

Хроническая сердечная недостаточность и риск онкологических заболеваний: существует ли взаимосвязь?

Г.Е. Гендлин, Е.Е. Рязанцева

Как онкологические заболевания, так и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сопряжены с высоким уровнем заболеваемости, смертности и огромными затратами, поэтому имеют важное значение для здравоохранения в целом. Многие клинические проявления этих состояний схожи, что нередко приводит к диагностическим ошибкам. Кроме того, коморбидность ХСН и онкологических заболеваний ставит перед исследователями еще один немаловажный вопрос: существует ли причинно-следственная связь этих заболеваний? В недавно опубликованном исследовании T. Hasin et al. было выявлено, что у пациентов с ХСН риск развития онкологических заболеваний на 68% выше, чем у лиц без недостаточности кровообращения. Возможные причины полученных результатов включают: более частое и тщательное обследование пациентов с ХСН, общность факторов риска, канцерогенное действие кардиотропных препаратов, влияние хронического воспаления как одного из основных звеньев патогенеза ХСН. На сегодняшний день нет убедительных данных о том, что взаимосвязь между ХСН и онкологическими заболеваниями действительно существует. Очевидно, однако, что эта тема требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, онкологические заболевания, дифференциальный диагноз.

В последние годы общее старение популяции привело к возрастанию распространенности как хронической сердечной недостаточности (ХСН), так и онкологических заболеваний. Оба этих состояния сопряжены с высоким уровнем заболеваемости, смертности и огромными затратами, поэтому имеют важное значение для здравоохранения в целом. При этом, если развитие ХСН у онкологических больных, получающих химиотерапию, активно изучается, то данных о риске развития рака у пациентов с сердечной недостаточностью крайне мало.

Сочетание ХСН и онкологических заболеваний вызывает интерес также потому, что многие клинические проявления этих состояний схожи и это зачастую приводит к диагностическим ошибкам и неверным трактовкам симптомов и синдромов, выявляемых у пациентов.

Такой распространенный при ХСН симптом, как отеки, нередко наблюдается у больных со злокачественными новообразованиями. Наиболее часто отеки сопровождают прогрессирование рака легких, яичника, шейки матки, кишечника, желудка и поджелудочной железы. Кроме того, при раке легкого, локализованном в верхушке, может развиваться синдром Панкоста, возникающий вследствие сдавления верхней полой вены и характеризующийся следующим симптомокомплексом: отек лица и шеи, цианоз лица, расширение подкожных вен шеи и головы [1].

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва.

Геннадий Ефимович Гендлин – профессор.

Екатерина Евгеньевна Рязанцева – ординатор.

Нельзя забывать о возможности появления отеков в рамках паранеопластического синдрома, который чаще всего наблюдается при мелкоклеточном раке легких.

Злокачественное новообразование печени может распространяться на область воротной вены и тем самым затруднять венозный отток от внутренних органов, это нередко приводит к развитию отеков нижних конечностей и компенсаторному расширению венозных коллатералей окологепаточной области, что вызывает сложности в дифференцировании других причин портальной гипертензии.

Одышка у пожилого пациента в первую очередь заставляет предположить наличие у него ХСН, но онкологические заболевания, главным образом рак легких, также нередко проявляются одышкой. Уже на ранних стадиях злокачественного процесса она наблюдается в 10–15% случаев, а по мере его прогрессирования частота одышки достигает 60%. Одышка может быть обусловлена: формированием обтурационного ателектаза легкого, ретроstenотической пневмонией (т.е. воспалением легочной ткани, возникающим за уровнем обструкции трахеобронхиального дерева), сдавлением легкого экссудатом, лимфогенной диссеминацией опухоли в самом легком, метастатическим поражением лимфоузлов средостения, сдавлением опухолевым узлом верхней полой вены и/или отделов сердца [2].

