

На правах рукописи

Авалян Ани Ашотовна

Изучение субклинических признаков кардиотоксичности с использованием технологии трехмерной оценки деформации миокарда ЛЖ у больных с тройным негативным раком молочной железы в сочетании с АГ и без нее на фоне антрациклинсодержащей химиотерапии

14.01.05 – кардиология

14.01.13 – лучевая диагностика и лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2020

Работа выполнена в отделе ультразвуковых методов исследования и в отделе гипертонии НИИ клинической кардиологии им А.Л. Мясникова ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России.

Научные руководители:

д. м. н., профессор

Ощепкова Елена Владимировна

д.м.н., профессор

Саидова Марина Абдулатиповна

Официальные оппоненты:

Потиевская Вера Исааковна - доктор медицинских наук, главный научный сотрудник кардиологической службы Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Хадзегова Алла Блаловна - доктор медицинских наук, профессор кафедры общей терапии ФДПО Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России

Защита диссертации состоится « _____ » _____ г. в _____ на заседании диссертационного совета на базе НИИ клинической кардиологии им А.Л. Мясникова ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552, г. Москва 3-я Черепковская 15-А.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, <http://cardioweb.ru>.

Автореферет разослан « _____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у женщин во всем мире [Unitt S. et al., 2014] и стабильно удерживает лидирующие позиции среди причин смертности от онкологических заболеваний. Химиотерапия (ХТ) в сочетании с лучевой терапией и оперативным вмешательством улучшает выживаемость этих больных [Curigliano G. et al., 2020]. Вместе с тем ХТ оказывает неблагоприятное воздействие на различные органы, в первую очередь на сердечно-сосудистую систему с развитием кардиотоксичности (КТ). КТ может проявляться в виде: дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ), сердечной недостаточности (СН), артериальной гипертонии (АГ), ишемической болезни сердца, нарушений ритма и проводимости сердца и др. [Florescu M. et al., 2013; Gillespie HS et al., 2011]. Выделяют субклиническую КТ, предшествующую развитию СН [Zamorano JL et al., 2016]. КТ может развиваться в процессе проведения ХТ и в отсроченном периоде, спустя 1 год. Факторами риска КТ являются: лечение антрациклинами (в анамнезе); возраст > 75 и < 10 лет; облучение средостения (в анамнезе); АГ в анамнезе или впервые развившаяся в процессе ХТ; курение, лечение комбинацией трастузумаба с антрациклинами (в анамнезе); повышение уровня биомаркеров до ХТ; исходное снижение систолической функции миокарда ЛЖ (фракция выброса ЛЖ < 50%); сахарный диабет [Curigliano G. Et al., 2020].

Наиболее кардиотоксичными препаратами являются антрациклиновые антибиотики, препараты платины, таксаны, трастузумаб и др., вызывающие повреждение кардиомиоцитов, дисфункцию эндотелия, повышение жесткости артерий, повреждение почек [Pizzino F et al., 2014; Zamorano JL et al., 2016]. Риск развития кардиотоксичности при ХТ повышается при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Артериальная гипертония (АГ), как наиболее распространенное ССЗ (в Российской Федерации, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ АГ выявлена в 43,4% случаев среди населения 25-64 лет), часто встречается у онкологических больных (ОБ) [Чазова И.Е. с соавт., 2014]. По данным госпитального Регистра ОБ, включающем 17712, АГ была наиболее частым сопутствующим заболеванием – в 38% случаев [Piccirillo JF et al., 2004]. Частота АГ у ОБ варьирует в широких пределах от 8% до 80%, что зависит от возраста, вида ОЗ и других факторов. Прогрессирование АГ у ОБ или ее развитие в процессе ХТ повышает риск развития КТ

в отдаленном периоде [Hahn VS et al.,2014; Curigliano G. et al.,2016; Di Lisi D., et al.,2017].

Золотым стандартом оценки структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ является эхокардиография (ЭхоКГ) [Zamorano JL et al., 2016]. Показано, что снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ является ранним признаком КТ (Bovelli D. et al.,2010; Pizzino F et al. 2014). Разрабатываются новые методы визуализации миокарда, позволяющие выявлять ранние его изменения при ХТ, среди которых технология спекл-трекинг ЭхоКГ(СТЭ) в двумерном и трехмерном режимах, с помощью которой оцениваются деформационные свойства миокарда ЛЖ [Mondillo S et al.,2011]. Предполагается, что трехмерный режим СТЭ позволит провести более полный анализ состояния функции ЛЖ у больных РМЖ при проведении ХТ [Dorosz J.L et al., 2012; Ciro Santoro et al., 2017].

Для выявления КТ при противоопухолевой терапии используются также сердечные биомаркеры [Atas E. et al.,2015].

В российской популяции остается не выясненной частота АГ у больных тройным негативным фенотипом РМЖ молодого и среднего возраста, риск ее прогрессирования, развитие новых случаев АГ (индуцированная) при антрациклинсодержащей ХТ. Не изучена частота и роль маскированной неконтролируемой АГ (по данным суточного мониторирования АД (СМАД) в риске развития КТ. Не достаточно изученным остается возможность метода СТЭ в оценке деформационных свойств миокарда ЛЖ и роль натриуретического пептида (NT-proBNP) в выявлении субклинической КТ у больных РМЖ с АГ.

