

УДК 616.12:616-006:615.065

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-3-29-38>

**ПАЦИЕНТ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ И ОСТРОЙ
ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИМАТИНИБОМ. КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ИЛИ ОСТРЫЙ
ИНФАРКТ МИОКАРДА?**

Р.А.Алексеев, Н.К.Понькина, А.Р.Лейгтон

Филиал компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал Лтд»,
Россия, 121205, Москва, б-р Большой, д. 46, стр. 1

Контакты: *Алексеев Роман Андреевич, romaalexeyev@mail.ru*

Аннотация

В данной статье рассматривается клинический случай острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больного хроническим миелолейкозом (ХМЛ) на фоне таргетной терапии препаратом из группы ингибиторов тирозинкиназы — иматинибом. Пациент поступил в многопрофильную клинику с выраженными клиническими проявлениями сердечной недостаточности (СН). При поступлении в стационар в анализах крови была выявлена тяжелая панцитопения, повышение кардиоспецифических ферментов. По данным ЭхоКГ — низкая ФВ ЛЖ, снижение глобальной сократимости левого желудочка, снижение локальной сократимости левого желудочка. Состояние было расценено как острый инфаркт миокарда (ОИМ) 2-го типа на фоне тяжелой анемии. Проводилась интенсивная терапия в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, на фоне которой достигнута выраженная положительная динамика. По ЭхоКГ в динамике отмечалось исчезновение зон нарушения локальной сократимости, увеличение ФВ ЛЖ по Симпсону (с 30% до 42%). При дальнейшем контроле — увеличение ФВ ЛЖ (с 42% до 69%), исчезновение проявлений ХСН. Таким образом, на фоне отмены иматиниба наблюдалось полное обратное развитие проявлений сердечной недостаточности, что свидетельствует об обратимой кардиотоксичности данного препарата.

Заключение. В клинической практике пациент с впервые выявленной СН требует дообследования на предмет выявления обратимых или необратимых причин, потенциально приводящих к СН. У особой группы пациентов с онкологическими заболеваниями, проходящих специализированное лечение, потенциально может развиваться к развитию кардиотоксичность, в том числе и систолическая дисфункция левого желудочка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай, сердечная недостаточность, кардиотоксичность, иматиниб, таргетная терапия, острый инфаркт миокарда

Для цитирования: Алексеев Р.А., Понькина Н.К., Лейгтон А.Р. Пациент с хроническим миелолейкозом и острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности на фоне терапии иматинибом. Кардиотоксичность или острый инфаркт миокарда? // *Клинический случай в онкологии*. 2025. Т. 3, № 3. С. 29–38, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-3-29-38>.

**A PATIENT WITH ACUTE DECOMPENSATION OF CHRONIC HEART FAILURE
AND CHRONIC MYELOID LEUKEMIA DURING IMATINIB THERAPY.
CARDIOTOXICITY OR ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION?**

Roman A. Alekseev, Natalia K. Ponkina, Alexis R. Leygton

Branch Office of «Hadassah Medical Ltd», 46/1, Bolshoi boulevard, Moscow, 121205, Russia

Contacts: *Roman A. Alekseev, romaalexeyev@mail.ru*

Annotation

This article presents a clinical case of acute decompensation of chronic heart failure in a patient with chronic myeloid leukemia (CML) during targeted therapy with a tyrosine kinase inhibitor — imatinib.

The patient was admitted to a multidisciplinary clinic with pronounced clinical signs of heart failure (HF). Upon admission to the hospital, blood tests revealed severe pancytopenia and elevated cardio-specific enzymes. According to echocardiography – a low left ventricular ejection fraction (LVEF), decreased global contractility of the left ventricle, and decreased regional contractility of the left ventricle were noted. The condition was interpreted as a type 2 acute myocardial infarction (AMI) due to severe anemia. Intensive therapy was conducted in the intensive care unit, during which a significant positive dynamic was achieved. Follow-up echocardiography showed disappearance of regional wall motion abnormalities and an increase in LVEF according to Simpson (from 30% to 42%). During subsequent follow-up – further increase in LVEF (from 42% to 69%) and resolution of heart failure symptoms were observed. Given the complete regression of clinical symptoms following imatinib withdrawal, heart failure could have been associated with the cardiotoxicity of this drug.

KEYWORDS: case report; heart failure; cardiotoxicity; imatinib; targeted therapy; acute myocardial infarction

For citation: Alekseev R.A., Ponkina N.K., Leygton A.R. A patient with acute decompensation of chronic heart failure and chronic myeloid leukemia during imatinib therapy. Cardiotoxicity or acute myocardial infarction? // *Clinical case in oncology*. 2025. Vol. 3, No. 3. P. 29–38, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-3-29-38>.

Актуальность

Острая сердечная недостаточность (ОСН) – клинический синдром, характеризующийся быстрым возникновением симптомов, определяющих нарушение систолической и/или диастолической функции сердца (сниженный сердечный выброс (СВ), недостаточная перфузия тканей, повышенное давление в капиллярах легких, застой в тканях) [1].

