



Клинические случаи

УДК 616.127 : 615.277.3-06 : 612.119-089.843

<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-90-98>

ЦИКЛОФOSФАМИД-ИНДУЦИРОВАННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНОЙ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

В. А. ШУРАКОВА¹, А. Н. КУЛИКОВ¹, А. Г. КУЧЕР¹,
И. Ю. ПАНИНА¹, А. Ю. ПОЛУШИН¹, Ю. Р. ЗАЛЯЛОВ¹,
Е. И. ЛОПАТИНА¹, А. А. ЦЫНЧЕНКО¹

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 27.02.2024; одобрена после рецензирования 13.06.2024; принята к публикации 03.07.2024

Резюме

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее центральную нервную систему. Несмотря на значительные успехи в лечении, РС остается серьезной проблемой для здравоохранения, требующей разработки новых терапевтических подходов. Высокодозная иммуносупрессивная терапия (ВИСТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является одним из перспективных методов лечения РС, показывающим долгосрочный эффект. Однако проведение ВИСТ-ауто-ТГСК сопровождается риском развития кардиотоксичности, что значительно ограничивает ее применение и требует пристального внимания.

В данной статье представлен успешно разрешившийся случай токсической кардиомиопатии, вызванной ВИСТ-ауто-ТГСК у молодой женщины с рассеянным склерозом без кардиоваскулярной патологии в анамнезе.

Цель статьи — привлечь внимание к проблеме кардиотоксичности ВИСТ-ауто-ТГСК при лечении РС, подчеркнуть необходимость разработки новых стратегий для снижения этого риска и повышения безопасности метода. В статье будут рассмотрены механизмы кардиотоксичности, вызванные компонентами ВИСТ, клинические проявления и методы диагностики сердечных осложнений.

Ключевые слова: циклофосфамид, кардиомиопатия, кардиотоксичность, сердечная недостаточность, высокочувствительный тропонин, NT-proBNP, эхокардиография

Для цитирования: Шуракова В. А., Куликов А. Н., Кучер А. Г., Панина И. Ю., Полушин А. Ю., Лопатина Е. И., Цынченко А. А., Залялов Ю. Р.

Клинический случай циклофосфамид-ассоциированной кардиомиопатии, как осложнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2024;103(3):90–98. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-90-98>.

* **Автор для переписки:** Вера Андреевна Шуракова, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: v.a.shurakova95@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6030-8141>.

Clinical Cases

CYCLOPHOSPHAMIDE-INDUCED CARDIOMYOPATHY AS A COMPLICATION OF AUTOLOGICAL HEMAPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH MULTIPLE SCLEROSIS

VERA A. SHURAKOVA¹, ALEXANDER N. KULIKOV¹,
ANATOLY G. KUCHER¹, IRINA YU. PANINA¹,
ALEXEY YU. POLUSHIN¹, YURI R. ZALYALOV¹,
EVGENIYA I. LOPATINA¹, ALEXANDER A. TSYNCHENKO¹

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 27.02.2024; approved after reviewing 13.06.2024; accepted for publication 03.07.2024

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease affecting the central nervous system. Despite significant advances in treatment, MS remains a serious health problem requiring the development of new therapeutic approaches. High-dose immunosuppressive therapy (HIST) and autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is one of the promising methods of treating MS, showing a long-term effect. However, the implementation of HIST-auto-HSCT is accompanied by a risk of cardiotoxicity, which significantly limits its use and requires close attention. This article presents a successfully resolved case of toxic cardiomyopathy, caused by HIST-auto-HSCT in a woman without a history of cardiovascular pathology.

The purpose of the article is to draw attention to the problem of cardiotoxicity of HIST-auto-HSCT in the treatment of MS, to emphasize the need to develop new strategies to reduce this risk and improve the safety of the method. The article will consider the mechanisms of cardiotoxicity caused by the components of HIST, as well as risk factors, clinical manifestations and diagnostic methods of cardiac complications.

Keywords: cyclophosphamide, cardiomyopathy, cardiotoxicity, heart failure, high-sensitivity troponin, NT-proBNP, echocardiography

For citation: Shurakova V. A., Kulikov A. N., Kucher A. G., Panina I. Yu., Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Lopatina E. I., Tsynchenko A. A. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy as a complication of autologous hematopoietic stem cell transplantation in a patient with multiple sclerosis. *New St. Petersburg Medical Records.* 2024;103(3):90–98. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-90-98>.

* **Corresponding author:** Vera A. Shurakova, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: v.a.shurakova95@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6030-8141>.

