

На правах рукописи

АКИЛДЖОНОВ

Фирдавсджон Рустамджонович

**КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ
НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ.**

(3.1.20 – Кардиология)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им А. Н. Бакулева» Минздрава России

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Доктор медицинских наук,
профессор, член-корр. РАН **Мацкеплишвили Симон Теймуразович**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Полтавская Мария Георгиевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, руководитель научно-практическим центром кардиоонкологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова.

Потиевская Вера Исааковна – доктор медицинских наук, заведующий научной группой кардиоонкологии, заведующий отделением кардиологии и медицинской реабилитации МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «30» июня 2023 года в «15-00» часов на заседании диссертационного совета 21.1.038.01 при ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России по адресу: 121552, Москва, Рублевское шоссе 135.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России и на сайтах ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <http://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан «22» мая 2023 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета 21.1.038.01,
доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В высокоразвитых странах год от года уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний имеет тенденцию к снижению, в то время как позиция смертности от онкологических заболеваний увеличивается наряду с ростом заболеваемости. Прогресс в лечении за последние десятилетия улучшил долгосрочную выживаемость пациентов, но увеличил частоту развития кардиотоксичности, ассоциированной с химиотерапией (КАХ). Частота кардиотоксичности противоопухолевой терапии широко варьирует между препаратами. Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) — это химиотерапия, проводимая перед основным этапом хирургической резекции или радикальной лучевой терапии. Преимущества химиотерапии перед хирургическим вмешательством включают возможность уменьшения объема опухоли, повышения резектабельности и снижения микрометастатического процесса. Показано достоверное увеличение продолжительности безрецидивного периода и благоприятный отдаленный прогноз, у пациентов на фоне НАХТ. Частота сердечной недостаточности (СН) у пациентов, получавших НАХТ, достигает 3,8%, в то время как другие химиотерапевтические препараты, имеют уровень кардиотоксичности между 7-28% для циклофосфида и 2,3-8% для доцетаксела. Однако ретроспективные популяционные исследования демонстрируют гораздо более высокие показатели субклинической дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) в диапазоне от 15,5% до 41,9% [Nicol M. 2019].

Многообразие клинических проявлений кардиотоксичности, длительный период скрытого течения и прогрессирующий характер заболевания подчеркивают необходимость раннего скрининга за

пациентами после химиотерапии. При определении кардиотоксичности химиопрепаратов имеет значение оценка не только клинического состояния больных, но и определение функциональных показателей сердца и биомаркеров. Применение новых методик оценки состояния миокарда ЛЖ с помощью тканевой доплерографии (ТД) позволяет оценить ранние структурно-функциональные изменения миокарда, что является чрезвычайно важным в верификации пациентов с высоким риском кардиотоксичности и ранней профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Представленный алгоритм комплексной оценки сердечно-сосудистой системы (ССС), включающий оценку показателей качества жизни (КЖ), последовательный анализ систолической и диастолической функции (ДФ), показателей деформации (ПД) ЛЖ, левого предсердия (ЛП) и концентрации кардиоспецифических биомаркеров является эффективным инструментом в прогнозировании высокого риска кардиотоксичности у пациенток на фоне проведения курсов НАХТ.

Цель исследования – разработать диагностический подход к оценке функции и структурных характеристик миокарда и определить прогностические критерии развития кардиотоксичности при НАХТ.

Задачи исследования:

1. Изучить изменения клинико-функционального состояния и показателей качества жизни больных до и после НАХТ.
2. Определить изменения систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ до и после НАХТ.
3. Изучить показатели деформационных свойств миокарда до и после НАХТ.
4. Определить уровень NT-proBNP и ST2 до и после НАХТ.

5. Выявить прогностические маркеры кардиотоксичности НАХТ.

Научная новизна. Диссертационная работа является первым отечественным исследованием, посвященным определению и разработке прогностических критериев развития кардиотоксичности при НАХТ. Полученные сведения позволят выявить прогностические критерии, как инструмент раннего скрининга кардиотоксичности у данной категории пациентов. В данном исследовании впервые в мировой литературе была проанализирована толерантность к физической нагрузке (ТФН) по данным нагрузочной пробы на фоне НАХТ. Также подтверждена роль высоких доз НАХТ в развитии кардиотоксичности у пациенток с положительным эпидермальным фактором роста (ЭФР2+) рака молочной железы (РМЖ), при этом выраженные изменения наблюдались уже при промежуточном этапе с дальнейшим прогрессирующим ухудшением. Впервые в отечественной литературе проведен последовательный анализ качества жизни (КЖ), электрокардиографических параметров, показателей систолической и диастолической функции, а также показателей деформации миокарда левого желудочка и левого предсердия, сывороточных уровней кардиальных биомаркеров и их корреляция при проведении курсов НАХТ.

Практическая значимость. На основании проведенного исследования разработан диагностический алгоритм комплексной оценки ССС у пациентов на фоне НАХТ, который должен включать: оценку КЖ, электрокардиографических параметров; оценка стандартных и дополнительных параметров систолической функции, углубленный анализ ДФ как по основным, так и по дополнительным показателям; оценка параметров деформации ЛП и ЛЖ, как ранних маркеров субклинической

кардиотоксичности; оценка сывороточной концентрации кардиальных биомаркеров.