Такой симптом, как плевральный выпот, нередко вызывает значительные диагностические трудности, особенно при отсутствии указаний на наличие активного или хронического заболевания легких. В таком случае необходим тщательный поиск возможных причин накопления жидкости в плевральной полости, среди которых наиболее частыми являются ХСН (вопреки общепринятому мнению,

даже при одностороннем гидротораксе), а также злокачественные новообразования различной локализации. Анализ плевральной жидкости (экссудат или трансудат) в некоторых случаях помогает определиться с диагнозом, однако так происходит далеко не всегда. Нередко даже повторные плевральные пункции не позволяют с уверенностью судить о генезе плеврального выпота [3].

Цианоз – клинический признак тяжелой ХСН, при которой сниженная сократительная способность сердечной мышцы приводит к замедлению кровотока и недостаточной оксигенации крови, в результате чего возникает гипоксия внутренних органов. При онкологических заболеваниях цианоз преимущественно локальный и чаще всего наблюдается при упомянутом выше раке верхушки легкого в рамках синдрома Панкоста [1].

В клинической практике поводом, позволяющим заподозрить онкологический процесс и начать онкопоиск, нередко является анемия. В последние годы большое внимание уделяется анемии как проявлению ХСН. Ее развитие при данном состоянии объясняется гемодилюцией в результате задержки жидкости, почечной и печеночной недостаточностью вторичного характера, а также пониженной чувствительностью клеток костного мозга к эритропоэтину [4]. Выявлена прямая зависимость между тяжестью ХСН и выраженностью анемии, что отрицательно влияет на прогноз пациента [5]. Активное изучение эритропоэтина в качестве основы лечения анемии у больных с ХСН не принесло ожидаемых результатов. Несмотря на отмеченную клиническую эффективность препарата, которая проявлялась улучшением общего самочувствия, уменьшением одышки, увеличением толерантности к физической нагрузке, благоприятного влияния эритропоэтина на выживаемость и частоту госпитализаций в крупном рандомизированном исследовании RED-HF (Reduction of Events with Darbepoetin Alfa in Heart Failure) обнаружено не было [6, 7]. Таким образом, прямая причинно-следственная связь ХСН и анемии на сегодняшний день остается спорной, и при выявлении снижения уровня гемоглобина у больного с недостаточностью кровообращения в первую очередь следует исключать наличие онкопатологии.

Как указывалось выше, многие клинические проявления онкологических заболеваний и ХСН схожи, и не всегда легко установить, является ли тот или иной симптом следствием недостаточности кровообращения или проявлением необнаруженного неопластического процесса. В результате во многих клинических ситуациях первоначально устанавливается неправильный диагноз. И уже в дальнейшем, после длительных размышлений или иногда даже случайно, врачу удается правильно определить основное заболевание.

Коморбидность ХСН и онкологических заболеваний кроме трудностей диагностики, которые она вызывает у практикующих врачей, ставит перед исследователями не-

маловажный вопрос: существует ли причинно-следственная связь этих заболеваний?

Ответить на этот вопрос попытались T. Hasin et al. В одном из последних выпусков Journal of the American College of Cardiology опубликованы результаты исследования, в котором была предпринята попытка оценить степень сопряженности заболеваемости раком и ХСН [8]. В нем была прослежена судьба 1922 пациентов, у которых в период с 1979 по 2002 г. регистрировались новые случаи онкологических заболеваний (на основании данных реестра Rochester Epidemiology Project (Миннесота)). Пациенты в зависимости от наличия или отсутствия ХСН были разделены на группы, сопоставимые по возрасту, индексу массы тела, курению и сопутствующим заболеваниям. В ходе анализа было установлено, что у пациентов с ХСН риск развития онкологических заболеваний был на 68% выше, чем у лиц без недостаточности кровообращения (отношение рисков (ОР) 1,68; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,13–2,50). Была также выявлена тенденция к увеличению частоты развития онкопроцесса со временем: в 1979–1990 годах риск развития рака составлял 48%, тогда как в 1991–2002 годах уже достигал 86%. В группе ХСН присоединение злокачественного процесса увеличивало риск смерти на 56% (ОР 1,56; 95% ДИ 1,22–1,99).