© CC Коллектив авторов, 2024

Введение

Высокодозная иммуносупрессивная терапия (ВИСТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является перспективным методом лечения рассеянного склероза, с помощью которого достигается длительная ремиссия заболевания. Широкое применение данного метода ограничивается риском развития побочных эффектов, в том числе кардиотоксичности за счет применения циклофосфамида, используемого в режимах мобилизации и кондиционирования. Он сам и его метаболиты вызывают апоптоз кардиомиоцитов за счет уменьшения доступной энергии, увеличения количества активных форм кислорода и усиления воспаления, что приводит к развитию ишемии миокарда, кардиомиопатии и сердечной недостаточности [1]. Современные рекомендации Европейского общества медицинской онкологии подчеркивают важность ранней диагностики доклинической дисфункции миокарда с помощью 2D/3D эхокардиографии и оценки сердечных биомаркеров [2, 3, 4]. Однако в настоящее время отсутствуют четкие критерии, позволяющие скорректировать дозу препарата и предотвратить развитие летального исхода до начала химиотерапии, а проведение лабораторных и инструментальных исследований с целью выявления субклинической кардиотоксичности рутинно не применяется в клинической практике.

Данная статья призвана привлечь внимание к проблеме кардиотоксичности при назначении циклофосфамида и подчеркнуть необходимость индивидуального подхода в диагностике, терапии и разработке новых стратегий для снижения риска развития сердечных осложнений.

Описание клинического случая

Больная Е., 37 лет, поступила планово 15 мая 2023 г. в отделение научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России с целью проведения ВИСТ и ауто-ТГСК.

При поступлении предъявляла жалобы на эпизоды онемения левой половины лица, возникающее и усиливающееся на фоне стресса, общую слабость и быструю утомляемость. Жалоб на повышение артериального давления, боли ангинозного характера, ощущения перебоев в работе сердца, учащенного или неритмичного сердцебиения, одышки, отеков не было.

Из анамнеза известно о рецидивирующе-ремиттирующем типе рассеянного склероза, EDSS 1,0 баллов (согласно критериям McDonald от 2017 г.), дебютировавшего с марта 2021 г. с онемения левой половины лица на фоне стресса и переутомления.

По данным МРТ головного мозга с контрастированием — множественные очаги демиелинизации с накоплением контрастного вещества в височно-затылочной области слева. Получала пульс-терапию ГКС с положительным эффектом. За период течения заболевания отмечались повторные клинические и рентгенологические обострения (февраль 2022 г., сентябрь 2022 г., март 2023 г.). От терапии ПИТРС категорически отказалась. Данных за наличие сердечно-сосудистой патологии в анамнезе не было, регулярно проходила медицинские осмотры. Единственная беременность в 23 года (2009 г.), во время которой протеинурии, артериальной гипертензии, периферических отеков не было. Роды срочные, ребенок здоров. По данным ЭХО-КГ на амбулаторном этапе (май 2023 г.): камеры сердца не расширены, стенки не изменены, систолическая и диастолическая функции обоих желудочков не нарушены. При амбулаторном лабораторном исследовании патологических отклонений в клиническом и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи не выявлено.

В ходе активного расспроса по системам жалоб на боли в грудной клетке и за грудиной, одышку, сердцебиение не предъявляла.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Телосложение нормостеническое, индекс массы тела 23 ед. Кожа, видимые слизистые оболочки чистые, обычного цвета, обычной влажности. Температура тела нормальная. Периферические лимфатические узлы и щитовидная железа не увеличены. Отеков нет.

Сердечно-сосудистая система: пульс: 72 уд/мин ритмичный, симметричный, удовлетворительного наполнения, не напряжен, стенка артерии вне пульсовой волны не пальпируется. Перкуторно — границы относительной и абсолютной тупости сердца не смещены. Тоны сердца громкие: I тон не изменен, II тон не изменен, шумов нет. АД 110/70 мм рт. ст., D=S.

Дыхательная система: грудная клетка правильной формы, равномерно участвует в дыхании. ЧДД: 15 в мин, перкуторно: ясный легочный звук над симметричными участками легких, при аускультации над всей поверхностью легких везикулярное дыхание, побочных дыхательных шумов нет. SpO₂ = 98%.

Язык розовый, влажный, чистый. Живот правильной формы, не увеличен в объеме. При пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка при пальпации и перкуссии не увеличены. Выслушивается нормальная перистальтика. Шумов в проекции аорты, почечных артерий и чревного ствола не определяется. Почки не пальпируются, поколачивание по пояснице безболезненно с обеих сторон.

Лабораторно: тропонин I высокочувствительный 2,4 нг/л, NT-proBNP 146,4 пг/мл, ХС общий

4,3 ммоль/л, ЛПВП 1,39 ммоль/л, ЛПОНП 0,5 ммоль/л, ЛПНП 2,41 ммоль/л, ТГ 1,08 ммоль/л, коэффициент атерогенности 2,1. Прочие лабораторные показатели (глюкоза, креатинин, общий белок, билирубин, трансаминазы, калий, натрий, хлор) также в пределах референсных значений, стандартные параметры коагуляции крови (протромбиновое время, АЧТВ, МНО, фибриноген) в пределах нормы.