Разработаны и предложены для клинической рутинной практики диагностических параметров, позволяющие прогнозировать кардиотоксичность на фоне проведения курсов высокодозовой НАХТ.

Реализация результатов исследования. Полученные результаты используются в клинической практике клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России. Полученные результаты и практические рекомендации могут быть рекомендованы для передачи в другие кардиологические и онкологические центры и отделения, занимающиеся кардиотоксичностью, ассоциированной с химиотерапией.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XXV Ежегодной Сессии Национального Медицинского Исследовательского Центра Сердечно-Сосудистой Хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2022 г.) и на Ежегодной конференции с международным участием «Современные стандарты и новые направления в лечении рака молочной железы» (Москва, 2022 г.).

Диссертация апробирована на научной конференции клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, 22.06.2022 г.).

Положения, выносимые на защиту. Курсы НАХТ ассоциированы с высоким риском развития кардиотоксичности у пациенток с ЭФР2+ РМЖ. В ходе непрерывного кардиомониторинга мы продемонстрировали ухудшение всех показателей КЖ, согласно опросникам и международным валидированным шкалам. На фоне проведения НАХТ было

продемонстрировано, что у одной трети всех пациенток наблюдается удлинение интервала QTc, нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. На основании наших результатов, курсы НАХТ вызывают изменения систолической и диастолической функции, снижение скоростных показателей стенок и ПД ЛЖ, также наблюдается прогрессирующее снижение ТФН. Наиболее чувствительным и специфичным маркером субклинической дисфункции миокарда ЛЖ является показатели ДФ и ПД ЛЖ. При анализе деформационных свойств ЛП продемонстрировано снижение параметров резервуарной, кондуктивной и контрактильной функции ЛП. При проведении НАХТ наблюдалось увеличение концентрации биомаркеров NT-proBNP и ST2. Степень их увеличения достоверно коррелируют с ухудшением функционального статуса ЛЖ и ЛП.

Текущий алгоритм оценки ССС может стать более широко используемым неинвазивным методом в прогнозировании высокого риска кардиотоксичности на фоне проведения НАХТ.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 печатных работ (4 статьи) в рецензируемых научных журналах, определенных Высшей Аттестационной Комиссией. 5 статей сданы в печать.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 115 страницах машинописного текста, иллюстрационный материал состоит из 14 таблиц и 15 рисунков. Указатель литературы включает 110 источников, из них работ отечественных авторов и иностранных работ – 4 и 106, соответственно.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клиническая характеристика больных. В проспективное наблюдательное исследование включены 72 пациенток с подтвержденным диагнозом РМЖ во время проведения НАХТ, которым проведена

комплексная оценка ССС в «Национальном медицинском исследовательском центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», в качестве непрерывного кардиомониторинга в период с марта 2021 года по февраль 2022 год (таблица 1).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных.

	Абсолютное число	%
Количество больных	72	100
Возраст, лет	47,9 ± 11,9	
T1	15	20,8
T2	33	45,8
T3	13	18,1
T4	11	15,3
M0	70	97,2
M1-2	2	2,8
N0	29	40,3
N1	34	47,2
N2	4	5,5
N3	5	7,0
Нарушение толерантности к глюкозе	1	1,4
Курение	14	19,4
Дислипидемия	8	11,1
Ожирение	6	8,3
Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ	11	15,3
ИКДО, мл/м ²	86,2±17	
ИКСО, мл/м ²	34,2±8,2	
ФВ ЛЖ, %	60,4±3,7	

Примечание – Т – первичная опухоль, N – регионарные лимфатические узлы, M – отдаленные метастазы, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИКСО – индексированный конечно-систолический объем, ИКДО – индексированный конечно-диастолический объем, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Все пациентки получали комбинированную НАХТ в режиме РН-ЕСН: 12 курсов паклитаксела (80 мг/м²) плюс трастузумаб с последующими четырьмя 21-дневными курсами 5-фторурацила (500 мг/м²), эпирубина (75 мг/м²), и циклофосфамид (500 мг/м²) плюс трастузумаб. Курсы химиотерапии проводились 1 раз в 2 недели (рисунок 1).



Рисунок 1. Дизайн исследования.

Критериями исключения из исследования были системные заболевания ССС, такие как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, СН, кардиомиопатии, врожденные или приобретенные пороки сердца. Также к критериям исключения относились клинически значимые нарушения функции печени и почек, первично неоперабельный РМЖ, невозможность выполнения нагрузочной пробы. Всем пациенткам после НАХТ проведено хирургическое лечение, включающее модифицированную радикальную мастэктомию или органосохраняющую операцию плюс биопсию сторожевого лимфатического узла. У всех пациенток достигнута резекция R0.