В начале исследования у 22% пациентов в группе ХСН и у 23% лиц контрольной группы имелось указание на злокачественный процесс в анамнезе. В ходе наблюдения (в среднем 7,7 года) было зарегистрировано 244 новых случая неоплазии. Среди них 48 случаев составляли новообразования желудочно-кишечного тракта, 39 – системы крови, 24 – рак молочной железы, 20 – рак легких, 19 – рак мочевыводящей системы, 7 – женских половых органов, 7 – кожи и 34 – других локализаций [9].

Таким образом, полученные данные позволяют предполагать, что ХСН сопряжена с более высоким риском развития онкологических заболеваний, чем в общей популяции. Открытым остается вопрос, с чем может быть связана выявленная закономерность.

Авторы в обсуждении результатов исследования приводят несколько возможных объяснений. Прежде всего важно принять во внимание, что более высокий риск развития рака у больных с ХСН не означает, что ХСН каким-то образом сама может способствовать возникновению неоплазии.

В большинстве исследований по эпидемиологии онкологических заболеваний основной акцент делается на ошибках диагностики, связанных с недостаточным скринингом и невыявлением рака на ранних, бессимптомных стадиях [10]. К сожалению, в обсуждаемом исследовании данные по частоте и тщательности медицинского осмотра как в группе ХСН, так и в контрольной группе были недоступны. Однако на основании того факта, что в целом у больных с ХСН имеется больше сопутствующих заболева-

ний и их общее самочувствие очевидно хуже, чем у лиц без ХСН, закономерно предположить, что в этой группе медицинские осмотры и дополнительные исследования проводились чаще, чем в контрольной группе. Это могло стать причиной более частого и более раннего выявления злокачественных новообразований.

Более того, многие факторы риска развития онкологических заболеваний и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ХСН, одинаковы, как, например, курение. Несмотря на то что в представленном исследовании было показано, что курение само по себе не увеличивает риск развития рака, не была проведена отдельная оценка стажа курения и количества выкуриваемых сигарет, а также многих других факторов. Например, у пациентов с ХСН имеется больше кардиальных и некардиальных сопутствующих заболеваний, что обуславливает необходимость более частого проведения рентгенологических обследований, в результате чего повышенная доза излучения может способствовать развитию онкологического процесса [11].

Важно отметить, что в исследовании T. Hasin et al. совершенно не принимались во внимание препараты, которые назначались больным по поводу ХСН и других сердечно-сосудистых заболеваний. Однако существуют исследования, в которых показано возможное наличие канцерогенного эффекта у таких широко применяемых групп препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и блокаторы кальциевых каналов (БКК).

В 2010 г. в журнале *Lancet Oncology* был опубликован метаанализ исследований, целью которых было установить влияние приема БРА на развитие онкопатологии [12]. Были проанализированы данные большого пула пациентов и выявлено, что принимавшие БРА больные имели достоверно более высокий риск развития нового онкологического заболевания, чем пациенты в контрольной группе (7,2 и 6,0% соответственно; ОР 1,08; 95% ДИ 1,01–1,15; $p = 0,016$). В том случае, если в анализ включались результаты только тех исследований, в которых онкологический процесс служил предварительной конечной точкой, ОР составило 1,11 (95% ДИ 1,04–1,18; $p = 0,001$). Среди новообразований конкретных органов только вновь возникший рак легкого достоверно чаще наблюдался у больных в группе БРА в сравнении с группой контроля (0,9 и 0,7% соответственно; ОР 1,25; 95% ДИ 1,05–1,49; $p = 0,01$). При этом статистически значимых различий в отношении смертности от злокачественных новообразований выявлено не было.