В ходе дообследования установлены показания к проведению ВИСТ-ауто-ТГСК, с 25 мая 2023 г. начата стимуляция колониестимулирующим фактором в дозе 10 – 12 мг/сут (филграстим), 02 июня 2023 г. проведен сеанс афереза периферических гемопоэтических стволовых клеток: суммарно забрано и криоконсервировано $4,1 \cdot 10^6$ /кг CD 34+ -клеток.

С 08 июня 2023 г. начата высокодозная иммуносупрессивная терапия (Циклофосфамид суммарно 12000 мг на -5, -4, -3, -2 дни АТГСК соответственно, Флюдарабин 200 мг суммарно на -5, -4, -3, -2 дни АТГСК, АТГ (тимоглобулин) на -5, -4 дни АТГСК. Жалоб не предъявляла, при контроле лабораторных показателей на (-2) день ауто-ТГСК (11.06.23 г.) отмечалось повышение уровня NT-proBNP до 2428 пг/мл при нормальном уровне высокочувствительного тропонина I – 1,9 нг/л. С учетом тенденции к тахикардии (на фоне введения инфузионной терапии) даны В-адреноблокаторы – Метопролол 25 мг в сут, прочие физикальные данные без динамики.

13 июня 2023 г. выполнена ауто-ТГСК, перенесла удовлетворительно, при регистрации ЭКГ отмечено умеренное снижение вольтажа. 16 июня 2023 г. (+ 2 день ауто-ТГСК) отмечается ухудшение состояния в виде появления и нарастания одышки в покое, увеличения ЧДД до 25/мин, снижение SpO2 до 90%, АД 90/60 мм рт. ст. (лежа), ЧСС 100 уд/мин, аускультативно – тоны сердца равномерно приглушены, при этом I тон над верхушкой ослаблен, дополнительные тоны (в том числе патологический

S3) не определялись, шумов нет, при аускультации легких – дыхание жесткое, влажные мелкопузырчатые хрипы диффузно над всей поверхностью легких. Отмечены пастозность голеней, отечность мягких тканей лица и поясницы при сохраненной функции почек (уровень креатинина в норме). Лабораторно: отмечается нарастание уровня тропонина I высокочувствительного до 968 нг/л, уровня NT-proBNP до 12500 пг/мл. На ЭКГ – увеличение ЧСС до 100 уд/мин, снижение вольтажа ЭКГ, изменений процессов реполяризации нет (рис 1). По данным ЭХОКГ – снижение фракции выброса левого желудочка до 49%, появление бивентрикулярной диастолической дисфункции с признаками высокого давления наполнения (Е/е' в динамике 5,49→9,17), признаки концентрического ремоделирования ЛЖ (увеличение толщины межжелудочковой перегородки с 8 до 16 мм и задней стенки с 7 до 15 мм), утолщение стенки правого желудочка, появление жидкости в полости перикарда с толщиной слоя до 10 мм, без явлений тампонады сердца (рис. 2 – 3). По данным мультиспиральной компьютерной томографии – интерстициальные изменения над всеми легочными полями, двусторонний гидроторакс, гидроперикард. Сложилось представление о циклофосфамид-индуцированной кардиомиопатии, осложненной острой левожелудочковой сердечной недостаточностью Killip-3. Незамедлительно начата диуретическая терапия по контролем суточного баланса жидкости (петлевые диуретики – фуросемид в дозе 120 мг в сут непрерывно через инфузомат, калий-сберегающие диуретики – Спиронолактон 100 мг в сут), продолжена терапия В-блокаторами (метопролол 50 мг/сут), от терапии ингибиторами РААС и ингибиторами НГЛТ-2 было решено воздержаться в связи со склонностью к гипотонии. Дальнейшая динамика лабораторных показателей и данных эхокардиографии представлены на графике (рис. 4) и в табл. 1.



Рис. 1. ЭКГ до начала ВИСТ-ауто-ТГСК и на +2 день ауто-ТГСК
Fig. 1. ECG before the start of HIST-auto-HSCT and on day +2 of auto-HSCT

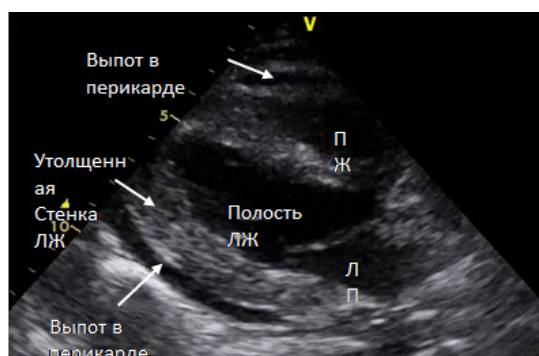


Рис. 2. Парастеральная проекция левого желудочка на +2 день ауто-ТГСК. Видны утолщенные стенки левого желудочка (ЛЖ) и полоска жидкости в полости перикарда. ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие
Fig. 2. Parasternal view of the left ventricle on day +2 of auto-HSCT. Thickened walls of the left ventricle (LV) and a streak of fluid in the pericardial cavity are visible. RV – right ventricle, LA – left atrium