Прогноз пациентов с острой сердечной недостаточностью или острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) остается неблагоприятным: внутрибольничная летальность составляет 4–6,9%, в течение 1–17,2 мес после выписки – 6,6–17,3% [2].

В клинической практике многопрофильного стационара поступление пациента с ОСН или ОДХСН не является редкостью. Среди госпитализированных больных встречаются те, у которых сердечная недостаточность развилась впервые вследствие заболевания сердца (например, ОИМ), больные, поступившие с декомпенсацией ранее не диагностированной сердечной дисфункции, и пациенты с декомпенсацией, установленной ранее хронической СН (ХСН), которых обычно в структуре госпитализированных большинство [3].

Также причиной развития систолической дисфункции левого желудочка может быть прием противоопухолевой терапии, например антрациклинов (доксорубин и др.), HER2-таргетной терапией (трастузумаб, пертузумаб и др.), ингибиторов сигнального пути сосудистого эндотелиального фактора роста (сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб) и ингибиторов протеасом (карфилзомиб) [4].

Препарат иматиниб, относящийся к группе ингибиторов тирозинкиназы, используемый при лечении онкологических заболеваний, включая хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, гастроинтестинальные стромальные опухоли, также может вызывать тяжелую дисфункцию левого желудочка и СН у отдельных пациентов [5].

В данной статье представлен клинический случай пациента с проявлениями СН, поступившего в многопрофильную клинику, потребовавшего дифференциальной диагностики между острым инфарктом миокарда 2-го типа и кардиотоксичностью вследствие приема препарата иматиниб.

Гематологическая актуальность данного случая также заключается в развитии цитопении на фоне иматиниба, что является серьезным фактором риска осложнений, особенно у пожилых пациентов. Панцитопения у данного пациента потребовала неоднократных гемотрансфузий (10 доз эритроцитов, 2 дозы тромбоцитов), что также подчеркивает важность мониторинга показателей крови и необходимость персонализированного подхода к дозировке иматиниба.

Описание клинического случая

Пациент В., 88 лет, поступил в отделение неотложной и экстренной помощи нашей клиники с основными жалобами: выраженная одышка в покое, отеки голеней, бедер и стоп, общую слабость и бледность кожных покровов, эпизод примеси крови в стуле, снижение количества мочи в течение последних суток.

Из анамнеза известно, что пациент амбулаторно наблюдался у врача-гематолога с диагнозом хронический миелолейкоз (ХМЛ).

Диагностика ХМЛ у пациента началась после выявления значительного лейкоцитоза ($>200 \times 10^9/\text{л}$) и анемии (уровень гемоглобина 90 г/л) в общем анализе крови, врачом-гематологом по месту жительства был назначен препарат иматиниб. Через 2 недели от начала приема препарата у пациента стала нарастать общая слабость, появились и стали усиливаться отеки нижних конечностей, одышка. На 14-й день приема препарата в общем анализе крови у пациента было выявлено снижение содержания гемоглобина до 70 г/л , ввиду чего прием препарата иматиниб приостановлен лечащим гематологом. Коррекция анемии на амбулаторном этапе не проводилась, пациенту была предложена госпитализация в стационар с целью проведения гемотрансфузии, от которой пациент отказался. Рекомендован контроль клинического анализа крови, неотложная госпитализация при ухудшении состояния. Через 5 дней состояние пациента ухудшилось: значительно усилилась одышка, выросли отеки, появилась выраженная общая слабость, примесь крови в стуле (что было связано с сопутствующим обострением хронического комбинированного геморроя), что в конечном итоге привело к обращению в отделение неотложной и экстренной помощи в нашей клиники и госпитализации в стационар.

Из анамнеза известно, что пациент длительно страдал гипертонической болезнью, постоянно принимал гипотензивную терапию (препарат лозартан 50 мг/сут) со средними значениями артериального давления — $140/90 \text{ мм рт.ст.}$. В течение последних 14 дней отмечал стабильно низкие значения АД (менее $100/60 \text{ мм рт.ст.}$), однако продолжал прием гипотензивной терапии. В течение последних двух дней до госпитализации прекратил прием препарата лозартан. Эпизодически, со слов, принимал препарат спиронолактон. Пациенту ранее не устанавливался диагноз ИБС, пациент не переносил инфаркт миокарда в анамнезе, также не было каких-либо признаков ХСН. Получал препарат аллопуринол 300 мг/сут по поводу бессимптомной гиперурикемии. Длительно имел хроническую болезнь почек, в представленных анализах крови содержание креатинина сыворотки повышалось до $250\text{--}300 \text{ г/л}$.

Состояние пациента расценено как тяжелое, ввиду чего он госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ФИЗИКАЛЬНОГО, ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке объективного статуса при поступлении обращали на себя внимание бледный цвет кожных покровов, гипотрофия подкожно-жировой клетчатки, массивные отеки бедер, голеней, стоп, снижение температуры конечностей. При аускультации легких — резкое ослабление дыхания с обеих сторон ниже VI ребра, в верхних и средних отделах с обеих сторон — рассеянные сухие свистящие хрипы. АД $80/40 \text{ мм рт.ст.}$, SpO_2 92% при дыхании атмосферным воздухом. Пульс и ЧСС 90 уд/мин . Снижение количества мочи в течение дня до олигоанурии.