Цель исследования: изучить признаки субклинической кардиотоксичности с использованием технологии спекл-трекинг эхокардиографии в разных режимах и биомаркеры у больных тройным негативным раком молочной железы с АГ и нормотензией при проведении антрациклинсодержащей химиотерапии.

Задачи исследования

1. Изучить частоту АГ, клинико-инструментальную характеристику, степень сердечно-сосудистого риска (по шкале SCORE) у больных РМЖ с АГ до проведения антрациклинсодержащей химиотерапии (ХТ).
2. Изучить динамику показателей АД по клин. АД у больных РМЖ с АГ и нормотензией после антрациклинсодержащей ХТ.

3. Оценить систолическую, диастолическую функцию, гипертрофию и ремоделирование ЛЖ у больных РМЖ с АГ в сопоставлении с аналогичными показателями у больных РМЖ с нормотензией до и после антрациклинсодержащей ХТ.
4. Изучить показатели деформационных свойств миокарда ЛЖ в двумерном и трехмерном режимах с использованием метода спекл-трекинг эхокардиографии у больных РМЖ с АГ в сопоставлении с аналогичными показателями у больных РМЖ с нормотензией до и после антрациклинсодержащей ХТ.
5. Исследовать концентрацию NT-pro BNP и в.ч. тропонина Т в сыворотке крови у больных РМЖ с АГ в сопоставлении с аналогичными показателями у больных РМЖ с нормотензией до и после антрациклинсодержащей ХТ.
6. Изучить систолическую, диастолическую функцию, деформационные свойства миокарда ЛЖ, уровень NT-pro BNP и в.ч. тропонина Т у больных РМЖ в зависимости от кумулятивной дозы доксирубицина.
7. Изучить риск развития кардиотоксичности у больных РМЖ с неконтролируемой АГ (по данным суточного мониторирования АД) после антрациклинсодержащей ХТ.

Научная новизна. Впервые в России применен комплексный подход в изучении субклинической КТ при проведении антрациклинсодержащей ХТ у больных РМЖ с АГ, включающий оценку функционального состояния миокарда ЛЖ современными ЭхоКГ технологиями (СТЭ в двумерном и трехмерном режимах) и биомаркеров. Выявлены статистически значимо более низкие показатели деформации миокарда ЛЖ у больных РМЖ с АГ в сравнении с больными РМЖ с нормотензией как исходно, так и после антрациклинсодержащей ХТ. Частота диагностического снижения показателя глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ, свидетельствующего о развитии субклинической КТ, у больных РМЖ с АГ регистрировалось в 1,5 раза чаще, чем у больных РМЖ с нормотензией. Исследование показало высокую диагностическую ценность метода СТЭ в двумерном и трехмерном режимах в выявлении субклинической КТ.

Установлена частота АГ (25,4%) в выборке больных среднего возраста тройным негативным фенотипом РМЖ. Показано повышение АД при проведении ХТ на фоне контролируемой антигипертензивной терапией у 37,9 % больных с АГ, а у больных с

исходной нормотензией в 18,6 % случаев определялась индуцированная химиотерапией АГ.

Показана хорошая диагностическая ценность в.ч. тропонина Т в выявлении субклинической КТ. Наблюдаемое повышение NT-pro BNP >300 пг/мл у части больных РМЖ с АГ в сочетании с клинической картиной свидетельствовало о развитии СН с сохранной фракцией выброса ЛЖ.

Подтверждена роль высоких доз доксорубина в развитии КТ у больных РМЖ, при этом наиболее выраженные изменения (повышение в.ч. тропонина Т и NT-pro BNP, ухудшение деформационных свойств миокарда ЛЖ) наблюдались у больных РМЖ с АГ.

Ретроспективный анализ данных суточного мониторирования АД (СМАД), выполненного до проведения ХТ, выявил у 41,3% больных РМЖ с АГ неконтролируемую, преимущественно ночную АГ. Установлен наиболее высокий риск развития КТ у этих больных при лечении высокими дозами антрациклина.

Практическая значимость. Результаты исследования показали, что у больных РМЖ с АГ как исходно, так и при проведении ХТ необходимо контролировать не только уровень клинического АД, но и суточный профиль АД методом суточного мониторирования, в связи с тем, что больные с неконтролируемой АГ составляют группу риска развития КТ.

Определение показателей деформационных свойств миокарда ЛЖ в двумерном и трехмерном режимах методом СТЭ позволяет выявить признаки субклинической КТ при проведении ХТ у больных РМЖ. Трехмерный режим СТЭ позволяет оценить новый показатель – глобальную площадь деформации, отражающий суммарную региональную и глобальную деформацию миокарда ЛЖ, что может использоваться как дополнительный параметр, отражающий функциональное состояние ЛЖ при проведении ХТ у больных РМЖ. Метод СТЭ является более чувствительным в выявлении субклинической КТ, чем определение ФВ ЛЖ по данным 2D-ЭхоКГ (метод Simpson's Viplane).