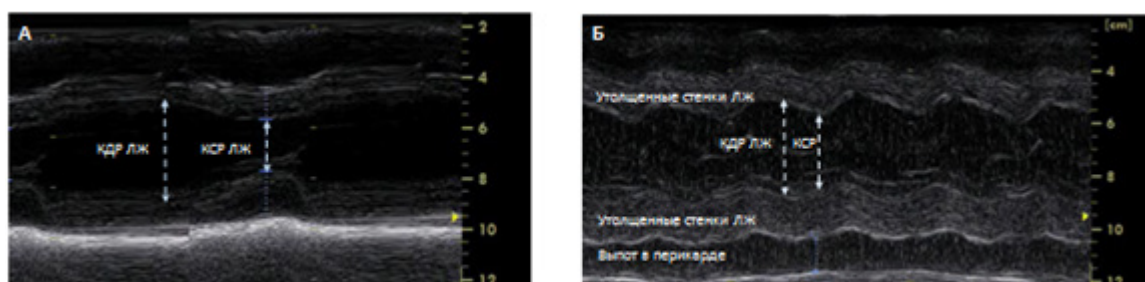


Рис. 3. Исследование левого желудочка в М-режиме исходно (А) и после появления клинических симптомов на +2 день ауто-ТГСК (Б). Отчетливо видны утолщенные стенки левого желудочка, выпот в перикарде, конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) уменьшился в сравнении с исходным, конечно-систолический размер (КСР) увеличился, что привело к снижению фракции укорочения ЛЖ
Fig. 3. Study of the left ventricle in M-mode initially (A) and after the appearance of clinical symptoms on day +2 of auto-HSCT (B). There are clear signs of thickened walls of the left ventricle, pericardial effusion, left ventricular end-diastolic size (LVEDS) decreased compared to the baseline, end-systolic size (ESD) increased, which led to a decrease in the LV shortening fraction

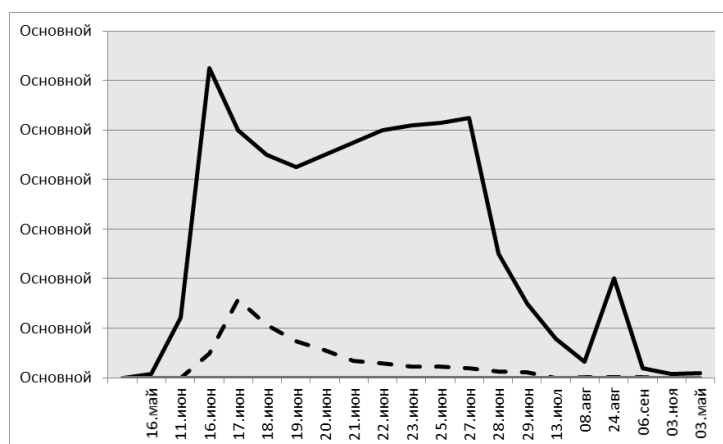


Рис. 4. Динамика уровня NT-proBNP – сплошная линия и тропонина I (высокочувствительного) – прерывистая линия
Fig. 4. Dynamics of the level of NT-proBNP – solid line and troponin I (highly sensitive) – dashed line

В процессе лечения удалось добиться активного диуреза с формированием отрицательного баланса жидкости. К 3-му дню активной диуретической терапии у пациентки практически полностью разрешилась одышка, уменьшились отеки. К лечению добавлены ингибиторы АПФ. Низкий вольтаж ЭКГ, морфологические и функциональные изменения сердца постепенно разрешились к 5 неделе (см. табл.1), а высокий уровень NTproBNP сохра-

нялся на протяжении 6 месяцев на фоне трехкомпонентной терапии сердечной недостаточности. От назначения ингибиторов НГЛТ-2 пришлось воздержаться по причине рецидивирующей инфекции мочевых путей.

После выписки больная передана на амбулаторное лечение у кардиолога по месту жительства, в дальнейшем чувствовала себя хорошо, но продолжила кардиопротективную терапию.

Таблица 1

Определение давления в правом предсердии по данным трансторакальной эхокардиографии