В клиническом анализе крови обращали на себя внимание тяжелая анемия (гемоглобин 30 г/л), тяжелая тромбоцитопения (тромбоциты $24 \times 10^9 \text{ кл/л}$), лейкоцитоз (лейкоциты $45,26 \times 10^9 \text{ кл/л}$), увеличение количества бластных форм (бласты (абс.) $0,23 \times 10^9 \text{ кл/л}$, метамиелоциты (абс.) $1,90 \times 10^9 \text{ кл/л}$, миелоциты (абс.) $1,04 \times 10^9 \text{ кл/л}$). В коагулограмме отмечалось повышение д-димера (2184 нг/мл), снижение фибриногена ($1,6 \text{ г/л}$), увеличение протромбинового времени ($13,7 \text{ сек}$). В общем анализе мочи: увеличение количества бактерий ($114,8 \times 10^3 \text{ кл/л}$), эритроцитов ($5914,90 \text{ кл/мкл}$), лейкоцитов ($356,80 \text{ кл/мкл}$), белка ($0,59 \text{ г/л}$), гиалиновых цилиндров ($1,73 \text{ ед/мкл}$). В биохимическом анализе крови: снижение альбумина ($32,10 \text{ г/л}$), повышение мочевины ($24,30 \text{ ммоль/л}$), креатинина (233 мкмоль/л).

По данным ЭКГ (рис. 1) при поступлении обращала на себя внимание распространенная горизонтальная депрессия сегмента ST в отведениях $V_2\text{--}V_6$, взят анализ крови на высокочувствительный тропонин I ($3116,7 \text{ пг/мл}$), в динамике через 4 часа ($4552,5 \text{ пг/мл}$). Анализ крови на натрийуретический пептид 7934 пг/мл .

Выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), по данным которой обращали на себя внимание снижение фракции выброса левого желудочка до 30% (по Симпсону), снижение глобальной сократимости левого желудочка, а также снижение локальной сократимости: диффузная гипокинезия левого желудочка, с акинезом верхушечных и переднеперегородочных сегментов, нормальная сократимость базального заднего и базальных боковых сегментов. Полные данные эхокардиографии приведены в таблице.