Клинические методы исследования включали в себя сбор клинико-анамнестических данных и комплексную оценку КЖ согласно опросникам SF-36, EQ-5D-5L и международным валидированным шкалам Карновского и ECOG. Также проводился последовательный анализ электрокардиографических параметров. Параметры систолической функции ЛЖ включали индексированный конечно-систолический (иКСО) и конечно-диастолический объем (иКДО), ФВ ЛЖ по методу Симпсона и

индекс Tei. Сегментарная сократимость миокарда анализировалась с помощью вычисления индекса нарушения сегментарной сократимости (ИНСС). Согласно современным клиническим рекомендациям была оценена ДФ ЛЖ: индексированный объем левого предсердия (ИО ЛП), скорость трикуспидальной регургитации (СТР), ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана по межжелудочковой (eS) и боковой (eL) стенкам ЛЖ по данным ТМД, отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к раннедиастолической скорости движения митрального кольца (E/e'). Также проводился анализ временных параметров ДФ. При анализе ДФ ЛЖ и ЛП проводилась оценка ПД ЛЖ (St) и скорость деформации (SR), позитивный и негативный глобальный Strain ЛП (GSA+ и GSA-), раннедиастолический и поздне-диастолический глобальный Strain Rate (GSRE и GSRL). Была проведена оценка ТФН при проведении тредмил-теста согласно протоколу Брюса. Также проводился анализ сывороточных уровней кардиоспецифических биомаркеров, таких как NT-proBNP и белок ST-2 (метод электрохемолуминесценции ECLIA, Roche Diagnostics, Бельгия). Статистический анализ: осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 и в программе Excel Microsoft. Результаты представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение, медианы. После определения нормальности распределения по Колмогорову-Смирнову, индексам Лиллиефорса и Шапиро-Уилка, статистическая обработка проводилась с использованием критерия Манна-Уитни, Фишера для непараметрических переменных, критерия Стьюдента для параметрических переменных, расчета коэффициента соответствия χ^2 , отношения шансов и относительного риска. Корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмана для непараметрических переменных. Предикторный анализ по множественному регрессионному

анализу. Показатели считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Специфические диагностические алгоритмы особенно важны для стратификации риска, мониторинга и долгосрочного наблюдения за онкологическими больными, получающие химиотерапию. Для улучшения персонализированного подхода к лечению у пациентов, получающих НАХТ было проведена оценка КЖ в период непрерывного кардиомониторинга.

Комплексная оценка качества жизни у пациенток с РМЖ при проведении НАХТ.

Было показано, что во время проведения НАХТ отмечалось значительное снижение физического и эмоционального здоровья больных, а такие симптомы, как утомление, слабость, снижение ТФН и одышка, были выраженными. Отмечено значимое увеличение одышки и снижение толерантности к физической нагрузке после НАХТ. За период наблюдения у пациенток наблюдались признаки раздражительности, нервозности, что, безусловно, сказывалось на изменении психоэмоционального состояния. Значительное ухудшение КЖ больных, получающих НАХТ, наблюдалось по всем анализируемым показателям: резко снижались показатели психического здоровья (ПЗ) и физического здоровья (ФЗ), шкалы Карновского, ECOG и EQ5D-5L, увеличивалась распространенность общей слабости, одышки и снижения ТФН.

При сравнении промежуточного и окончательного этапов с исходным состоянием было выявлено ухудшение по всем показателям КЖ. По ФЗ и ПЗ SF-36 исходно низкие показатели наблюдались у большого количества больных соответственно 80 и 82%, на промежуточном и окончательном этапе практически все 100% больных показали ухудшение состояния по сравнению с исходом ($p=0,0002$ –

0,0001). Доля пациентов с жалобами на слабость, снижением ТФН и одышку также увеличились соответственно в 3,2, 5,1 и 5,6 раз на промежуточном этапе, в 2,5, 4,2 и 5,2 раза после окончания НАХТ. У пациентов с исходно низкими показателями КЖ при сравнении между этапами статистическая достоверность была получена по шкале ECOG, Карновского, EQ-5D-5L и слабости. Шкала Карновского и ECOG показали себя как более объективные маркеры показателей КЖ и соответственно они были приняты для дальнейшего сравнительного анализа. Для определения предикторов снижения КЖ при НАХТ данные группы больных рассматривались отдельно соответственно 1 и 2 группы. Для определения прогностических маркеров ухудшения КЖ был проведен анализ с определением индекса соответствия χ^2 и относительного риска рассматриваемых показателей. Было продемонстрировано, что наиболее значимыми были шкала Карновского и ECOG ($p=0.002$; OR=1.59), далее наличие низкой ТФН ($p=0.01$; OR=1.48), одышки и слабости в порядке убывания ($p=0.03$; OR=1.46 и $p=0.03$; OR=1.4). Таким образом, до начала НАХТ снижение именно данных показателей КЖ оказались неблагоприятными прогностическими маркерами.

По данным мировой литературы, данные комплексной оценки КЖ у пациентов во время НАХТ ограничены. Так в исследовании Gersak B. (2021) проводилась оценка КЖ до проведения химиотерапии и в нескольких последующих визитах с использованием анкет EQ-5D-5L и SF-36. Результатами исследования являлись выявленные сниженные показатели КЖ [Gersak B. с соавт. 2021].

Таким образом, применение НАХТ у больных с РМЖ сопровождалось значительным ухудшением КЖ. Использование различных опросников и шкал, а также субъективных жалоб больных в качестве инструмента для оценки КЖ правомочно, по всем методам оценки отмечается значительное снижение данных показателей.

Предикторами выраженного отрицательного отклонения показателей КЖ при НАХТ являются наличие исходных сниженных показателей ЕСОГ и шкалы Карновского, а также наличие исходного снижения ТФН, наличие слабости и одышки.

