛПНП	2,7 ммоль/л
Триглицериды	1,1 ммоль/л
Тропонин I	0,011 нг/мл
GDF-15*	23,6 пг/мл
АЛТ	29 Е/л
АСТ	15 Е/л
ГГТ	31 Е/л
ЩФ	54 Е/л
Билирубин общий	8,3 ммоль/л
Альбумин	41 г/л
Мочевиина	5,3 ммоль/л
Креатинин	69 мкмоль/л
Цистатин С	0,73 мг/л
Глюкоза	5,15 ммоль/л
Инсулин	6,45 мкЕд/мл
ТТГ	0,9 мЕд/мл
Т3 свободный	4,9 пмоль/л
Т4 свободный	17,04 пмоль/л
Высокочувствительный С-реактивный белок	0,9 мг/л
Калий	4,9 ммоль/л
Натрий	140,94 ммоль/л
Кальций (общий)	2,50 ммоль/л
МНО	1,01
Протромбиновое время	11 сек
Протромбиновый индекс	88,3 %
Активированное частичное тромбопластиновое время	29,7 сек
Фибриноген	3,2 г/л
NT-pro-BNP	76 пг/мл

Примечание: ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТ — гаммаглутамилтрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ТТГ — тиреотропный гормон; МНО — международное нормализованное отношение; NT-pro-BNP — N-концевой предшественник мозгового натриуретического гормона; *— исследование GDF-15, проводилось с использованием ELISA Genie Human Growth/differentiation factor 15 (GDF15) ELISA Kit, код: HUEB 0047.

За 2 дня до проведения оперативного лечения, со слов родственников, у пациентки внезапно появилось чувство тошноты и светобоязни. Через 20–30 минут стала беспокоить распирающая головная боль, из-за чего пациентка приняла комбинированный препарат, содержащий парацетамол и ибупрофен. На непродолжительное время отмечалось улучшение состояния, однако через час после приема препарата развились нарушения слуха, онемение конеч-

Рисунок 2. ЭКГ-исследование после 4 курсов химиотерапии АС режима



ностей и дизартрия. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи, которая зарегистрировала клиническую смерть пациентки. Реанимационные мероприятия оказались безрезультатными.

При проведении патологоанатомического исследования установлено, что смерть наступила от разрыва мешотчатой аневризмы внутренней сонной артерии диаметром 14 см.

Однако наше внимание привлекла случайная патоморфологическая находка — липоматоз миокарда правого предсердия, что, вероятно, могло быть связано с АС режимом химиотерапии. Камеры сердца не расширены. Межпредсердная перегородка не утолщена. Гистологический материал был взят из участка свободной стенки миокарда правого предсердия и исследован микроскопически, при помощи световой (рис. 4А) и электронной микроскопии (рис. 4Б). Снимки макроскопического материала не сохранены.

Обсуждение

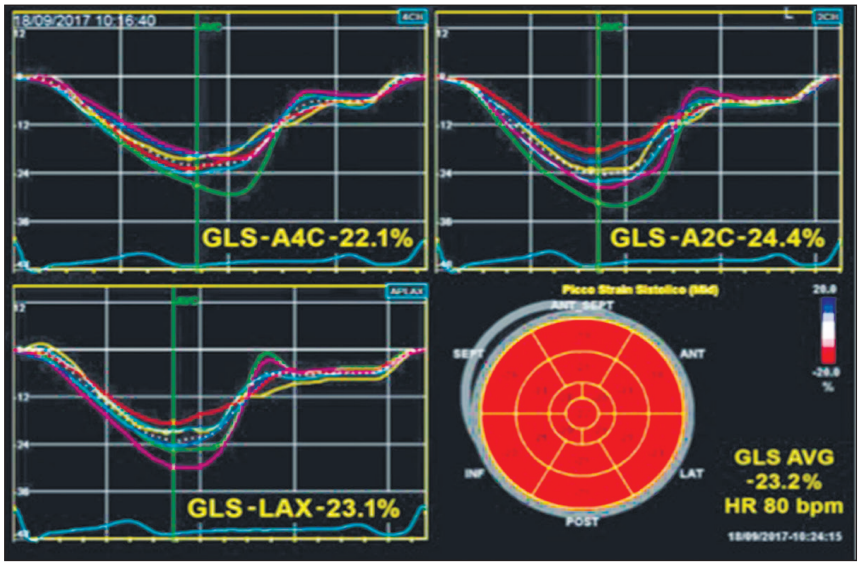
Кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов является актуальной мультидисциплинарной проблемой, на ургентность которой указывают данные регистра CARDIOTOX-2020. Известно, что встречаемость сердечно-сосудистых событий среди пациентов онкологического профиля, получивших химиотерапевтическое лечение рака, в 3,6 раза выше по сравнению с представителями в общей популяции [7].