Спорные результаты этого исследования заставили FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США) выполнить свой собственный метаанализ, который включал 84 461 больного, получавшего БРА, и 71 355 лиц группы контроля. Отношение рисков новых случаев рака на фоне приема БРА и в контрольной

группе составило 1,82 и 1,84 на 100 пациентов-лет соответственно. Таким образом, убедительных доказательств развития онкологических заболеваний при приеме БРА получено не было [13].

Влияние двух других широко применяемых в лечении ХСН групп препаратов – β -блокаторов (ББ) и ИАПФ – на прогрессирование и прогноз рака молочной железы изучали на когорте исследования LACE (Life After Cancer Epidemiology), включавшей женщин с ранней стадией этого онкозаболевания [14]. Среди 1779 женщин в когорте 23% принимали ББ и/или ИАПФ. Прием препаратов был сопряжен с более пожилым возрастом пациенток, периодом постменопаузы, более высоким индексом массы тела, наличием артериальной гипертензии и сахарного диабета. При помощи модели пропорциональных рисков Кокса было выявлено, что прием ИАПФ ассоциирован с увеличением частоты рецидивов рака молочной железы (ОР 1,56; 95% ДИ 1,02–2,39; $p = 0,04$), но не влияет на смертность. При совместном приеме ИАПФ и ББ наблюдалось также увеличение общей смертности (ОР 1,94; 95% ДИ 1,22–3,10; $p = 0,01$).

В отношении развития рака молочной железы совсем недавно были опубликованы данные, касающиеся еще одной группы кардиотропных препаратов – БКК [15]. Было проведено популяционное исследование, включавшее женщин в возрасте 55–74 лет, из которых 880 страдали инвазивным дуктальным раком молочной железы, 1027 – инвазивным лобулярным раком молочной железы и 856 не имели онкологической патологии (группа контроля). Выявлено, что применение БКК в течение 10 лет и более было сопряжено с увеличением риска протокового рака молочной железы (ОР 2,4; 95% ДИ 1,2–4,9; $p = 0,04$). Эта взаимосвязь не зависела от типа используемых БКК (коротко- или длительнодействующие, дигидропиридиновые или недигидропиридиновые). В противоположность этому, применение диуретиков, ББ и БРА на риск развития рака не влияло.

Также в литературе есть указания на возможное увеличение частоты развития рака молочной железы на фоне приема дигоксина и более частое развитие новообразований органов женской репродуктивной системы на фоне приема спиронолактона [16, 17].

Очевидно, что все существующие на сегодняшний день данные, в том числе представленные выше, являются скорее поводом к размышлению, чем доказанным фактом. Перечисленные кардиотропные препараты назначались в связи с наличием того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы, и дизайн исследований не позволяет ответить на вопрос, что приводило к увеличению риска злокачественных новообразований: канцерогенность лекарства или имеющаяся сопутствующая патология. Кроме того, в исследованиях отмечается, что препараты чаще назначались пациентам более старшего возраста, что само по себе

является фактором риска неоплазий. Тем не менее вопрос остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Существует предположение, что более высокая частота развития злокачественных новообразований на фоне ХСН может быть следствием хронического воспаления. Было показано, что ХСН характеризуется гиперактивацией иммунной системы, которая проявляется повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов (в том числе фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1, интерлейкина-6) не только в миокарде левого желудочка, но и в системной циркуляции [18–20].

То, что хроническое воспаление играет в теории канцерогенеза одну из ведущих ролей, известно давно. Впервые эту теорию выдвинул Р. Вирхов в 1863 г. [21]. Накопленные данные эпидемиологических исследований продемонстрировали, что заболевания, характеризующиеся хроническим воспалением, часто сопряжены с более высоким риском злокачественных новообразований [21–23]. В первую очередь анализ взаимосвязи воспалительных процессов и рака позволил установить, что свободные радикалы кислорода и азота, вырабатываемые воспалительными клетками для борьбы с инфекционными агентами, способны вызывать мутации и стимулировать опухолевый рост [24]. В настоящее время известно, что развитию злокачественных новообразований способствуют не только клеточные элементы, но и различные медиаторы воспаления, такие как цитокины, хемокины и ферменты [23]. Реакция организма при этом может быть направлена как на подавление опухолевого прогрессирования, так и на его стимуляцию за счет различных сигнальных механизмов [25].