При проведении ХТ больным РМЖ целесообразно контролировать уровень биомаркеров для оценки степени выраженности повреждения миокарда. У больных РМЖ с АГ более чувствительным биомаркером оценки КТ является NT-proBNP.

Положения, выносимые на защиту:

1. АГ, в первую очередь неконтролируемая (по данным СМАД), высокие дозы антрациклина –неблагоприятные факторы развития антрациклиновой КТ у больных тройным негативным РМЖ.
2. При антрациклинсодержащей ХТ у больных тройным негативным РМЖ с АГ в 37,9% случаев развивается прогрессирование АГ, у больных с нормотензией в 18,6% случаев – индуцированная химиотерапией АГ.
3. Технология СТЭ продемонстрировало высокую информативность в выявлении КТ как в двумерном, так и в трехмерном режимах. Трехмерный режим СТЭ в отличие от двумерного режима позволяет одновременно дать более точную оценку ФВ ЛЖ, а также дополнительного высокочувствительного параметра деформации – глобальной площади деформации (GAS) у больных тройным негативным РМЖ при проведении антрациклинсодержащей ХТ.
4. У больных тройным негативным РМЖ с АГ статистически значимо чаще развивается КТ по показателям высокочувствительного тропонина Т и NT-proBNP по сравнению с больными с нормотензией. У больных РМЖ с АГ наиболее специфичным показателем развития КТ является NT-proBNP.

Личный вклад автора в получение результатов исследования. Автор выполнила анализ современной литературы по теме исследования. Совместно с научными руководителями была сформулирована цель и определены задачи исследования, выбраны методы их решения. Автор проводила кардиологическое обследование больным РМЖ, самостоятельно проводила исследование функции миокарда ЛЖ с применением технологии СТЭ в разных режимах с последующей обработкой данных на рабочей станции и статистическим анализом полученных данных. Результаты проанализированы и сопоставлены с данными литературы. На основании полученных данных сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась 13 июня 2019 на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (протокол №3/2019). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации. По теме диссертации опубликовано статей в журналах, включенных в перечень Высшей Аттестационной Комиссии, а также 11 тезисов. Представлено 10 докладов: на РМОАГ(2017г, 2018г); European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (2017г, 2018г, 2019г); IV Петербургском международном онкологическом форуме “Белые ночи 2018”; Международном форуме онкологии и радиологии (2018г , 2019г), Российском национальном конгрессе кардиологов 2019; VI Всероссийском научно-практическом конференции «Анестезиология и интенсивная терапия в онкологии. Современные тенденции, проблемы и перспективы».

Объем и структура диссертации. Диссертация представлена на 111 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, обзора литературы, трех глав, включающих материал и методы исследования, результаты исследования и обсуждение полученных результатов; выводов; практических рекомендаций; списка литературы, состоящего из 16 отечественных и 84 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 27 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 114 больных (женщин) с тройным негативным РМЖ. У 29 больных РМЖ ранее была диагностирована АГ, длительностью в среднем 4 года. Онкологическое обследование, верификация диагноза, назначение противоопухолевых препаратов и последующее наблюдение за больными проводилось в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н.Блохина» Минздрава России. Все больные получали комбинированную ХТ антрациклинами (доксорубицин), таксанами (паклитаксел) и производными платины (цисплатин) курсами в течение 8 или 16 недель. Кумулятивная доза доксорубицина за весь период лечения для больных с первично операбельным РМЖ составила 200 мг/м², а для больных с первично не операбельным РМЖ – 320 мг/м².

Кардиологическое обследование больных РМЖ проводилось в НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова перед назначением ХТ и после ее завершения.

Критериями включения в исследование были больные РМЖ с тройным негативным фенотипом.

Критериями исключения из исследования были клинически значимые нарушения функции почек и печени.

Основную группу исследования составили больные РМЖ с АГ, группу сравнения – больные РМЖ с нормотензией.

Всем больным проводилось трехкратное измерение клинического АД (АД кл.) по методу Н.С. Короткова с интервалом 1 – 2 минуты, в положении сидя. За уровень АД принималось среднее двух последних измерений. У больных РМЖ с АГ проводилась коррекция антигипертензивной терапии (АГТ) с достижением целевого АД по данным АД кл. Больным с АГ, не получавшим АГТ, назначались антигипертензивные препараты из класса ингибиторов АПФ (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА); бета-адреноблокаторов (β -АБ); антагонистов кальция (АК) чаще в виде комбинаций.

Больным РМЖ до ХТ проводилось методом СМАД, показатели суточного профиля АД оценивались ретроспективно по завершении всех курсов ХТ. Оценка целевых показателей АД проводилась по общепринятым критериям. Ретроспективный анализ эффективности достижения целевого уровня АД, оцененный методом СМАД, выявил маскированную неконтролируемую АГ (нАГ) у 12 больных РМЖ с АГ (в 41,3 % случаев).

Сердечно-сосудистый риск (ССР) оценивался по шкале SCORE. ЭхоКГ выполнялась на УЗ - аппарате Vivid-9. Систолическая функция ЛЖ определялась по ФВ ЛЖ методом Simpson's Biplane. Снижение ФВ ЛЖ более 10 % от исходного уровня. Также оценивалась диастолическая функция ЛЖ.