Table 2

Echocardiographic evaluation of right atrial pressure

Показатель	Исходно	+2 день АТГСК	+15 день АТГСК	+38 день АТГСК
ЧСС, уд/мин	75	111	90	75
МЖП_д, мм	8	16	9	8
КДР_ЛЖ	43	36	44	45
ЗСЛЖ_д, мм	7	15	10	8
КСР_ЛЖ	22	26	34	31
ММ_ЛЖ, г	98	211	137	114
ИММ_ЛЖ, г/м ²	61	132	89	72
ОТМ, ед	0,33	0,83	0,45	0,36
ФУ, %	49	28	21	31
ФВ, %	66	49	51	58
КДО_ЛЖ, мл	66	42	77	94
КСО_ЛЖ, мл	19	19	38	39
ПЖ_ср, мм	3	6	-	-
ПЖ_баз, мм	30	31	29	32
TAPSE, мм	19	14	15	24
ЛПО, мл	42	32	57	50
ПП, мм	38	33	37	29
Диаметр НПВ, мм	17	22	20	18
Спадение на вдохе НПВ	>50%	<50%	>50%	>50%
СДЛА, мм рт. ст.	25	30	47	36
Выпот в перикарде, слой, мм	0	10	12	2
Е см/с	96	55	122	-
А см/с	58	72	-	-
Е/А, ед	1,66	0,76	-	1,3
Е'ave, см/с	17,5	6	10	6
Е/ Е'ave, ед	5,49	9,17	12,2	-

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений; МЖП_д — межжелудочковая перегородка в диастолу, КДР — конечный диастолический размер, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка в диастолу, КСР_ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, ММ_ЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИММ_ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОТМ — относительная толщина миокарда, ФУ — фракция укорочения, ФВ — фракция выброса, КДО_ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КСО_ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, ПЖ_ср — правый желудочек срединный размер, ПЖ_баз — правый желудочек базальный размер, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, ЛПО — объем левого предсердия, ПП — правое предсердие, диаметр НПВ — диаметр нижней полой вены, спадение на вдохе НПВ — спадение на вдохе нижней полой вены, СДЛА — давление в легочной артерии, Е — пиковая скорость раннего диастолического наполнения желудочка, А — пиковая скорость во время систолы предсердий, Е'ave — пиковая скорость раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца, Е/А — соотношение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости во время систолы предсердий, Е/ Е'ave — соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения митрального кольца.

Обсуждение

Циклофосфамид — алкилирующий агент, применяемый в миелоаблативных и иммуноаблативных протоколах лечения ряда аутоиммунных заболеваний, например, рассеянного склероза. При попадании в организм циклофосфамид подвергается метаболизму в печени и преобразуется в алдофосфамид, который распадается на фосфорамид иприта и акролеин. Фосфорамид иприта является активным антинеопластическим агентом: он образует циклический катион азиридина, который связывается с гуанином и цитидином в ДНК и образует внутрицепочечные и межцепочечные сшивки, что приводит к ингибированию репликации ДНК и апоптозу клетки. Акролеин — токсический метаболит, действующий на миокард и эндотелиальные клетки путем ингибирования связывания жирных кислот с белками кардиомиоцитов и нарушения экспрессии гена арнитинпальмитойлтрансферазы-1 в тканях сердца. Ингибирование перечисленных путей приводит к снижению продукции аденозинтрифосфата (АТФ), накоплению токсичных метаболитов в результате окисления жирных кислот, увеличения высвобождения активных форм кислорода, свободных радикалов, усилению выработки провоспалительных цитокинов (NF- κ B, ФНО- α , интерлейкинов), а также непосредственной активации белка p53, что в конечном итоге приводит к запрограммированному апоптозу клетки и гибели кардиомиоцита [1]. Первый отчет о кардиотоксическом действии высоких доз циклофосфамида, развившемся в ходе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, был опубликован в 1976 г., в нем отмечено, что у 2 из 29 пациентов с лейкемией, апластической анемией или метастатическим раком, получивших аблативную химиотерапию, развилась застойная сердечная недостаточность. При посмертном морфологическом исследовании были обнаружены: обширный некроз миокарда, отложения фибрина и экстравазация эритроцитов [4]. В дальнейшем спектр клинических проявлений кардиотоксичности, вызванной циклофосфамидом, расширился и в настоящее время к распространенным проявлениям относят тахикардию, гипотонию, миокардит, перикардит и сердечную недостаточность [5, 6]. Как правило, клинические проявления начинаются в течение первых 2 сут приема препарата, но в ряде случаев развитие симптомов можно наблюдать и через 10 сут от начала химиотерапии. Частота возникновения острой сердечной недостаточности составляет от 7% до 33% у пациентов, получающих общую дозу циклофосфамида более 150 мг/кг. Летальный исход наступает у 2—17% больных в зависимости от популяции пациентов и интенсивности режимов дозирования ВИСТ [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. В связи с отсутствием четких критериев кардиотоксичности циклофосфамида вероятна значительная вариабельность данных о частоте ее развития.