Электрокардиографические показатели во время проведения НАХТ.

Химиотерапевтические агенты, воздействуя на ионные каналы, приводят к появлению ранней постпотенциально-триггерной активности с последующим развитием тяжелых желудочковых аритмий. При сравнении различных этапов в нашем исследовании было выявлено: тенденция к увеличению ЧСС — 80 ± 14 , 86 ± 13 ($p=0.08$), 92 ± 10 ($p=0.00001$) соответственно. У 8 женщин (11%) после проведения НАХТ отмечается АВ-блокада 1 степени. Исходно интервал Р-Q у данной категории пациенток — $0,15 \pm 0,03$ сек, во время НАХТ — $0,15 \pm 0,03$ сек ($p=1,0$) и после НАХТ — $0,22 \pm 0,01$ сек ($p=0.00001$). Также отмечается увеличение эктопической активности желудочков после НАХТ на 1,4% по сравнению с исходными показателями ($p=0,3$). В ходе анализа ЭКГ параметров: наблюдалось увеличение интервала QT после промежуточной и заключительной фазы НАХТ по сравнению с исходным уровнем ($0,36 \pm 0,04$, $0,37 \pm 0,04$ ($p=0,13$) против $0,38 \pm 0,04$ ($p=0,003$)); также при анализе скорректированного QTc по формуле Базетта, мы обнаружили статистически значимое удлинение интервала во время промежуточного и заключительного этапа по сравнению с исходными параметрами $0,45 \pm 0,06$ ($p=0,003$), $0,48 \pm 0,05$ ($p=0,00001$) и $0,43 \pm 0,06$ соответственно. Значительное удлинение интервала QTc (>450 мс) произошло у 54 пациенток после НАХТ. В исследовании Liang X. с соавторами (2020) продемонстрировано, что наиболее подвержены риску развития пируэтной тахикардии пациенты

с интервалом $QTc > 500$ мс. Кроме того, Kim P. с соавторами (2021) продемонстрировали, что у 18% пациентов после проведения НАХТ наблюдалось удлинение интервала QTc более чем на 50 мс и данные изменения не коррелируют со снижением сократительной функции миокарда ЛЖ. Таким образом, противоопухолевая терапия повышает проаритмогенность потенциала действия кардиомиоцитов, снижая резерв реполяризации и повышая восприимчивость пациентов к препаратам, стимулирующим полиморфную ЖТ.

Систолическая функция миокарда левого желудочка. В нашем исследовании до проведения курсов НАХТ все пациентки имели сохранную систолическую функцию ЛЖ. ФВ ЛЖ составила $60,4 \pm 3,7\%$, иКДО и иКСО были в норме, индекс Tei составил $0,54 \pm 0,19$. В период НАХТ на этапе промежуточного исследования отмечается увеличение иКСО на 9% ($p=0,02$ по сравнению с исходом), сразу после окончания курса НАХТ наблюдалось дальнейшее прогрессирование иКСО (12% $p=0,006$ по сравнению с исходным значением). На промежуточном этапе ФВ ЛЖ снизилась на 5% ($p=0,00001$) и после окончания НАХТ на 8,3% ($p=0,00001$). Сократимость миокарда, оцененная по ИНСС и усредненной систолической скорости движения ФК митрального клапана, показала, что ИНСС прогрессивно увеличивается с $1,0 \pm 0,3$ до $1,04 \pm 0,1$ на промежуточном этапе ($p=0,28$), до $1,2 \pm 0,2$ после окончания НАХТ ($p=0,00001$). 10% больных на промежуточном этапе и 43% больных после НАХТ имели сегменты ЛЖ с нарушением локальной сократимости. В отличие от выше указанного показатель ТД усредненная систолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана существенно не изменилась ($9,7 \pm 1,9$ см/сек исходно, $9,7 \pm 1,7$ см/сек на промежуточном этапе в период НАХТ и $9,6 \pm 1,7$ см/сек после НАХТ, $p=0,7$).

Cardinale D. с соавторами (2020) продемонстрировали, что ФВ ЛЖ является прогностическим маркером КАХ. Хотя некоторые авторы подвергают сомнению роль ФВ ЛЖ из-за его низкой чувствительности и специфичности, Open O. с соавторами (2021) обнаружили, что сократительная способность миокарда ЛЖ значительно снизилась сразу после завершения курсов химиотерапии, а субклинические изменения миокарда присутствовали у большего числа пациентов.

Диастолическая функция миокарда левого желудочка. Все основные показатели ДФ ЛЖ до проведения НАХТ были в пределах нормы (таблица 2). Во время НАХТ отмечается увеличение ИОЛП и увеличение СТР. Ранне-диастолические скорости также были в пределах нормы на всех этапах исследования, причем септальная скорость существенно не изменялась, тогда как латеральная скорость значительно уменьшилась в период и после НАХТ. Интегральный показатель E/e, коррелирующий с давлением в левом предсердии, увеличился после химиотерапии.