Для оценки деформационных свойств миокарда ЛЖ в двумерном режиме применялся метод СТЭ. Проводилась запись двумерных изображений из апикального доступа в режиме двух, трех и четырех камер и из парастеральной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне створок митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки. Далее проводился количественный анализ изображений на рабочей станции EchoPac PC (GE Healthcare, США) с использованием программы 2D Strain. Для показателя глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) за норму принимались значения $\leq -20,0\%$. Диагностическим критерием субклинической кардиотоксичности

считается снижение показателя GLS более, чем на 15% от исходного уровня [Zamorano JL et al., 2016].

Исследование деформационных свойств миокарда ЛЖ в трехмерном режиме проводилось у 47 больных РМЖ. Для оценки параметров деформации миокарда ЛЖ проводилась запись трехмерных изображений с использованием матричного датчика 4V-D с частотой кадров 25-50 в секунду из апикальной четырехкамерной позиции с задержкой дыхания на выдохе. Далее проводился количественный анализ трехмерных изображений на рабочей станции EchoPac PC (GE Healthcare, США) с использованием программы 4D AutoLVQ.

Определение биомаркеров [N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и высокочувствительного тропонина Т (в.ч.тропонин Т)] выполнялось у 47 больных РМЖ на анализаторах Cobas e 411 и Elecsys 2010 (Roche), Швейцария) с помощью наборов proBNP (Roche) и TroponinThs (Roche). За референсные значения в.ч. тропонина Т были приняты значения 0,0-10,0 нг/мл.

Статистический анализ данных. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica, версия 10 (StatSoft, США) и Medcalc, версия 5,0. Для параметров, имеющих нормальное распределение, результаты представлены как $M \pm Std$, для параметров, имеющих распределение, отличное от нормального, - в виде медианы (Me) с 25 и 75 перцентилями (нижний и верхний квартили). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. При нормальном распределении между собой данные сравнивались с помощью критерия Стьюдента. Если выборки не соответствовали нормальному распределению, использовали U-тест по методу Манна-Уитни (между группами) и критерий Вилкоксона (внутри группы).

Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. При сравнении частот выявления качественных признаков строились 4-х полные таблицы и полученные частоты сравнивались с помощью критерия Фишера (Fisher exactp).

Для оценки диагностической значимости биомаркеров повреждения миокарда и эхокардиографических параметров, как маркеров субклинической кардиотоксичности,

применялся ROC – анализ. В качестве критерия диагностической значимости рассчитывали площадь под ROC-кривой, чувствительность и специфичность разделяющего значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика больных АГ с РМЖ

Медиана возраста больных РМЖ составила 48 [36; 63] лет. Среди 114 больных РМЖ, включенных в исследование, АГ была выявлена у 29, что составило 25,4 %. Средний возраст больных РМЖ с АГ составил 60 [52;65] лет. Больные РМЖ с нормотензией были на 14 лет моложе больных РМЖ с АГ, их возраст составил 46 [40;53] лет.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РМЖ с АГ в сопоставлении с больными РМЖ с нормотензией до химиотерапии.

Показатель	Больные РМЖ с АГ(n=29)	Больные РМЖ с нормотензией (n=70)	p
Возраст (лет)	60 [52;65]	46 [40;53]	<0,05
САДкл. (ммрт.ст.)	136,6± 2,2	112,8±1,2	<0,05
ДАД кл. (ммрт.ст.)	85,3 ± 1,6	74,0 ± 0,6	<0,05
ЧСС (уд/мин)	75 ± 4,2	73± 3,3	0,5
ИМТ (кг/м ²)	30,5 [25,3;34]	23,4 [21,2;27,0]	<0,05
Общий холестерин (ммоль/л), частота гиперхолестеринемии (%)	5,7 [4,9; 6,3] 22 (75,9%)	5,1 [4,5; 5,8] 37 (43,5 %)	0,09 <0,05
Глюкоза (ммоль/л), частота гипергликемии (%)	5,6[5,1; 6,1] 8 (27,6%)	5,2[5,0; 5,5] 6 (7,0%)	<0,05 <0,05
Креатинин (мкмоль/л)	74,3 [63,5;84,5]	68,0[62,4;77,5]	0,9

Примечание: Данные представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль] и M±Std.

Больные РМЖ с АГ статистически значимо отличались по возрасту, уровню АД, содержанию глюкозы в крови, более высокому ИМТ. Гипергликемия определялась у 27,6% больных РМЖ с АГ и у 7,0% больных РМЖ с нормотензией. Гиперхолестеринемия была выявлена статистически значимо чаще у больных РМЖ с

АГ (табл. 1). Различий между группами по содержанию гемоглобина, эритроцитов и других показателей крови не выявлено.

У больных РМЖ с АГ определялся умеренный ССР по шкале SCORE, а у больных РМЖ с нормотензией – низкий.