Таким образом, можно предположить, что хроническое воспаление, которое, по последним данным, является одним из важных звеньев патогенеза ХСН, предрасполагает к накоплению мутаций в клетках организма и канцерогенезу.

В заключение важно еще раз отметить, что на сегодняшний день не получено убедительных данных о том, что взаимосвязь между ХСН и онкологическими заболеваниями

ми действительно существует. Проведенные исследования скорее поднимают ряд новых вопросов, чем позволяют ответить на уже имеющиеся. Очевидно, однако, что эта тема требует дальнейшего изучения. В ближайшие годы практическому здравоохранению предстоит иметь дело с большим количеством пожилых людей, соответственно, распространенность ХСН и онкологических заболеваний закономерно возрастет. А это значит, что проблема дифференциального диагноза и коморбидности этих двух состояний станет еще более актуальной.

Список литературы

1. Foroulis C.N. et al. // J. Thorac. Dis. 2013. V. 5. Suppl. 4. P. S342.
2. Booth S. et al. // Nat. Clin. Pract. Oncol. 2008. V. 5. № 2. P. 90.
3. Лайт Р.У. Болезни плевры / Пер. с англ. М., 1986.
4. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечн. недостатат. 2013. Т. 14. № 7(81). С. 379.
5. Tang Y.D., Katz S.D. // Circulation. 2006. V. 113. № 20. P. 2454.
6. Ghali J.K. et al. // Eur. J. Heart Fail. 2006. V. 5. Suppl. 1. P. 122.
7. Swedberg K. et al.; RED-HF Committees; RED-HF Investigators // N. Engl. J. Med. 2013. V. 368. № 13. P. 1210.
8. Hasin T. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. V. 62. P. 881.
9. Deswal A., Basra S.S. // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. V. 62. № 10. P. 887.
10. Duffy S.W. et al. // Am. J. Epidemiol. 2008. V. 168. № 1. P. 98.
11. Lauer M.S. // N. Engl. J. Med. 2009. V. 361. № 9. P. 841.
12. Sipahi I. et al. // Lancet Oncol. 2010. V. 11. № 7. P. 627.
13. FDA Drug Safety Communication: no increase in risk of cancer with certain blood pressure drugs – Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) // <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257516.htm>
14. Ganz P.A. et al. // Breast Cancer Res. Treat. 2011. V. 129. № 2. P. 549.
15. Li C.I. et al. // JAMA Intern. Med. 2013. V. 173. № 17. P. 1629.
16. Digoxin and breast cancer // Prescrire Int. 2013. V. 22. № 137. P. 98.
17. Biggar R.J. et al. // Cancer Epidemiol. 2013. V. 37. № 6. P. 870.
18. Mann D.L. // Circ. Res. 2002. V. 91. P. 988.
19. Diwan A. et al. // Curr. Mol. Med. 2003. V. 3. № 2. P. 161.
20. Levine B. et al. // N. Engl. J. Med. 1990. V. 223. № 4. P. 236.
21. Balkwill F., Mantovani A. // Lancet. 2001. V. 357. № 9255. P. 539.
22. Philip M. et al. // Semin. Cancer Biol. 2004. V. 14. № 6. P. 433.
23. Coussens L.M., Werb Z. // Nature. 2002. V. 420. P. 860.
24. Okada F. // Redox Rep. 2002. V. 7. P. 357.
25. Yang C.R. et al. // J. Immunol. 2005. V. 174. P. 1647. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал

“Лечебное дело” —

периодическое учебное издание РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб. Подписной индекс 20832.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51