Таблица 2. Показатели диастолической функции исходно, во время и после НАХТ

N =72	Исходно	ПЭ	КЭ	Р _{и-п}	Р _{п-к}	Р _{и-к}
ИОЛП	26,1±8,76	29,2±(8,75)	33,4±(9,22)	0,03	0,00001	0,005
V TP	230,5±(27,2)	237,7±(28,1)	242,4±(38,7)	0,11	0,03	0,4
e' laterale	12,4±3,3	11,4±2,6	10,7±2,1	0,04	0,0003	0,07
e' septale	9,2±2,6	9,2±1,8	9,3±1,8	0,18	0,7	0,28
E/e'	7,6±1,8	7,2±1,8	9,6±1,8	0,18	0,00001	0,00001

Примечание – ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, V TP – скорость трикуспидальной регургитации, e' laterale - ранняя диастолическая скорость движения латеральной части митрального кольца, e' septale - ранняя диастолическая скорость движения септальной части митрального кольца, E/e' – отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и раннего диастолического движения митрального кольца, ПЭ – промежуточный этап, КЭ – конечный этап, и-п – исходный и промежуточный этап, п-к – промежуточный и конечный этап, и-к – исходный и конечный этап.

Кроме этого, были проанализированы и другие параметры ДФ ЛЖ: время замедления (ВЗ), время изоволюмического расслабления (ВИР), продолжительность скорости А (Апр), коэффициент жесткости (КЖ), отношение E/A, скорость обратного кровотока в легочных венах (Ar), отношение S/D и фракцию систолического наполнения (ФСН) и представлена динамика их изменений (рисунок 2). Увеличение IVRT и КЖ после НАХТ было статистически достоверным после химиотерапии по сравнению с исходным состоянием. Также в динамике мы наблюдали замедление времени пика E (DT) во время и после НАХТ. Изменения отношения E/A были отрицательными в пользу преобладания величины скорости позднего наполнения ЛЖ над скоростью раннего наполнения. Данные изменения сопровождались значительным уменьшением фракции систолического наполнения – ФСН, косвенным маркером диастолической дисфункции.

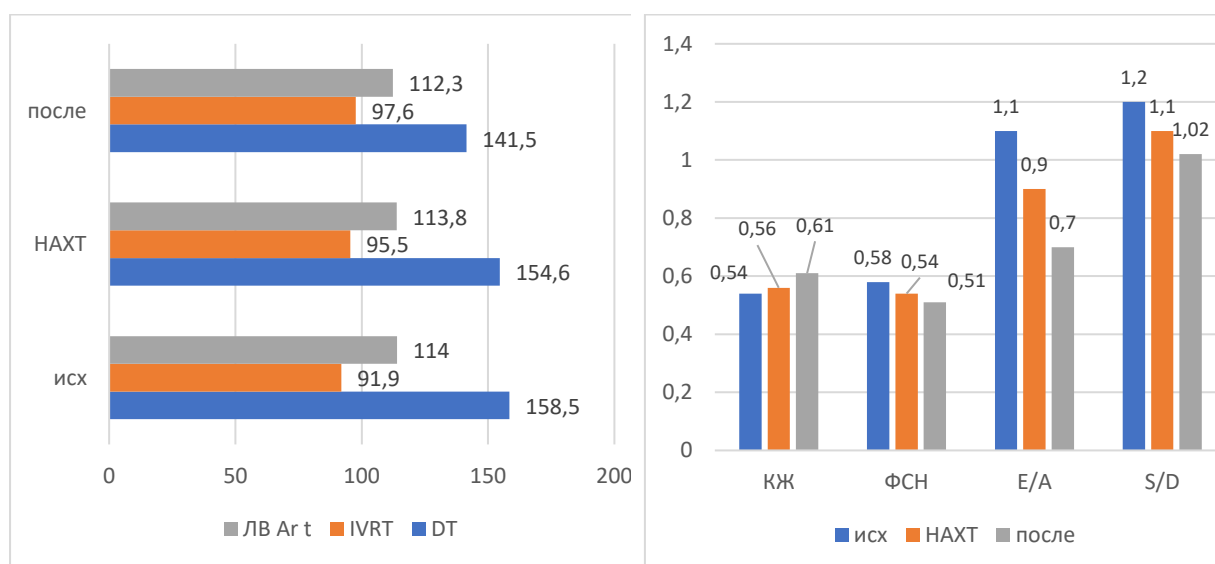


Рисунок 2. Динамика показателей диастолической функции при проведении химиотерапии.

Таким образом, при проведении НАХТ на различных этапах происходит ухудшение диастолической функции по основным и

дополнительным показателям, что является ранним маркером субклинической дисфункции миокарда ЛЖ. В проспективном исследовании с участием 80 пациентов Mincu R. с соавторами (2021) продемонстрировали снижение ранних диастолических скоростей миокарда по данным ТДИ во всех сегментах миокарда ЛЖ, возникающие раньше, чем систолическая дисфункция. В исследовании Hui-Min Hu и Helder Dorez (2020) проанализировано соотношение E и e' для оценки диастолической функции ЛЖ. Результаты показали, что в группе пациенток, получающих НАХТ соотношение E/e' имеет более низкие значения и отмечается их значительное снижение с последующим развитием прогрессирующей СН по сравнению с контрольной группой, что может быть основным маркером для выявления ранней диастолической дисфункции.