Динамика показателей АД кл. у больных РМЖ с АГ и нормотензией после антрациклинсодержащей ХТ

У 11/29 (37,9 %) больных РМЖ с АГ на фоне АГТ, во время ХТ было зарегистрировано повышение АД (с $127,3 \pm 5,6 / 85,4 \pm 2,3$ мм рт.ст до $154,1 \pm 8,6 / 95,7 \pm 3,4$ мм рт.ст), в связи с чем была усилена АГТ (рис. 1). Следует отметить, что в основном это были больные с маскированной НАГ.

У 13/70 (18,6 %) больных РМЖ с исходной нормотензией в процессе ХТ отмечалось также повышение АД, сопровождающееся головной болью (с $125,5 \pm 4,6 / 84,6 \pm 2,3$ мм рт.ст до $155,0 \pm 3,1 / 95,7 \pm 1,9$ мм рт.ст, ср. ЧСС – $85,2 \pm 1,7$ уд/мин). Повышение АД у этих больных было расценено как индуцированная химиотерапией АГ.

У 32/70 (45,7%) больных РМЖ вовремя курсов ХТ сохранялась нормотензия, у 25/70(35,7%) – развилась гипотензия.

Структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у больных РМЖ с АГ и нормотензией (по данным трансторакальной ЭхоКГ)

В среднем по группе больных РМЖ с АГ КДР ЛЖ составил 4,7 см [4,5;5,0], толщина МЖП – 1,0 см [0,9;1,1], толщина задней стенки ЛЖ – 1,0 см [0,84;1,0]. Величина ММЛЖ (рассчитанная по ASE) составила 161,4 г [139,0;185,3], а ИММЛЖ – 82,2 г/м² [70,4; 94,8]. В среднем по группе больных РМЖ с АГ индекс относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ составил 0,43 [0,37;0,44], что в сочетании с нормальной ММЛЖ свидетельствовало о концентрическом ремоделировании ЛЖ у преобладающего числа этих больных.

У больных РМЖ с нормотензией КДР ЛЖ составил 4,5 см [4,3;4,8], толщина МЖП – 0,9 см [0,8; 1,0], толщина задней стенки ЛЖ – 0,8 см [0,7; 0,9], ММЛЖ – 120,5 г [103,0; 142,6], а ИММЛЖ – 69,4 г/м² [58,3;84,5] – нормальные показатели. Индекс ОТС ЛЖ у этих больных составил 0,37 [0,31;0,40], что также соответствовало нормальным значениям.

У больных РМЖ с АГ и нормотензией показатели систолической функции миокарда ЛЖ как по данным 2D-, так и по данным 3D-ЭхоКГ исходно находились в пределах нормальных значений.

После ХТ у больных РМЖ как с АГ, так и с нормотензией по данным 2D-ЭхоКГ отмечалось статистически значимое увеличение КСО ЛЖ и снижение ФВ ЛЖ, однако, эти показатели находились в пределах нормальных значений функционального состояния ЛЖ. Только у 8 (7,0%) больных РМЖ было снижение ФВ ЛЖ >10% от исходного уровня, но сохранялось в пределах нормальных значений ($52,8 \pm 0,5\%$).

У больных РМЖ с АГ исходные показатели диастолической функции (ДФ) были статистически значимо хуже по сравнению с больными с нормотензией, у которых эти показатели были в пределах нормы. У больных РМЖ с АГ до химиотерапии было выявлено нарушение ДФ ЛЖ по замедленному типу. После антрациклинсодержащей ХТ у всех больных РМЖ отмечалось ухудшение всех показателей ДФ ЛЖ, которые достигали статистически значимых различий у больных РМЖ с АГ. После ХТ у больных РМЖ с АГ отмечалось статистически значимое увеличение объема ЛП (с 65,0 мл [49,7;74,0] до 71,6 мл [57,8;76,0], $p < 0,05$) и индексированного объема ЛП (с 33,0 мл/м² [29,6;36,0] до 34,2 мл/м² [32,2;37,8] $p < 0,05$).

Оценка деформационных свойств миокарда левого желудочка в двумерном режиме спекл-трекинг эхокардиографии (2D -СТЭ)

Показатель глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS, %) исходно у больных РМЖ с АГ был статистически значимо ниже нормальных значений (-18%) и ниже, чем у больных РМЖ с нормотензией (-20,6%) (рис. 1).

После ХТ у всех больных РМЖ отмечалось статистически значимое снижение глобальной продольной деформации ЛЖ, более выраженное у больных РМЖ с АГ: -14,9% [-17,9; -12,8] против -18,4% [-20,0; -17,2] (рис. 1).