Есть также сведения о развитии фатальной кардиотоксичности у молодых пациентов без кардиоваскулярной патологии в анамнезе [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. Общеизвестным потенциальным фактором риска является доза циклофосфамида, чем она выше, тем с большей вероятностью встречается какое-либо проявление его токсичности. Применяемые для лечения аутоиммунных заболеваний протоколы, предусматривающие дозу 200 мг/кг, вводимую с (-5) по (-2) дни ауто-ТГСК, показали относительную безопасность [16]. Однако единого мнения относительно пороговой дозы препарата в настоящее время не существует: есть данные о значимой токсичности циклофосфамида даже в дозе 100 мг/кг [11]. Метаболизм лекарственного препарата у генетически предрасположенных лиц может приводить к быстрому накоплению токсичных метаболитов, однако рутинного генетического скрининга в настоящее время не существует [17]. Ценность сердечных маркеров, таких как сердечный тропонин и NT-proBNP, для прогнозирования сердечной недостаточности неясна. Мониторинг уровней тропонина Т и I и NT-proBNP мог бы иметь некоторую ценность, однако требуют пояснения рациональные сроки оценки этих маркеров. Исследования динамики тропонина показали, что повышение его уровня происходит сразу после высокодозной химиотерапии (33%—53%) [18, 19]. По максимальному уровню тропонина можно было бы оценить тяжесть повреждения миокарда, однако время его пикового повышения до сих пор не установлено [20]. С учетом имеющихся данных лучше использовать рутинное наблюдение за уровнем тропонина до начала и в течение первых дней после введения каждого цикла химиотерапии [20]. Наиболее ранними проявлениями циклофосфамид-индуцированной кардиомиопатии является снижение вольтажа комплекса QRS на ЭКГ, а также изменения, выявляемые при эхокардиографическом исследовании. Одним из ранних проявлений является диастолическая дисфункция (в том числе повышение E, увеличение толщины стенок сердца, вновь выявляемая митральная регургитация [21]. Показатели сократимости, в том числе фракция выброса и фракция укорочения, снижаются позднее, но могут быть признаками тяжелой дисфункции левого желудочка.

Вышеприведенные сведения позволяют заключить, что у нашей пациентки с рассеянным склерозом и низким кардиоваскулярным риском на фоне ВИСТ ТГСК развилась циклофосфамид-индуцированная кардиомиопатия. Важно отметить ряд особенностей клинических проявлений. Во-первых, необычным для острой сердечной недостаточности кажется появление отеков лица и поясничной области, более выраженных, чем пастозность голеней. Такой вариант отеков более характерен для дефицита белка и ухудшения функции почек (нефротический и нефритический синдромы, цирроз печени, алиментарная дистрофия и т. д.). Действительно, уровень

альбумина у нашей пациентки снизился с 42 г/л до 28 г/л при нормальном уровне креатинина и отсутствии белка в моче. Существенным дополнительным фактором, по нашему мнению, могла стать интенсивная инфузионная терапия (до 4 л/сут), традиционно проводимая в гематологических отделениях при введении цитотоксических средств. Во-вторых, одними из самых ранних признаков, предшествующих клиническим проявлениям циклофосфамид-индуцированной кардиомиопатии, были: значительное (в 16 раз) повышение NT-proBNP, опережавшее рост сердечного тропонина, а также — тахикардия и снижение вольтажа ЭКГ. В-третьих, среди эхокардиографических симптомов обращали на себя внимание: резкое утолщение стенок желудочков за счет уменьшения объема полости и выраженное ухудшение диастолической функции ЛЖ, умеренное снижение сократимости левого и правого желудочков, а также перикардиальный выпот. Таким образом, важной причиной развития сердечной недостаточности у пациентки, наряду со снижением сократимости миокарда, стала тяжелая диастолическая дисфункция, обусловленная резким утолщением и ригидностью стенок миокарда (отек?). Некоторый вклад в ограничение наполнения могло внести и умеренное скопление жидкости в перикарде.

Лечение сердечной недостаточности, вызванной применением циклофосфамида, не имеет принципиальных различий с общими подходами к лечению СН. Применение ингибиторов АПФ, В-блокаторов, диуретиков необходимо начинать как можно раньше, при отсутствии противопоказаний [2, 3]. Почти нет клинических данных о пользе ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов, получающих ВИСТ-ауто-ТГСК. Возможно, их применение ограничивается риском инфекционных осложнений. У пациентов с рассеянным склерозом частым источником инфекции являются мочевыводящие пути, дисфункция которых — одно из возможных проявлений заболевания [22]. В нашем случае ранее начало диуретической терапии и ограничение вводимой внутривенно жидкости, наряду с усилением базисной терапии, привело к успешному купированию клинических проявлений сердечной недостаточности, хотя лабораторные и структурно-функциональные сдвиги потребовали значительного времени до полного разрешения.