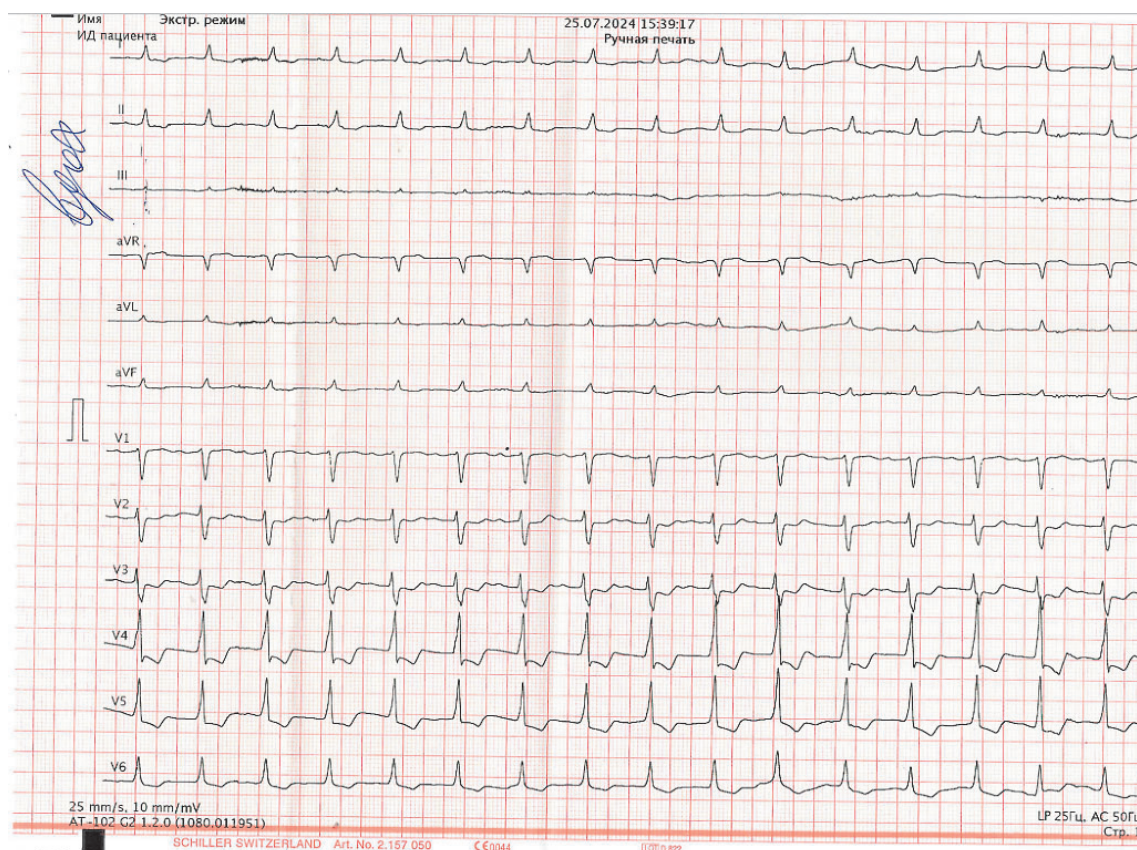


Рис. 1. ЭКГ при поступлении
Fig. 1. ECG on admission

Сравнение результатов эхокардиографии

Таблица

Comparison of echocardiography results

Table

Показатель	ЭхоКГ при поступлении	ЭхоКГ через 5 дней	ЭхоКГ через 1 месяц
Аорта на уровне синусов Вальсальвы, мм	40	40	34
Объем левого предсердия, мл	77	81	76
Межжелудочковая перегородка в диастолу, мм	12	11	11
Задняя стенка левого желудочка в диастолу, мм	10	10	11
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм	53	34	48
Конечно-систолический размер левого желудочка, мм	24	24	26
Фракция выброса левого желудочка (по Симпсону), %	30	45	67
Конечно-диастолический объем левого желудочка, мм	127	122	74
Конечно-систолический объем левого желудочка, мл	92	66	23
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	35	27	22
Нарушение локальной сократимости левого желудочка	Акинез верхушечных и передне-перегородочных сегментов левого желудочка	Не определяются	Не определяются
Диффузный гипокинез	Да	Да	Нет

УЗИ органов брюшной полости: эхо-признаки диффузных изменений паренхимы печени по типу жирового гепатоза, умеренная гепатомегалия, спленомегалия.

По данным КТ органов грудной клетки: КТ-картина двустороннего плеврального выпота с затеком по междолевой плевре спра-

ва, субтотальный ателектаз нижней доли правого легкого.

С учетом снижения уровня гемоглобина, отмеченного пациентом появления крови в стуле до госпитализации проведена ЭГДС: эндоскопические признаки поверхностного очагового гастрита с очаговой атрофией, еди-

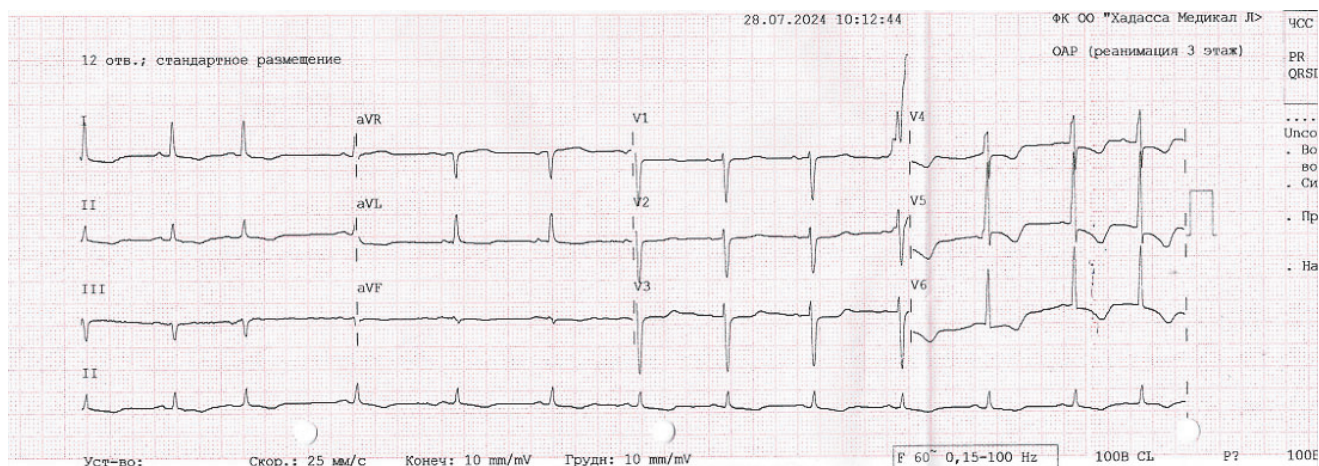


Рис. 2. ЭКГ в динамике через 5 дней
Fig. 2. Dynamic ECG after 5 days

нические эрозии в антральном отделе без признаков состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения. Проведена видеокколоноскопия: единичное эпителиальное образование ободочной кишки тип IIa (по Парижской классификации), дивертикулез ободочной кишки без признаков воспаления. Признаки хронического комбинированного геморроя. Пациент осмотрен колопроктологом — показаний к оперативному лечению геморроя нет, назначена консервативная терапия.

Холтеровское мониторирование сердечного ритма: в течение всего периода наблюдения регистрировался синусовый, правильный ритм. Значимых эпизодов нарушений ритма сердца и проводимости не зарегистрировано.

Проведен консилиум врачей с участием кардиолога, гематолога, анестезиолога-реаниматолога. С учетом тяжести состояния, наличия тяжелой анемии и тромбоцитопении, динамики тропонина I и данных ЭхоКГ состояние пациента расценено как острый инфаркт миокарда 2-го типа на фоне тяжелой анемии (связанный с несоответствием потребности и доставки кислорода к миокарду). Проведение коронарографии с определением показаний к реваскуляризации было сопряжено со значительными рисками кровотечения (CRUSADE 73 балла), ввиду чего принято решение отложить проведение до стабилизации состояния, уровня тромбоцитов и гемоглобина.