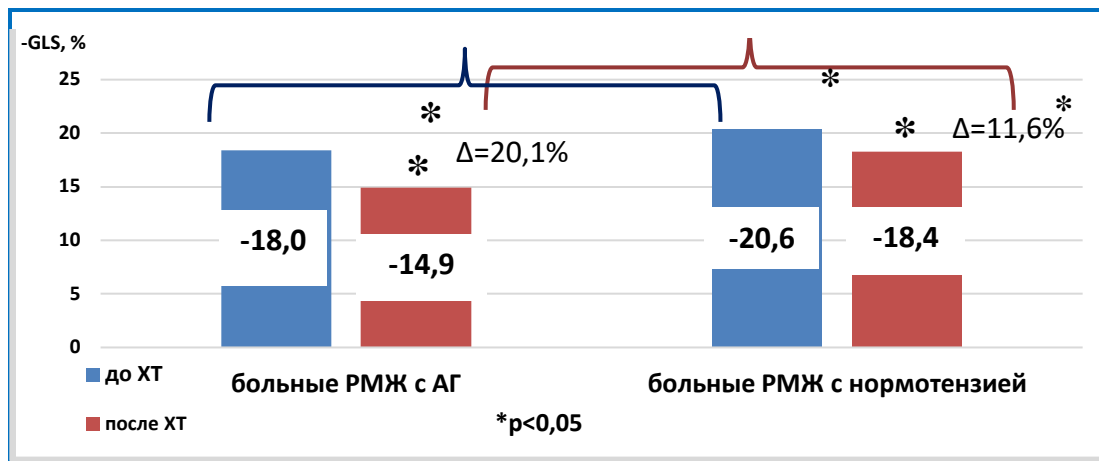


Рисунок 1. Показатель глобальной продольной деформации (GLS) у больных РМЖ с АГ и с нормотонзией до и после ХТ. Примечание: Данные представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль], * $p<0,05$.

Степень снижения GLS у больных АГ составила 20,1%, у больных с нормотонзией - 11,6% ($p<0,05$). Снижение GLS на 15% и более отмечалось у 41,4 % ($n=12$) больных РМЖ с АГ и у 24,3 % ($n=17$) больных РМЖ с нормотонзией ($p=0,07$).

Показатель GLS при проведении ROC- анализа при пороговом значении $\geq -16,5$ в отношении развития субклинической КТ показал чувствительность 85,2 % и специфичность 88,2% (площадь под кривой 0,87; 95% ДИ 0,743-0,956; $p<0,05$) (рис. 2).

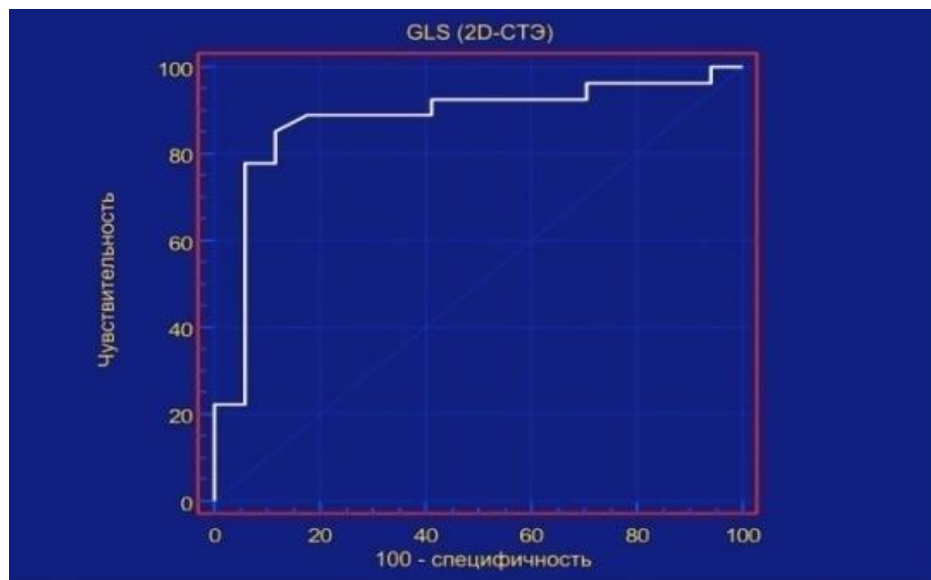


Рисунок 2. Диагностическая значимость показателя GLS, как маркера кардиотоксичности, у больных РМЖ. Чувствительность -85,2 %, а специфичность -88,2%.

Показатели глобальной циркулярной (GCS) и радиальной (GRS) деформации миокарда ЛЖ по данным 2D –СТЭ продемонстрировали аналогичную закономерность, как и показатель GLS.

Оценка деформационных свойств миокарда левого желудочка по данным трехмерного режима спекл-трекинг эхокардиографии (3D-СТЭ)

У больных РМЖ в трехмерном режиме СТЭ показатели деформации ЛЖ были ниже аналогичных показателей по данным двумерного режима.

У больных РМЖ с АГ в 3D-СТЭ показатели деформации ЛЖ исходно были ниже аналогичных показателей больных РМЖ с нормотензией. После ХТ отмечалось статистически значимое снижение всех параметров деформации как у больных РМЖ с АГ, так и с нормотензией (табл.2).

Таблица 2. Деформационные свойства ЛЖ по данным 3D-СТЭ у больных РМЖ с АГ и нормотензией исходно и после антрациклинсодержащей ХТ.