Заключение

Самым ранним лабораторным предвестником циклофосфамид-индуцированной кардиомиопатии (за 3–4 дня) у нашей пациентки стал стремительный рост уровня NT-proBNP, этот же маркер оказался наиболее надежным индикатором выздоровления, т. к. дольше всего возвращался к норме. Тахикардия и снижение вольтажа ЭКГ без нарушений реполяризации также предшествовали ярким клиническим проявлениям сердечной недостаточности. Резкое утолщение стенок миокарда с уменьшением объема поло-

сти левого желудочка и легким снижением фракции выброса при эхокардиографическом исследовании указывают на преобладание рестриктивного варианта дисфункции левого сердца. Своевременное начало диуретической терапии благоприятно повлияло на клиническое течение заболевания, однако стойкое повышение уровня NT-proBNP, изменения на электрокардиограмме и при эхокардиографии сохранились длительное время, что потребовало пристального наблюдения и пролонгации кардиопротективной терапии. Ингибиторы НГЛТ-2 не применялись из-за опасения инфекционных осложнений.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Список источников

1. Iqbal A., Iqbal M. K., Sharma S. et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision // *Life Sci.* 2019. Vol. 218. P. 112–131. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.12.018>.
2. Lyon A. R., López-Fernández T., Couch L. S. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (ICOS) // *European Heart Journal.* 2022. Vol. 43. P. 4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
3. Snowden J. A., Hill G. R., Hunt P. et al. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide // *Bone Marrow Transplantation.* 2000. Vol. 26. P. 309–313.
4. Buja L. M., Ferrans V. J., Graw R. G., Jr. Cardiac pathologic findings in patients treated with bone marrow transplantation // *Hum. Pathol.* 1976. Vol. 7. P. 17–45. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177, № 76\)80004-4](https://doi.org/10.1016/S0046-8177, № 76)80004-4).
5. Shanholtz C. Acute life-threatening toxicity of cancer treatment // *Crit Care Clin.* 2001. Vol. 17. P. 483–502.
6. Morandi P., Ruffini P. A., Benvenuto G. M. et al. Serum cardiac troponin I levels and ECG/echo monitoring in breast cancer patients undergoing high-dose (7 g/m²) cyclophosphamide // *Bone Marrow Transplant.* 2001. Vol. 28. P. 277–282.
7. Braverman A. C., Antin J. H., Plappert M. T. et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens // *J Clin Oncol.* 1991. Vol. 9. P. 1215–1223.
8. Gottdiener J. S., Appelbaum F. R., Ferrans V. J. et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy // *Arch Intern Med.* 1981. Vol. 141. P. 758–763.
9. Appelbaum F. R., Strauchen J. A., Graw R. G. et al. Acute lethal carditis caused by high-dose combination chemotherapy. A unique clinical and pathological entity // *Lancet.* 1976. Vol. 1. P. 58–62.
10. Katayama M., Imai Y., Hashimoto H. et al. Fulminant fatal cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy // *J Cardiol.* 2009. Vol. 54. P. 330–334.

