

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ КАРДИОМИОПАТИЯХ

Свиридова О.Г., Юдина О.А.

*Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр»
Управления делами Президента Республики Беларусь, учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Беларусь)*

Актуальность: За последние 20 лет отмечается тенденция роста показателя смертности от новообразований в России и Беларуси. Применение новых интенсивных схем лучевой и химиотерапии при лечении онкологических заболеваний способствовало увеличению риска осложнений. Лекарственная кардиотоксичность может развиваться как во время химиотерапии, так и в различные сроки после ее окончания, и включает в себя гетерогенную группу нарушений от относительно благоприятных аритмий до потенциально летальных состояний, таких как инфаркт миокарда и кардиомиопатия [1-4]. Высокая смертностью от сердечной недостаточности вследствие развития лекарственных кардиомиопатий у онкологических пациентов после проведенной химиотерапии, обусловила необходимость определения новых прогностических и предикторных маркеров, а также разработки более эффективных схем химиотерапии за счет открытия потенциальных «мишеней» для лекарственных веществ. Имеющиеся данные в отечественной и зарубежной научно-медицинской литературе о морфологических особенностях лекарственных кардиомиопатий немногочисленны, патогенез лекарственных кардиомиопатий недостаточно изучен и требуют уточнения. В основе повреждающего действия химиопрепаратов на миокард лежит прямое либо не прямое их воздействие. Биллингемом М. и Бристоу М.Р. была проведена оценка кардиотоксичности антрациклинов в эндомиокардиальных биопсиях и составлена система морфологической классификации их кардиотоксичности с учётом миофибриллярных потерь и вакуолизации миоцитов [5]. В патогенезе прогрессирования лекарственных кардиомиопатий ведущими являются развитие заместительного кардиосклероза, которое реализуется через гибель кардиомиоцитов, а также через стимуляцию и ускорение фиброгенеза. Лекарственно-обусловленные кардиомиопатии и другие заболевания миокарда имеют сходные клинические симптомы и морфологические проявления. Разработка критериев их дифференциальной диагностики остаётся значимым практическим вопросом на современном этапе.

Целью исследования является проанализировать основные морфологические изменения миокарда со злокачественными новообразованиями различных локализаций, в анамнезе у которых была проведена химио- и лучевая терапия; выявить особенности в возникновении фиброза при лекарственной кардиотоксичности у данных пациентов, оценить площадь и характер фиброза.

Материалы и методы: ретро- и проспективное продольное аналитическое и корреляционное исследование: аутопсийный материал умерших в лечебных учреждениях г. Минска в период с 2016 по 2019г.г. Изучено 8470 протокола вскрытия и отобрано 140 (1.65%) случаев со злокачественными новообразованиями различных локализаций после проведения химио- или химиолучевой терапии в различные сроки (от суток до десятков лет). Возраст умерших исследуемой группы от 18 до 70 лет, средний возраст составил $49,82 \pm 9,22$ года. Случаи с наличием в анамнезе инфаркта миокарда, стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, системных заболеваний соединительной ткани, инфекционного эндокардита, врожденных и

ревматических пороков сердца, болезней накопления из исследования были исключены. Гистологическое исследование миокарда проведено с использованием срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, MSB (martius, scarlet, blue), окраска трихромом по Массону. Площадь кардиосклероза оценена при морфометрическом исследовании.

Результаты и их обсуждения: Основную группу составили 65 (46,4%) умерших от злокачественных новообразований лимфоидной и кроветворной тканей (острые и хронические лейкозы, лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы, миеломная болезнь). Также изучено 25 случаев (17,9%) умерших от рака молочной железы, 14 случаев (10%) умерших от рака желудка, 8 (5,7%) умерших от рака яичников, 7 (5%) умерших от рака тела матки, 8 (5,7%) от рака шейки матки, от рака кишечника 6(4,3%) случаев, 7(5%) умерших от рака лёгкого.

В схемах лечения были применены химиопрепараты: доксорубин, идарубин, велкейд, цитарабин, даунарубин, циклофасфан, метаксантрон, буртезонит, весаноид, ритуксимаб, циклофасфан, винкристин, карбаплатин, паклитаксел, фторурацил. Из 140 исследуемых случаев 106 (75,7%) умерших получали полихимиотерапию, 34(24,3%) химиотерапию в комбинации с лучевой терапией. Количество курсов химиотерапии составляет от 1 до 19. Острая кардиотоксичность (развивается в момент введения химиопрепаратов или в течение 24–48 ч.) выявлена у 43 (30,7%) умерших пациентов. У 97 (69,3%) умерших развилась хроническая кардиотоксичность (в период от 1 мес. до 30 лет); в том числе у 30 (21,4%) ранняя (в течение первого года) и у 67 (47,9%) поздняя (в период от 1-го года до 30 лет (пик 7–10 лет).