Деформация и скорость деформации миокарда ЛЖ. Глобальная ПД ЛЖ выявляет раннюю субклиническую дисфункцию миокарда ЛЖ и может использоваться у пациентов, получающих химиотерапию. Известно, что среди пациенток с РМЖ, получающих антрациклины (например, доксорубицин или эпирубицин) и/или трастузумаб, снижение ПД ЛЖ прямо коррелирует с развитием субклинической дисфункции миокарда ЛЖ и прогнозирует развитие последующего снижения ФВ ЛЖ. В нашем исследовании мы наблюдали статистически значимое снижение продольной деформации и ее скорости уже на промежуточном этапе (во время НАХТ) с дальнейшим снижением по окончании химиотерапии (таблица 3).

Таблица 3. Показатели деформационных свойств ЛЖ исходно, во время и после НАХТ.

N =72	Исходно	ПЭ	КЭ	Ри-п	Рп-к
S mean 3-х	10,1±(1,42)	9,42±(1,28)	9,04±(1,14)	0,003	0,00001

СДМ mean 3- x	0,49±(0,15)	0,45±(0,13)	0,44±(0,12)	0,08	0,04
S mean 4-x	10,5±(1,4)	9,63±(1,2)	9,1±(1,1)	0,0001	0,00001
СДМ mean 4- x	0,54±(0,11)	0,48±(0,13)	0,47±(0,12)	0,0033	0,0004
S mean 2-x	10,3±(1,6)	9,5±(1,3)	9±(1,1)	0,001	0,00001
СДМ mean 2- x	0,49±(0,16)	0,44±(0,13)	0,42±(0,12)	0,04	0,003
S mean общая	10,4±1,3	9,6±1,1	9,1±0,9	0,0001	0,00001
СДМ mean общая	0,5±0,1	0,46±0,1	0,44±0,09	0,01	0,0003

Примечание – S mean – средняя продольная деформация миокарда, СДМ mean – средняя скорость деформации миокарда, ПЭ – промежуточный этап, КЭ – конечный этап, и-п – исходный и промежуточный этап, п-к – промежуточный и конечный этап.

Степень уменьшения деформации составила почти 10% во время НАХТ и 14,4% сразу после окончания лечения. При исследовании деформации в 4-х камерной позиции снижение S было на 8% и 13% соответственно в период и после окончания НАХТ. Прогрессирующее снижение показателей S' max отмечается и в 2-х камерной позиции: на 7,7% и на 12,6%. Скорость деформации (СДМ) в 3-х камерной позиции существенно уменьшилась только после окончания НАХТ (p=0,04). Более выраженные изменения СДМ наблюдались 4-х камерной позиции – на 11% (p=0,003), на 12% (p=0,0004) и в 2-х камерной на 10% (p = 0,04), на 14% (p=0,003).

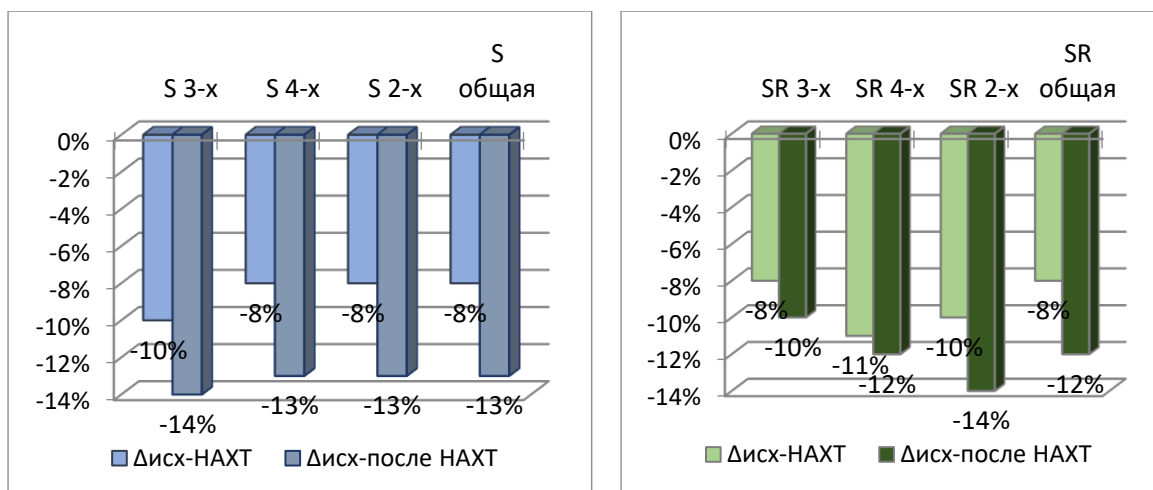


Рисунок 3. Степень снижения деформации миокарда и скорости деформации ЛЖ до и после НАХТ.

Таким образом, ПД миокарда при проведении НАХТ снижается уже на промежуточном этапе с дальнейшим ухудшением к окончанию курса химиотерапии.

Ключевым преимуществом измерения деформации является его способность верифицировать самые ранние изменения в морфофункциональной структуре миокарда. Международные руководства содержат надежные критерии оценки субклинической кардиотоксичности, которые включают в себя большую зависимость от ФВ ЛЖ наряду с ПД ЛЖ. В настоящее время субклиническая кардиотоксичность определяется $>10\%$ снижением ФВ ЛЖ до нижней границы нормы или $>15\%$ относительным снижением по сравнению с исходным ПД ЛЖ.