11. Kamezaki K., Fukuda T., Makino S., Harada M. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy in a patient with seminoma and a history of mediastinal irradiation // *Intern Med.* 2005. Vol. 44. P. 120–123.
12. Goldberg M. A., Antin J. H., Guinan E. C., Rapoport J. M. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor // *Blood.* 1986. Vol. 68. P. 1114–1118.
13. Birchall I. W., Lalani Z., Venner P., Hugh J. Fatal haemorrhagic myocarditis secondary to cyclophosphamide therapy // *Br J Radiol.* 2000. Vol. 73. P. 1112–1114.
14. Nieto Y., Cagnoni P. J., Bearman S. I. et al. Cardiac toxicity following high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and BCNU (STAMP-I) for breast cancer // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000. Vol. 6. P. 198–203.
15. Nakamae H., Hino M., Akahori M. et al. Predictive value of QT dispersion for acute heart failure after autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Am J Hematol.* 2004. Vol. 76. P. 1–7.
16. Sharrack B., Saccardi R., Alexander T. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases. P. updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE) // *Bone Marrow Transplantation.* 2020. Vol. 55. P. 283–306.
17. Nieto Y., Cagnoni P. J., Bearman S. I. et al. Cardiac toxicity following high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and BCNU (STAMP-I) for breast cancer // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000. Vol. 6. P. 198–203.
18. Cardinale D., Sandri M. T., Martinoni A. et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy // *J Am Coll Cardiol.* 2000. Vol. 36. P. 517–522.
19. Cardinale D., Sandri M. T., Colombo A. et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy // *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 2749–2754.
20. Stone J. R., Kanneganti R., Abbasi M., Akhtari M. Monitoring for chemotherapy-related cardiotoxicity in the form of left ventricular systolic dysfunction: A review of current recommendations // *JCO Oncol Pract.* 2021. Vol. 17, № 5. P. 228–236.
21. Dhesi S., Chu M. P., Blevins G. et al. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: A case report, review, and recommendations for management // *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2013. Vol. 1, № 1. P. 2324709613480346. <https://doi.org/10.1177/2324709613480346>.
22. Medeiros Junior W. L. G., Demore C. C., Mazaro L. P. et al. Urinary tract infection in patients with multiple sclerosis: An overview // *Mult Scler Relat Disord.* 2020. Vol. 46. P. 102462.
5. Shanholtz C. Acute life-threatening toxicity of cancer treatment. *Crit Care Clin.* 2001;17:483–502.
6. Morandi P., Ruffini P. A., Benvenuto G. M. et al. Serum cardiac troponin I levels and ECG/echo monitoring in breast cancer patients undergoing high-dose (7 g/m²) cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:277–282.
7. Braverman A. C., Antin J. H., Plappert M. T. et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol.* 1991;9:1215–1223.
8. Gottdiener J. S., Appelbaum F. R., Ferrans V. J. et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med.* 1981;141:758–763.
9. Appelbaum F. R., Strauchen J. A., Graw R. G. et al. Acute lethal carditis caused by high-dose combination chemotherapy. A unique clinical and pathological entity. *Lancet.* 1976;1:58–62.
10. Katayama M., Imai Y., Hashimoto H. et al. Fulminant fatal cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy. *J Cardiol.* 2009;54:330–334.
11. Kamezaki K., Fukuda T., Makino S., Harada M. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy in a patient with seminoma and a history of mediastinal irradiation. *Intern Med.* 2005;44:120–123.
12. Goldberg M. A., Antin J. H., Guinan E. C., Rapoport J. M. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood.* 1986;68:1114–1118.
13. Birchall I. W., Lalani Z., Venner P., Hugh J. Fatal haemorrhagic myocarditis secondary to cyclophosphamide therapy. *Br J Radiol.* 2000;73:1112–1114.
14. Nieto Y., Cagnoni P. J., Bearman S. I. et al. Cardiac toxicity following high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and BCNU (STAMP-I) for breast cancer. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6:198–203.
15. Nakamae H., Hino M., Akahori M. et al. Predictive value of QT dispersion for acute heart failure after autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2004;76:1–7.
16. Sharrack B., Saccardi R., Alexander T. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplantation.* 2020;55:283–306.
17. Nieto Y., Cagnoni P. J., Bearman S. I. et al. Cardiac toxicity following high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and BCNU (STAMP-I) for breast cancer. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6:198–203.
18. Cardinale D., Sandri M. T., Martinoni A. et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:517–522.
19. Cardinale D., Sandri M. T., Colombo A. et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109:2749–2754.
20. Stone J. R., Kanneganti R., Abbasi M., Akhtari M. Monitoring for chemotherapy-related cardiotoxicity in the form of left ventricular systolic dysfunction: A review of current recommendations. *JCO Oncol Pract.* 2021;17(5):228–236.
21. Dhesi S., Chu M.P., Blevins G. et al. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: A case report, review, and recommendations for management. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2013;1(1):2324709613480346. <https://doi.org/10.1177/2324709613480346>.
22. Medeiros Junior W. L. G., Demore C. C., Mazaro L. P. et al. Urinary tract infection in patients with multiple sclerosis: An overview. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102462.

References

1. Iqbal A., Iqbal M. K., Sharma S. et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sci.* 2019;218:112–131. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.12.018>.
2. Lyon A. R., López-Fernández T., Couch L. S. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (ICOS). *European Heart Journal.* 2022;43:4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
3. Snowden J. A., Hill G. R., Hunt P. et al. Assessment of cardiotoxicity during haematopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplantation.* 2000;26:309–313.
4. Buja L. M., Ferrans V. J., Graw R. G., Jr. Cardiac pathologic findings in patients treated with bone marrow transplantation. *Hum. Pathol.* 1976;7:17–45. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(76\)80004-4](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(76)80004-4).

Информация об авторах

Шуракова Вера Андреевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), v.a.shurakova95@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6030-8141>; **Куликов Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, заведующий кафедрой функциональной диагностики, директор Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ankulikov2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>; **Кучер Анатолий Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), prof.kucher@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>; **Панина Ирина Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), i.u.panina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3606-1668>; **Полушин Алексей Юрьевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, руководитель научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, заведующий лабораторией нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), alexpolushin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6524-4706>; **Залыалов Юрий Ринатович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии и ТСК при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), AHSCT1spbgnu@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>; **Лопатина Евгения Ивановна**, врач-невролог научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), my@elopatina.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0015-4777>; **Цынченко Александр Александрович**, врач-гематолог Научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), terapia.aiz@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>.

Information about authors

Vera A. Shurakova, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), v.a.shurakova95@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6030-8141>; **Alexander N. Kulikov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Head of the Department of Functional Diagnostics, Director of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), ankulikov2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>; **Anatoly G. Kucher**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), prof.kucher@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>; **Irina Yu. Panina**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), i.u.panina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3606-1668>; **Alexey Yu. Polushin**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Head of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, Head of the Laboratory of Neuro-Oncology and Autoimmune Diseases of the R. M. Gorbacheva Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), alexpolushin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6524-4706>; **Yury R. Zalyalov**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Unit of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), AHSCT1spbgnu@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6524-4706>; **Evgeniya I. Lopatina**, Neurologist of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), my@elopatina.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0015-4777>; **Alexander A. Tsynchenko**, Hematologist of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), terapia.aiz@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>.