Показатель	Больные РМЖ с АГ (n=20)		Больные РМЖ с нормотензией (n=27)		Значение p			
	До ХТ	После ХТ	До ХТ	После ХТ	p1-2	p3-4	p1-3	p2-4
	1	2	3	4				
Глобальная продольная деформация GLS (%)	-9,0 [-10,5; -7,0]	-6,0 [-7,5; -5,0]	-13,5 [-15,0; -12,0]	-10,0 [-12,0; -7,0]	<0,001 1	<0,001	<0,001	<0,001 1
Глобальная циркулярная деформация GCS (%)	-8,0 [-11,0; -6,5]	-6,0 [-8,0; -5,5]	-14,0 [-15,3; -10,0]	-10,0 [-12,0; -8,0]	<0,001 1	<0,001	<0,001	<0,001 1
Глобальная радиальная деформация GRS (%)	25,0 [18,5; 29,5]	20,0 [15,5; 21,0]	35,0 [27,0; 37,0]	23,0 [18,0; 29,0]	<0,001 1	<0,001	<0,001	<0,001 1
Глобальная площадь деформации GAS (%)	-16,0 [-18,0; -14,0]	-12,0 [-14,5; -10,5]	-24,0 [-25,0; -20,0]	-17,0 [-20,0; -14,0]	<0,001 1	<0,001	<0,001	<0,001 1

Примечание: Данные представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль], *p<0,05

Трехмерный режим СТЭ позволяет оценить такой параметр деформации, как глобальная площадь деформации (GAS), которая отражает суммарную регионарную и глобальную деформацию миокарда ЛЖ (рис.3). У больных РМЖ при проведении ROC-анализа при значении $\geq -14,0$ показатель GAS в отношении развития субклинической кардиотоксичности показал чувствительность 81,5 % и специфичность 73,3 % (табл. 3).

Таблица 3. Диагностическая ценность показателя глобальной площади деформации по данным трехмерного режима СТЭ в отношении в.ч.тропонина Т.

Показатель	Отрезное значение	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой	95% ДИ
GAS (3D-СТЭ)	$\geq -14,0$	81,5%	73,3 %	0,78	0,624-0,892

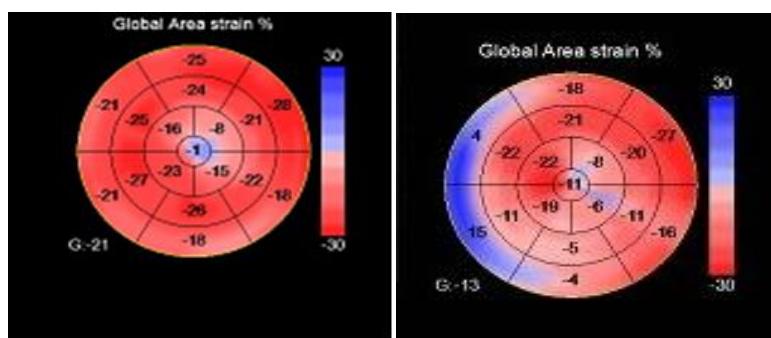


Рисунок 3. Пример применения метода СТЭ в трехмерном режиме у больной РМЖ после антрациклинсодержащей ХТ. На рисунке представлено кардиотоксическое воздействие ХТ в виде снижения показателя глобальной площади деформации.

Проведенный ROC-анализ у больных РМЖ в отношении выявления КТ (по снижению $GLS > 15\%$ от исходного уровня) показал хорошую диагностическую ценность показателя ФВ ЛЖ в трехмерном режиме по сравнению с двумерным (таблица 4).

Таблица 4. Диагностическая ценность ФВ ЛЖ по данным двумерной и трехмерной ЭхоКГ в отношении КТ.

Показатель	Отрезное значение	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой	95% ДИ
ФВ ЛЖ (2D)	$\leq 58,2$	43,2%	79,3 %	0,63	0,528-0,730
ФВ ЛЖ (3D)	$\leq 56,7$	81,0%	80,0 %	0,82	0,676-0,924

Исследование биомаркеров (в.ч.тропонин Т и NT-proBNP) у больных РМЖ с АГ и нормотензией до и после антрациклинсодержащей химиотерапии

У больных РМЖ как с АГ, так и с нормотензией исходные значения в.ч. тропонина Т до химиотерапии не отличались между группами и находились в пределах референсных значений. Следует отметить, что исходная концентрация NT-proBNP у больных РМЖ с АГ находилась в «серой зоне» и была в 2,7 раза больше по сравнению с больными с нормотензией (рис. 4).

После ХТ у всех больных РМЖ отмечалось повышение биомаркеров. Тропонин Т у больных РМЖ с АГ составил 38,5 [21,6; 48,4] пг/мл, у больных с нормотензией – 31,2 [11,8;46,8] пг/мл ($p=0,4$). Анализ степени повышения тропонина Т в зависимости от используемой суммарной дозы доксорубицина (>300 пг/ мл²) показал 3-кратное повышение данного биомаркера у 87%, а при более низкой дозе – у 10% больных РМЖ.

Повышение NT-proBNP после ХТ выше верхней границы нормы (125 пг/мл) регистрировалось у 80,0% ($n=16/20$) больных с АГ и менее, чем у половины больных с нормотензией (48,1%, $n= 13/27$).