ЛЕЧЕНИЕ

С учетом тяжелой анемии пациенту проводилась трансфузия донорской эритроцитарной взвеси — суммарно за время госпитализации 10 доз (3400 мл), а также трансфузия 2 доз концентрата тромбоцитов. Кроме того, проводилась интенсивная диуретическая терапия смен-

ными курсами, инфузионная терапия, гастропротекторная терапия, кардиотропная терапия. Врачом-гематологом проведена пункция костного мозга для определения дальнейшей тактики ведения по основному заболеванию, получен результат. После стабилизации состояния пациент переведен в палатное отделение.

Динамика состояния

На фоне проводимого лечения состояние с положительной динамикой: клинически — в виде значительного уменьшения одышки, отеков, лабораторно — в виде достижения целевых показателей гемоглобина, тромбоцитов, снижения натрийуретического пептида, инструментально в виде снижения количества жидкости в плевральных полостях. По данным ЭхоКГ в динамике через 5 дней отмечается исчезновение зон локальной сократимости, увеличение ФВ ЛЖ по Симпсону (с 30% до 42%), уменьшение СДЛА (таблица). По данным ЭКГ — уменьшение глубины депрессии сегмента *ST* в грудных отведениях (рис. 2).

После расширения двигательной активности пациент был выписан из стационара для дальнейшего наблюдения на подобранной дозе кардиотропной и таблетированной диуретической терапии.

Исход и результаты последующего наблюдения

Пациент продолжил амбулаторное наблюдение в клинике врачом-кардиологом и врачом-гематологом. По окончательной стабилизации гемоглобина и тромбоцитов пациенту возобновлена терапия иматинибом в редуцированной дозе 200 мг/сут. При контрольном УЗИ плевральных полостей через 2 недели свободной жидкости не определяется. При

контрольной эхокардиографии через 3 недели после выписки отмечается увеличение ФВ ЛЖ по Симпсону (с 42% до 69%), исчезновение нарушения глобальной сократимости (табл. 1). На ЭКГ — восстановление положительных зубцов T в отведениях V_2 – V_4 (рис. 3).

состояние пациента а также современные критерии классификации хронического миелолейкоза (ХМЛ), данный случай можно отнести к фазе акселерации по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2016) и Европейской лейкемийной сети (ELN, 2020),

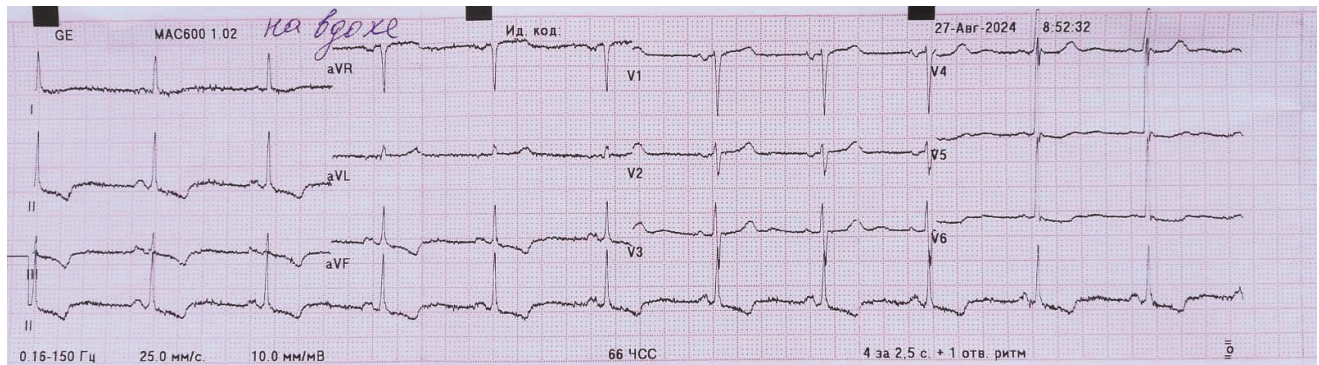


Рис. 3. ЭКГ в динамике через 3 недели
Fig. 3. Dynamic ECG after 3 weeks

Через 2 месяца клинически у пациента отмечена полная активизация, полное исчезновение одышки при привычной физической активности, дозы диуретических препаратов снижались постепенно вплоть до полной отмены, лабораторно отмечены нормализация уровня тропонина, значительное снижение натрийуретического пептида. Остается рекомендованным проведение коронарографии с диагностической целью в плановом порядке. Пациент продолжил получать препарат иматиниб в редуцированной дозе (200 мг/сут) в течение 2 недель. Клинические и лабораторные признаки сердечной недостаточности не рецидивировали.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ХМЛ является миелопролиферативным заболеванием, характеризующимся наличием филадельфийской хромосомы $t(9;22)$ и образованием гибридного онкогена BCR-ABL. Эта мутация приводит к неконтролируемой пролиферации миелоидных клеток за счет постоянной активации тирозинкиназного сигнального пути. Диагноз у нашего пациента подтвержден молекулярным исследованием, выявившим BCR-ABL транслокацию, а также выраженным гиперлейкоцитозом ($>400 \times 10^9/\text{л}$), что является характерным для ХМЛ.