Изменения кардиомиоцитов выявлено во всех исследованных случаях, изменения сосудов и фиброз стромы - различной степени выраженности. Преобладающими морфологическими особенностями поражения миокарда при острой кардиотоксичности является повреждение кардиомиоцитов 46,9% (фрагментация, контрактурные изменения, дистрофические изменения, «диссоциация» мышечных волокон и некроз), реже имеют место изменения стромы 33,1% (отек, кровоизлияния) и сосудов 20% (полнокровие, стазы, сладжи и микротромбы). В свою очередь, при хронической кардиотоксичности преобладающими морфологическими изменениями миокарда было повреждение стромы 42% (склероз, липоматоз), менее выражены изменения кардиомиоцитов 38% (липофусциноз, фрагментация кардиомиоцитов, гипертрофия, атрофия) и сосудов 20% (полнокровие). Площади сосудов МЦР и склероза оценены в 10 полях зрения при увеличении x200 при дополнительной окраске MSB с учетом временного критерия и при окраске трихромом по Массону.

В исследуемом миокарде ЛЖ фиброз выявлен в 91% (n=127) случаев; определялись очаговый периваскулярный и/или интерстициальный типы кардиального фиброза.

Однако преобладающим в 84 % (n=117) случаев был установлен диффузный интерстициальный фиброз.

Результаты морфометрического исследования: площадь диффузного интерстициального фиброза (Me [25 %-75 %], мкм²)

в исследуемой группе (n=140) составила 10515 [9054-13095],

в контрольной группе (n=20) – 4733 [4312-5046].

Определено статистически значимое различие (p <0,01) между площадью диффузного интерстициального фиброза миокарда исследуемой группы по сравнению с миокардом контрольной группы.

Выводы:

1. В структуре новообразований у пациентов с лекарственной кардиомиопатией преобладают заболевания лимфоидной и кроветворной тканей 46,4% (n=65) (острые и

хронические лейкозы, лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы, миеломная болезнь), рак молочной железы 17,9% (n =25), матки 10,7% (n =15), и яичников 5,7% (n =8). Средний возраст умерших пациентов с лекарственной кардиомиопатией составил $49,82 \pm 9,22$ года.

2. У пациентов с лекарственной кардиомиопатией преобладает поздняя хроническая кардиотоксичность 47,9%(n=67) (в период от 1-го года до 30 лет).

3. При хронической кардиотоксичности преобладающими морфологическими изменениями миокарда было повреждение стромы (42%), а при острой изменения кардиомиоцитов (46,9%).

4. В патогенезе прогрессирования лекарственных кардиомиопатий ведущими звеньями являются развитие и увеличение площади заместительного интерстициального и очагового кардиосклероза, которые реализуются путем гибели кардиомиоцитов и/или эндотелиальных клеток сосудов, в том числе сосудов МЦР, а также путем стимуляции и ускорения фиброгенеза.

5. Особенности ремоделирования миокарда при лекарственных кардиомиопатиях является преобладание склеротических процессов над дистрофическими и острыми деструктивными. Кардиальный фиброз при лекарственных кардиомиопатиях отличается смешанным характером с преобладанием диффузного интерстициального над мелкофокусным очаговым. Распространённость кардиосклероза трансмуральная.

6. Площадь диффузного интерстициального фиброза в миокарде исследуемой группы значимо больше по сравнению с миокардом контрольной группы ($p < 0,01$).

ЛИТЕРАТУРА

1.Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики / Г.Е Гендлин // Российский кардиологический журнал. - 2017. - Том: 22, №3. - С. 145-154.

2.Коршунова А.Ю. Патогенетические особенности клеточной гибели при альтерации миокарда различного генеза: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.03.03. / А.Ю.Коршунова; Рос. университет дружбы народов. – М., 2016-141с.

3.Прус Ю.А., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Фомин Д.К. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией и лучевой терапией / Ю.А.Прус // «Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. - №3. - С. 56-72.

4.Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Неупокоева М.Н., Молоков А.В., Копьева К.В., Колюжин В.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с антрациклиновой кардиомиопатией/ А.Т. Тепляков // Бюллетень сибирской медицины. - 2017. - Том: 16, №3. - С. 127-136.

5.Rahman A., Wamique Yusuf S., Ewer M. S. Anthracycline-induced cardiotoxicity and the cardioprotective effect of liposomal formulation // Int. J. Клинический обзор Nanomedicine. – 2007. - Vol. 2 - P. 567–583.



РМАНПО

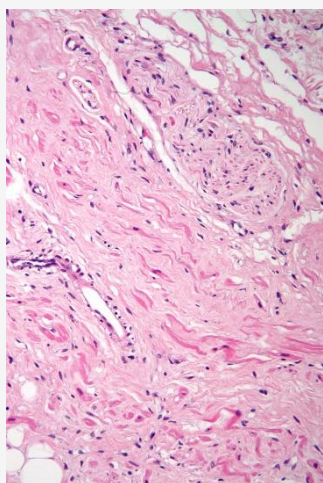
**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ**

СБОРНИК
тезисов докладов международной научно-
практической on-line конференции
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ»

15 мая 2025 года



Ташкент - 2025