АС режим химиотерапии, назначенный данной пациентке, является неотъемлемой составляющей комплексного лечения рака молочной железы. В отличие от доксорубицина, циклофосфамид сам по себе не обладает кардиотоксичным потенциалом. Однако, метаболизируясь в печени, провоцирует образование определенного числа метаболитов, из которых наиболее кардиотоксичными являются акролеин и 4-гидроксициклофосфамид [8].

Известными молекулярными механизмами развития кардиотоксичности антрациклинов являются следующие [9]: оксидативный и кальциевый стресс, митохондриальная дисфункция, стресс эндоплазматического ретикулума, дестабилизация сигналинга топоизомераз, нейрегулина 1, сиртуинов, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушение интрамиокардиальной транспортировки железа и так далее. В результате наблюдаются альтерация миокарда, воспаление с повышением уровня цитокинов, гибель клеток (некроз и апоптоз), запуск профибротических изменений. Эти изменения приводят к понижению перфузии миокарда с последующей активацией HIF-сигналинга [10]. В результате ишемии, энергетического дисбаланса, нарушения метаболизма миокарда и токсического поражения кардиомиоцитов развивается жировая дистрофия миокарда [11], являющаяся субстратом аритмогенеза и, следовательно, причиной дестабилизации электрофизиологической константы миокарда с развитием различных нарушений ритма и проводимости, от синусовой тахикардии до трепетания предсердий, то есть развивается синдром электрофизиологически нестабильного миокарда [12]. Все вышеотмеченные звенья молекулярного континуума в конечном итоге приводят к нарушению энергетического баланса кардиомиоцитов, с высоким риском развития кардиомиопатии и сердечной недостаточности.

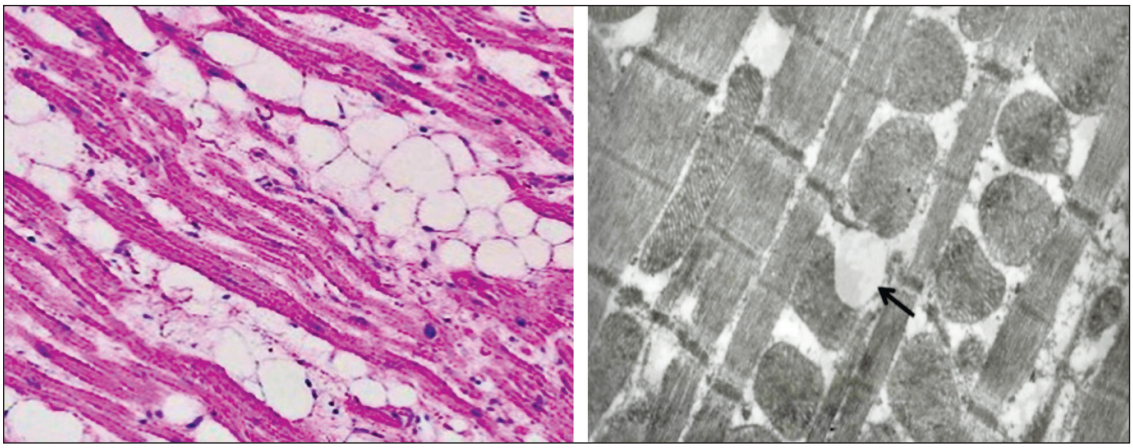
Стоит отметить, что у пациентки были выявлены некие электрокардиографические сдвиги на фоне терапии рака, появление которых может быть следствием развития и прогрессирования липома-

Рисунок 3. Данные ЭхоКГ, проведенной после проведения 4 курсов химиотерапии



Примечание: ультразвуковой аппарат Vivid 7, General Electric Medical Systems, Horten (Норвегия), данные speckle-tracking получены офлайн с использованием EchoPAC PC, version 6.0.0, GE Healthcare, Chalfont St. Giles (Великобритания).

Рисунок 4 А, Б. Патоморфологические исследования биоптатов миокарда правого предсердия



Примечание: Рисунок 4А. Срез свободной стенки миокарда правого предсердия. На гистологическом препарате визуализируются очаги жировой дистрофии миокарда, дезорганизующие целостность органа. Увеличение х250. Микроскоп: Levenhuk 720B, бинокулярный. Окраска гематоксилином и эозином. Рисунок 4Б. Срез миокарда правого предсердия. На данном препарате визуализируется потеря поперечной исчерченности кардиомиоцитов. Митохондрии полиморфны. Ультраструктура вставочных дисков характеризуется уменьшением их извилистости, а также локальными расширениями пространства между их мембранами. Наблюдаются размытость Z-линий и исчезновение миофиламентов. Микроскоп: электронный микроскоп Apreo 2.