Также в связи с исходно экстремально высоким количеством лейкоцитов ($>200 \times 10^9/\text{л}$) у больного присутствовал риск развития лейкостаза, что могло привести к различным микроциркуляторным нарушениям. Опираясь на данные лабораторных показателей, клиническое

так как количество бластов в крови составило $0,23 \times 10^9/\text{л}$ (более 10%), а также отмечены выраженная анемия (гемоглобин 30 г/л), тромбоцитопения ($24 \times 10^9/\text{л}$), спленомегалия и прогрессирующая симптоматика. По шкале Sokal Score, которая учитывает возраст, уровень тромбоцитов, спленомегалию и процент бластов, пациент относится к высокому риску (предполагаемая 5-летняя выживаемость менее 50%) из-за возраста (88 лет), массивного лейкоцитоза и анемии. По EUTOS Long-Term Survival (ELTS) Score, предназначенному для оценки долгосрочного ответа на терапию иматинибом, пациент также попадает в категорию высокого риска из-за выраженной цитопении, что ухудшает прогноз и снижает вероятность достижения глубокого молекулярного ответа. С учетом данных EUTOS и Hasford Score прогноз пациента остается неблагоприятным, поскольку наличие тяжелых гематологических осложнений, включая панцитопению и повышенный риск кровотечений, значительно увеличивает вероятность прогрессирования ХМЛ в бластный криз. С целью контроля заболевания была назначена таргетная терапия ингибитором тирозинкиназы (ИТК) первого поколения — иматинибом в дозе 400 мг в сутки. Этот препарат является стандартом лечения пациентов с ХМЛ в хронической фазе, особенно у пожилых пациентов, поскольку он эффективен в подавлении клональной пролиферации лейкозных клеток, ингибируя тирозинкиназный путь BCR-ABL [6].

Иматиниб относится к группе низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы: он

селективно ингибирует фермент Vcr-Abl-тирозинкиназу, подавляя пролиферацию и вызывая апоптоз Vcr-Abl-позитивных клеточных линий, а также ингибирует рецепторы тирозинкиназы тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и фактора стволовых клеток (SCF), c-kit (Kit, CD117). Как правило, лечение иматинибом переносится хорошо. Благодаря использованию иматиниба 10-летняя выживаемость при хроническом миелоидном лейкозе достигла 83,3% [6].

В качестве наиболее частых побочных эффектов иматиниба описаны отеки, тошнота, рвота, скелетно-мышечные боли, боли в животе, диарея, панцитопения, геморрагический синдром, а также кожная сыпь [7].

Кардиотоксическое действие ингибиторов тирозинкиназы (иматиниба) встречается относительно редко и может проявляться с различной степенью интенсивности, варьируя от бессимптомных проявлений до появления значимой систолической дисфункции и острого коронарного синдрома [5].

Механизмы возникновения токсической кардиомиопатии на фоне приема иматиниба сложны и многофакторны, включая влияние данного препарата на биоэнергетику клеток миокарда и внутриклеточные пути кальция, генерацию активных форм кислорода, нейrogормональный стресс, а также индукцию апоптоза [5].

Может ли наличие систолической дисфункции у данного пациента быть связано с обратимой кардиотоксичностью препарата иматиниб?

Механизм кардиотоксичности иматиниба был детально изучен в фундаментальном исследовании Kerkelä и соавт. Показано, что иматиниб, ингибируя киназу c-Abl в кардиомиоцитах, нарушает ее про-выживающую сигнальную функцию, что приводит к тяжелой митохондриальной дисфункции, вакуолизации цитоплазмы и запуску апоптоза [5]. Важно, что эти изменения являются обратимыми после отмены препарата, что морфологически объясняет быструю положительную динамику в нашем случае — исчезновение зон гипоксии и акинеза и полное восстановление ФВ ЛЖ.

В литературе также существуют описания клинических случаев пациентов, у которых применение иматиниба привело к кардиотоксическим эффектам с развитием сердечной недостаточности, в том числе вплоть до смертельного исхода в результате кардиогенного шока [8, 9]. Ghias и соавт. описали клиниче-

ский случай пациента, у которого симптомы стремительно прогрессирующей сердечной недостаточности развились всего через 2 недели приема иматиниба с последующим регрессом на фоне отмены препарата [10]. Обращает на себя внимание и случай, описанный Li и соавт., где у пациента без исходной кардиальной патологии в течение нескольких недель после начала приема иматиниба развилась тяжелая бивентрикулярная сердечная недостаточность со значительным снижением фракции выброса левого желудочка [9].

Другой клинический случай пациента 88 лет, принимающего иматиниб в дозе 400 мг/сутки и имеющего отягощенный кардиальный анамнез (постоянная форма фибрилляции предсердий в нормосистолии, сахарный диабет 2-го типа) показал развитие декомпенсированной сердечной недостаточности на 4-й день терапии иматинибом с последующим восстановлением функции сердца через 2 недели после отмены иматиниба [11].