Деформация миокарда ЛП. При анализе деформационных свойств ЛП по завершению НАХТ в сравнении с исходными значениями наблюдалось значимое ухудшение конduitной и резервуарной функции ЛП. Скорости деформации ЛП снизились уже во время промежуточного этапа с дальнейшим ухудшением по окончании НАХТ (рисунок 4).

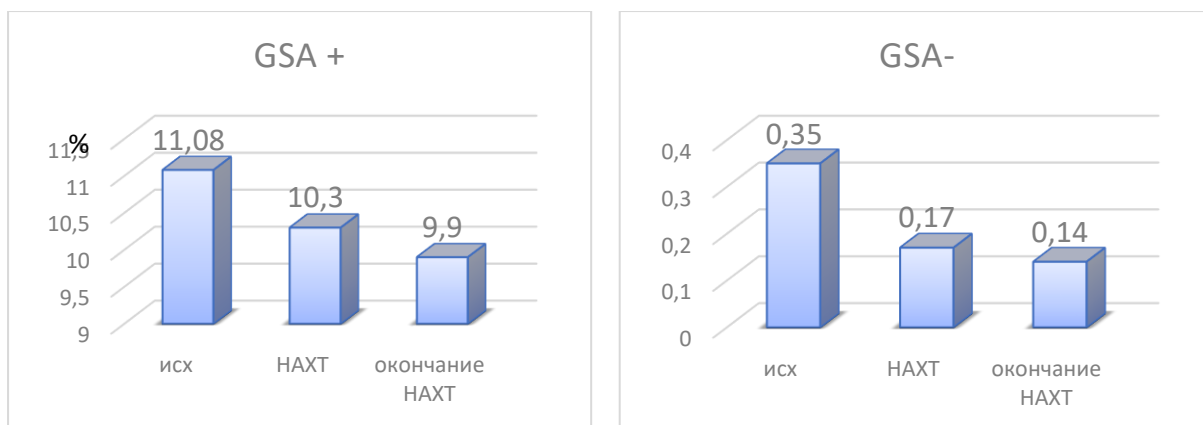


Рисунок 4. Деформация левого предсердия до, во время и после НАХТ.

В ретроспективном исследовании, Timoteo A. с соавторами (2019) во время проведения НАХТ у 20% пациенток ухудшились показатели диастолической функции и увеличился ИО ЛП, с прогрессирующим ухудшением ПД ЛП. Также авторы постулировали, что ухудшение данных показателей являются ранними маркерами кардиотоксичности.

Динамика толерантности к физической нагрузке во время проведения НАХТ.

По данным мировой литературы оценка ТФН на фоне проведения НАХТ не проводилась. При анализе показателей ТФН до и после завершения курсов НАХТ наблюдалось значимое ухудшение метаболического эквивалента (METs) ($7,4 \pm 1,4$ и $5,6 \pm 1,4$ соответственно; $p=0,00001$), также снижение достигнутых ступеней по Брюсу ($2,6 \pm 0,7$ и $1,9 \pm 0,6$ соответственно; $p=0,00001$); достигнутой максимальной ЧСС $150,2 \pm 14,5$ и $143 \pm 16,8$ соответственно; $p=0,006$) и процента достигнутой нагрузки ($88\% \pm 4,5$ и $83\% \pm 4,5$ соответственно; $p=0,00001$).

Нами проведен анализ корреляционной зависимости ТФН и степени изменения ДФ ЛЖ, как одного из ранних маркеров кардиотоксичности НАХТ. Было выявлено: что ТФН прямо пропорционально уменьшалась с ухудшением ДФ ЛЖ по Е/А ($r=0,3$ $p<0,05$).

Динамика лабораторных показателей и маркеры кардиотоксичности во время проведения НАХТ.

Потенциальная привлекательность натрийуретического пептида и ST-2, как маркера кардиотоксичности, заключается в их способности демонстрировать лежащий в основе гемодинамический стресс, возможно, до клинического проявления. D.J. Lenihan и N.I. Bouwer (2016) в своем исследовании продемонстрировали повышение NT-proBNP и уровней ST-2 во время курсов НАХТ.

В нашем исследовании уровень содержания обоих маркеров начинает увеличиваться уже во время проведения НАХТ с последующим увеличением после окончания терапии. Так, NT-proBNP с $74,4 \pm 25$ пг/мл увеличилось до $98,9 \pm 22$ пг/мл на промежуточном этапе ($p=0,00001$) и до $110,7 \pm 21$ пг/мл на конечном этапе ($p=0,00001$). ST-2 увеличилось с $25 \pm 4,5$ нг/мл до 29 ± 3 нг/мл ($p=0,00001$) и 31 ± 3 нг/мл ($p=0,00001$). У части пациентов (24%) на конечном этапе обследования уровень NT-proBNP имел патологические значения и превышал 124 пг/мл. С приростом уровня NT-proBNP наблюдается ухудшение ФВ ЛЖ ($r = -0,34$, $p < 0,05$). Ухудшение NT-proBNP более 10% имеет прогностическое значение выраженной кардиотоксичности НАХТ с $\chi^2=7,17$ $p=0,008$. Степень изменения другого маркера ST-2 имела достоверные корреляционные связи со степенью изменения КСО, объема ЛП, общей продольной деформации и скорости деформации по 4-х и 2-х камерном исследовании, а также скорости деформации ЛП. По степени изменения чувствительность NT-proBNP оказалась выше, чем ST-2: степень увеличения на промежуточном этапе составило 33% и 16% соответственно, а на конечном этапе – 48% и 24%.