тоза миокарда предсердий. Выявленный липоматоз правого предсердия можно расценить как вероятное осложнение кардиотоксичности полихимиотерапии рака молочной железы. Примечательно, что при анализе мировой литературы аналогичные клинические случаи, описывающие поражение предсердий при приеме химиотерапии, нами не были найдены, следовательно, данные, освещенные в нашей статье, несут определенный научно-практический интерес и диктуют более прицельное изучение патофизиологических механизмов и динамики морфологических изменений.

В настоящее время при всем имеющемся диагностическом арсенале установление точного диагноза липоматоза предсердий остается затрудненным. Наибольшей диагностической точностью обладает эндомиокардиальная биопсия. Однако из-за высокой инвазивности и малой доступности применение данного метода исследования ограничено в рутинной медицинской практике. В связи с этим усовершенствование и внедрение новых визуализирующих методов диагностики в кардиологии являются принципиально необходимыми.

Выводы

Представленный случай демонстрирует ургентность проблемы кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов. Несмотря на то, что причиной гибели пациентки являлась аневризма сосудов головного мозга, а липоматоз миокарда стал случайной патологоанатомической находкой, стоит констатировать факт наличия миокардиального ремоделирования, который в силу молодого возраста, отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний и коморбидной патологии, вероятно, связан именно с негативным влиянием полихимиотерапии на миокард.

Конфликт интересов / Conflict of interest
Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Anker MS, Lena A, Hadzibegovic S, Belenkov Y, Bergler-Klein J, A de Boer R et al. Modern-day cardio-oncology: a report from the 'Heart Failure and World Congress on Acute Heart Failure 2018. ESC Heart Fail. 2018;5(6):1083–1091.

2. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. Front Cardiovasc Med. 2020;7:26. doi:10.3389/fcvm.2020.00026

3. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):1945–1960. doi:10.1002/ejhf.1920

4. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):1966–1983. doi:10.1002/ejhf.2017

5. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. Cancer. 1973;32(2):302–14. doi:10.1002/1097-0142(197308)32:2<302::aid-cncr2820320205>3.0.co;2-2

6. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A et al. ESMO Guidelines Committee. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020;31(2):171–190. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023

7. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñon P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. Eur Heart J. 2020;41(18):1720–1729. doi:10.1093/eurheartj/ehaa006

8. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. Heart. 2018;104(12):971–977. doi:10.1136/heartjnl-2017-312103

9. Renu K, Abilash V G, Tirupathi Pichiah PB, Arunachalam S. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy — an update. Eur J Pharmacol. 2018;818:241–253. doi:10.1016/j.ejphar.2017.10.043

10. Avagimyan A, Kakturskiy L, Heshmat-Ghahdarijani K, Pogosova N, Sarrafzadegan N. Anthracycline associated disturbances of cardiovascular homeostasis. Current Problems in Cardiology. 2021;100909. doi:10.1016/j.cpcardiol.2021.100909

11. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. Physiol Rev. 2005;85(3):1093–1129. doi:10.1152/physrev.00006.2004

12. Taegtmeyer H, Lam T, Davogustto G. Cardiac metabolism in perspective. Compr Physiol. 2016;6(4):1675–1699. doi:10.1002/cphy.c150056

Информация об авторах

Авагимян Ашот Арманович — преподаватель кафедры патологической анатомии, ординатор по специальности «Внутренние болезни» Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, ORCID: 0000–0002–5383–8355;

Мкртчян Лусине Генриховна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, ORCID: 0000–0001–5357–1518;

Кононучук Наталия Борисовна — заведующая кардиологическим отделением Городской клинической больницы скорой медицинской помощи Минска, ORCID: 0000–0003–2473–2444;

Кактурский Лев Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», ORCID: 0000–0001–7896–2080;

Агати Лючиано — доктор медицинских наук по сердечно-сосудистой медицине, профессор кафедры сердечно-сосудистых, респираторных, нефрологических и гериатрических наук, Сапиенца — Римский университет, ORCID: 0000–0003–3186–1797.

Author information

Ashot A. Avagimyan, MD, Lecturer, Pathological Anatomy Department, Resident in Internal Medicine, Yerevan State Medical University named after M. Heratsi, ORCID: 0000–0002–5383–8355;

Lusine G. Mkrtchyan, MD, Head, Cardiology Department, City Clinical Emergency Hospital, Minsk, ORCID: 0000–0001–5357–1518;

Natalia B. Kononchuk, MD, PhD, Head, Department of Cardiology, City Clinical Emergency Hospital, Minsk, ORCID: 0000–0003–2473–2444;

Lev V. Kaktursky, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Research Institute of Human Morphology, ORCID: 0000–0001–7896–2080;

Luciano Agati, MD, PhD in Cardiovascular Medicine, Professor, Department of Cardiovascular, Respiratory, Nephrological and Geriatric Sciences, Sapienza — University of Rome, ORCID: 0000–0003–3186–1797.