Следует также отметить, что существуют различные полиморфизмы гена *ABCB1* (P-gp, MDR1), например полиморфизм *rs1045642* (C3435T) приводит к снижению экспрессии белка-экспортера, что увеличивает внутриклеточное накопление препарата и повышает риск токсичности [12]. Различные полиморфизмы генов *CYP3A4* и *CYP2C8* могут приводить к замедленному клиренсу препарата, то есть повышать экспозицию лекарственного препарата и увеличивать вероятность его кардиотоксичности [13].

Нельзя не упомянуть, что развитие отечно-го синдрома у пациентов, принимающих иматиниб, может возникать и по иному механизму, за счет ингибирования PDGFR и VEGF-рецепторов, и как следствие нарушения целостности сосудистой стенки и накопление интерстициальной жидкости [13].

У нашего пациента исходно, с учетом повышения высокочувствительного тропонина I (ВЧТ), появления зон нарушения локальной сократимости сердца по ЭхоКГ, наличия тяжелой анемии мы заподозрили ОДХСН на фоне острого инфаркта миокарда 2-го типа. Инвазивная КАГ с целью исключения обструктивного поражения коронарных артерий не проводилась ввиду высокого риска кровотечения и тяжелого нарушения функции почек. Несмотря на то, что проведение данной инвазивной манипуляции может помочь в стратификации риска пациентов с ИМ 2-го типа, а также выявлении сопутствующей

обструктивной ИБС, по результатам многих исследований, реваскуляризация миокарда у таких пациентов не приносит клинической пользы [14]. Более того, проведение коронарографии с возможной реваскуляризацией всегда требует адекватной оценки риска кровотечений, который у данного пациента был очень высоким [15]. С учетом того, что при последующем наблюдении за пациентом было отмечено полное восстановление систолической функции сердца, исчезновение зон нарушения сократимости, отсутствовала клиническая картина типичной, атипичной стенокардии, а также ее эквивалентов, исчезли и не появлялись новые изменения на ЭКГ — проведение инвазивной коронарографии было отложено. Наиболее вероятно, мы имели дело с наличием комбинированной токсичности иматиниба у возрастного пациента: гематологической токсичности (тяжелая анемия, тромбоцитопения), а также обратимой кардиотоксичности (обратимая систолическая дисфункция миокарда ЛЖ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее клиническое наблюдение демонстрирует, что развитие острой сердечной недостаточности у онкологического пациента требует проведения расширенной дифференциальной диагностики, в которую, наряду с ишемией миокарда, необходимо включать лекарственную кардиотоксичность.

На основании анализа данного случая можно сформулировать следующие практические рекомендации для врачей-специалистов, занимающихся ведением таких пациентов.

— Перед началом терапии иматинибом у пациентов пожилого возраста проводить базовое эхокардиографическое исследование и определять уровень натрийуретических пептидов для оценки исходной функции сердца.

— После назначения препарата необходим тщательный мониторинг показателей клинического анализа крови для своевременного выявления и коррекции миелосупрессии, которая является значимым фактором риска кардиальных осложнений.

— Крайне важно информировать пациентов и их родственников о потенциальных побочных эффектах, включая симптомы сердечной недостаточности.

— При ведении пациента с впервые выявленной систолической дисфункцией левого желудочка в сбор лекарственного анамнеза необходимо целенаправленно включать вопросы о приеме противоопухолевых препаратов, в частности тирозинкиназных ингибиторов.

Ключевым диагностическим критерием, позволяющим дифференцировать кардиотоксичность от ишемического повреждения, является быстрое и полное восстановление функции миокарда после отмены потенциально кардиотоксичного препарата. При развитии симптомов СН на фоне приема иматиниба первоочередной мерой служит его временная отмена с последующим проведением мультидисциплинарного консилиума (онколог/гематолог, кардиолог) для определения дальнейшей тактики. После стабилизации состояния при отсутствии альтернативных вариантов лечения возможно рассмотреть возобновление терапии иматинибом в редуцированной дозе под строгим контролем гематологических и кардиологических параметров.

Таким образом, междисциплинарный подход и настороженность в отношении кардиотоксичности являются залогом успешного и безопасного применения таргетной терапии. Достижение баланса между онкологической эффективностью и кардиологической безопасностью составляет основу ведения коморбидных пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жиров И.В., Насонова С.Н., Халилова У.А. и др. Острая сердечная недостаточность: классификация, диагностика, общие подходы к лечению // *Consilium Medicum*. 2021. Т. 23, № 10. С. 750–755. [Zhirov I.V., Nasonova S.N., Khalilova U.A. et al. Acute heart failure: classification, diagnosis, general approaches to treatment. *Consilium Medicum*, 2021, Vol. 23, No. 10, pp. 750–755 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2021.10.200980.
2. Crespo-Leiro M.G., Anker S.D., Maggioni A.P. et al. Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions // *Eur. J. Heart Fail.* 2017. Vol. 19, No. 3. P. 438. doi: 10.1002/ejhf.566.
3. Маянская С.Д. Новые перспективы фармакологического лечения острой декомпенсированной сердечной недостаточности. Опыт применения серелаксина. Клинический случай // *Медицинский совет*. 2017. № 7. С. 69–74. [Mayanskaya S.D. New prospects in pharmacological treatment of acute decompensated heart failure. Experience