Суммируя, можно заключить, что химиотерапевтические агенты вызывают бессимптомные изменения систолической и диастолической функции сердца. На основании наших результатов, принимая во внимание всю популяцию пациентов, НАХТ, несомненно, вызывает изменения систолической и диастолической функции, снижение скоростных показателей стенок и показателей деформации миокарда ЛЖ и ЛП,

увеличение кардиоспецифических маркеров. Наиболее чувствительным и специфичным маркером субклинической дисфункции миокарда ЛЖ является показатели диастолической функции и деформации миокарда ЛЖ и ЛП, также уровень сывороточных биомаркеров – NT-proBNP и ST-2.

ВЫВОДЫ

1. Проведение курсов НАХТ сопровождается развитием субклинической кардиотоксичности с прогрессирующим ухудшением клинического статуса пациентов и морфофункционального состояния миокарда.
2. В ходе непрерывного кардиомониторинга мы продемонстрировали ухудшение всех показателей КЖ. Предикторами выраженного снижения показателей КЖ являются наличие исходных сниженных показателей ECOG и шкалы Карновского, а также наличие исходного снижения толерантности к физической нагрузке, наличие слабости и одышки.
3. Было продемонстрировано, что у около одной трети всех пациенток с РМЖ на фоне проведения НАХТ наблюдается удлинение интервала QTс, развитие АВ-блокад, нарушений внутрижелудочковой проводимости.
4. На фоне высокодозовой НАХТ наблюдается субклиническое ухудшение систолической функции и сократимости ЛЖ, проявляющееся в снижении ФВ ЛЖ на 8%, увеличение индекса КСО на 12%, увеличении ИНСС на 20% от исходного значения.
5. Наиболее чувствительным и специфичным маркером субклинической дисфункции миокарда ЛЖ при НАХТ являются показатели диастолической функции: увеличение интегрального показателя E/e, увеличение ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана, удлинения IVRT, увеличения индекса объема левого предсердия

6. Важным маркером субклинической кардиотоксичности является изменение деформации миокарда на 13 – 14% и скорости деформации миокарда ЛЖ на 10 – 14%. Причем достоверные изменения деформации наблюдались уже на промежуточном этапе. При анализе деформационных свойств ЛП определяется снижение параметров резервуарной, кондуитной и контрактильной функции ЛП уже на промежуточном этапе с дальнейшим ухудшением по окончании НАХТ.
7. На промежуточном и конечном этапе степень увеличения сывороточных биомаркеров составил 33% и 16% соответственно, а на конечном этапе – 48% и 24%. Степень их увеличения достоверно коррелируют с ухудшением функционального статуса ЛЖ и ЛП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты, направляющие на высокодозовую НАХТ должны проходить комплексную кардиоонкологическую диагностику, включающий углубленный анализ систолической и диастолической функции, а также показателей деформации ЛЖ и ЛП с одномоментным определением концентрации сывороточных биомаркеров.
2. Прямая оценка функционального состояния миокарда до и в период НАХТ представляется объективным методом выявления пациентов из группы высокого риска кардиотоксичности. С целью раннего прогнозирования кардиотоксичности обосновано интеграция стандартной ЭхоКГ с ТД для стратификации риска у пациентов на высокодозовой НАХТ.
3. Целесообразно оценка деформации ЛП и анализ диастолической функции ЛЖ как по основным, так и по дополнительным показателям, которые являются ранними маркерами субклинической кардиотоксичности.

4. Данный алгоритм комплексной кардиоонкологической оценки является эффективным инструментом в прогнозировании высокого риска кардиотоксичности и инициации ранней профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Акилджонов Ф.Р., Бузиашвили Ю.И., Стилиди И.С., Асымбекова Э.У., Артамонова Е.В. Сердечные биомаркеры у пациентов после химиотерапии. Медицинский алфавит. 2021;(19):49-53. doi:10.33667/2078-5631-2021-19-49-53 // Akildzhonov F.R., Buziashvili J.I., Stilidi I.S., Asymbekova E.U., Artamonova E.V. Biomarkers in patients after chemotherapy. Medical alphabet. 2021;(19):49-53. (In Russ.) doi:10.33667/2078-5631-2021-19-49-53
2. Акилджонов Ф.Р., Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Алимов В.П. Ранняя профилактика кардиотоксичности у онкологических пациентов: фокус на медикаментозной терапии. Креативная кардиология. 2021; 15 (3): 322–31. doi: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-322-331
3. Акилджонов Ф.Р., Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У., Артамонова Е.В., Тугеева Э.Ф. Глобальная деформация левого желудочка: кардиотоксичность, ассоциированная с химиотерапией. Креативная кардиология. 2022; 16 (1): 15–25. doi: 10.24022/1997-3187-2022-16-1-15-25
4. Акилджонов Ф.Р., Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф. Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов. Клиническая физиология кровообращения. 2022; 1 (19): 16-24. doi: I: 10.24022/1814-6910-2022-19-1-16-24