- with serelaxin. A clinical case. *Medical Council*, 2017, Vol. 7, pp. 69–74 (In Russ.]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-7-69-74>.
4. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez M.D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in *Eur. Heart J.* 2016 Dec 24] // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, No. 36. P. 2768–2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>.
 5. Kerkelä R., Grazette L., Yacobi R. et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12, No. 8. P. 908–916. doi: 10.1038/nm1446 Epub 2006 Jul 23. PMID: 16862153.
 6. Hochhaus A., Larson R.A., Guilhot F. et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376, No. 10. P. 917–927. doi: 10.1056/NEJMoa1609324 PMID: 28273028; PMCID: PMC5901965.
 7. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. (дата обращения: 02.09.2025).
 8. Samanci N.S., Guliyev M., Degerli E., Celik E., Turna Z.H. A rare case of cardiac toxicity in a patient with imatinib treatment: Case report // *J. Cancer Res. Ther.* 2022. Apr-Jun; Vol. 18, No. 3. P. 792–794. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_188_19 PMID: 35900559.
 9. Li Z., Qu W., He X. et al. A Case Report of Imatinib-induced Acute Heart Failure and Literature Review // *J. Coll Physicians Surg. Pak.* 2022. Vol. 32, No. 1. P. 114–116. doi: 10.29271/jcsp.2022.01.114 PMID: 34983162.
 10. Ghias A.A.P., Bhayani S., Gemmel D.J., Garg S.K. Rapidly progressive dyspnea in gastrointestinal stromal tumor (GIST) with imatinib cardiac toxicity // *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2018. Vol. 8, No. 2. P. 87–91. doi: 10.1080/20009666.2018.1454787 PMID: 29686796; PMCID: PMC5906758.
 11. Ran H.H., Zhang R., Lu X.C. et al. Imatinib-induced decompensated heart failure in an elderly patient with chronic myeloid leukemia: case report and literature review // *J. Geriatr. Cardiol.* 2012. Vol. 9, No. 4. P. 411–414. doi: 10.3724/SP.J.1263.2012.05251. PMID: 23341847; PMCID: PMC3545260.
 12. Kim D.H., Sriharsha L., Xu W. et al. Clinical relevance of a pharmacogenetic approach using multiple candidate genes to predict response and resistance to imatinib therapy in chronic myeloid leukemia // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15, No. 14. P. 4750–4758. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0145.
 13. O'Brien S.G., Meinhardt P., Bond E. et al. Impact of CYP3A4 and CYP2C8 polymorphisms on imatinib pharmacokinetics and response in patients with chronic myeloid leukemia // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 103, No. 5. P. 927–934. doi: 10.1002/cpt.805.
 14. Korzukhin A.Yu., Yuldoshev J.R., Troshina A.A. et al. Type 2 myocardial infarction: diagnostic and therapeutic difficulties in modern cardiology // *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023. Vol. 12, No. 3. P. 84–97. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-84-97.
 15. White H.D. Adding Insult to Injury: Are There Treatments for Myocardial Injury and Type 2 Myocardial Infarction? // *J. Am. Heart Assoc.* 2021. Vol. 10, No. 1. P. e019796. doi: 10.1161/JAHA.120.019796.

Вклад авторов

Р. А. Алексеев: сбор и обработка материалов, связанных с ведением пациента, поиск научных статей, обработка научной информации, редактирование текста статьи, форматирование текста статьи.

Н. К. Понькина: поиск и обработка научной информации, редактирование текста статьи.

А. Р. Лейгтон: помощь в обработке материалов, редактировании статьи, переводе на английский язык.

Authors' contributions

R. A. Alekseev: collection and processing of materials related to patient management, search for scientific articles, processing of scientific information, editing of article text, formatting of article text.

N. K. Ponkina: Search and processing of scientific information, editing of the article text.

A. R. Leyghton: Assistance in processing materials, editing articles, translation into English.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р. А. Алексеев / R. A. Alekseev

<https://orcid.org/0009-0009-2549-9438>

Н. К. Понькина / N. K. Ponkina

<https://orcid.org/0009-0003-6053-2295>

А. Р. Лейгтон / A. R. Leyghton

<https://orcid.org/0009-0008-2102-100X>

Благодарности

Авторы выражают благодарность директору отдела клинических исследований клиники, врачу-онкологу, к.м.н. И.А. Утяшеву за важные замечания и советы при исследовании данной статьи, а также мультидисциплинарной команде филиала компании с ограниченной ответственностью Хадасса Медикал ЛТД за помощь в лечении данного пациента.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interests: the authors declare that they have no competing interests.

Информация о спонсорстве: финансирование данной статьи не производилось.

Sponsorship information: this article has no funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациент дал письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed voluntary consent to the publication of medical data within the framework of this article.

Статья поступила/Received to the editor: 03.09.2025

Прошла рецензирование/Was reviewed: 15.10.2025

Принята в печать/Accepted for publication: 25.10.2025