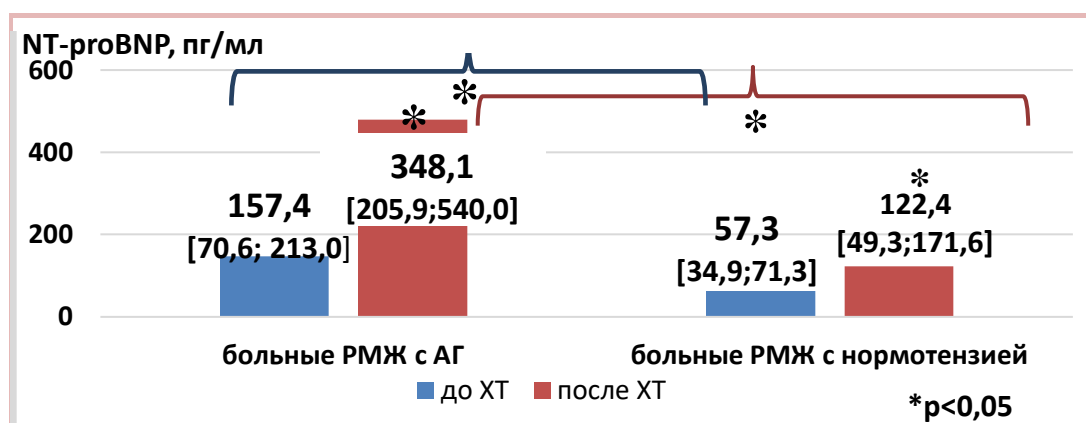


Рисунок 4. Концентрация NT-proBNP исходно и после ХТ у больных РМЖ с АГ и нормотензией. Данные представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль], $*p<0,05$.

Анализ индивидуальных показателей выявил следующее. У 16/20 (80,0%) больных РМЖ с АГ повышение уровня NT-proBNP было >125 пг/мл, из них у 8/20 (40,0%) NT-proBNP находился в «серой зоне», у 8/20 (40,0%) \rightarrow 300 пг/мл, что с учетом клинической симптоматики, появившейся после ХТ (тахикардия, одышка при физической нагрузке) соответствует I-II ФК СН с сохранной ФВ ЛЖ.

У 13/27 (48,2%) больных РМЖ с нормотензией наблюдалось повышение уровня NT-proBNP, из них у 9/27 (33,3%) находился в «серой зоне» и только у 4/27 (14,8 %) его уровень был >300 пг/мл.

Сопоставление концентрации NT-proBNP с показателями ЛП у больных РМЖ с АГ и нормотензией после ХТ выявило статистически значимые положительные корреляционные связи между этими показателями (таблица 5).

Таблица 5. Корреляционные связи NT-proBNP и показателей левого предсердия у больных РМЖ с АГ после антрациклинсодержащей ХТ.

	NT-proBNP (пг/мл)	
	Больные РМЖ с АГ	
	г	р
ПЗР ЛП	0,66	<0,05
Объем ЛП	0,81	<0,05
Индексированный объем ЛП	0,45	<0,05

(Корреляционный анализ Spearman rank R)

Суммарные данные о частоте развития кардиотоксичности у больных РМЖ с АГ и нормотензией по показателям ФВ ЛЖ, GLS, в.ч. тропонина Т и NT-proBNP представлены в таблице 6.

Таблица 6. Диагностические критерии кардиотоксичности у больных РМЖ с АГ и нормотензией после антрациклинсодержащей ХТ.

Группа больных	Диагностические критерии				
	Снижение ФВ ЛЖ \geq 10% по данным 2D-ЭхоКГ	Снижение GLS > 15% данным 2D-СТЭ	Повышение в.ч. тропонина Т > 10пг/мл	«серая зона» повышения NT-proBNP (125-299 пг/мл)	Повышение NT- proBNP > 300 пг/мл
Больные РМЖ с АГ	4/29 (13,8%)	12/29 (41,4%)	18/20* (90,0%)	8/20 (40,0%)	8/20* (40,0%)
Больные РМЖ с нормотензией	3/70 (4,3%)	24/70 (34,3%)	16/27 (59,3%)	9/27 (33,3%)	4/27 (14,8%)

Примечание: статистические различия между группами * $p < 0,05$

Оценка риска развития кардиотоксичности у больных РМЖ с неконтролируемой АГ (по данным СМАД) после ХТ

У всех больных РМЖ с АГ до ХТ было достигнуто целевое кл.АД. Проведенный ретроспективный анализ показателей СМАД, выполненного у больных до ХТ, выявилу 12/29 больных (41,3%) неконтролируемую АГ, из них: у 58,3% повышенное АД в ночные часы, у 25,0 – в дневные и у 16,7 % – в дневные и ночные часы.

Проведено сравнение этой подгруппы больных с больными РМЖ с контролируемой АГ (по данным СМАД). По показателям возраста, ЧСС, ИМТ, ДФ, ФВ ЛЖ, содержания холестерина и глюкозы в сыворотке крови исходно и после ХТ статистически значимых различий не выявлено.

Статистически значимые различия в частоте снижения $GLS \geq 15\%$ выявлены у больных РМЖ с НАГ по сравнению с больными с КАГ и нормотензией (рис. 5).

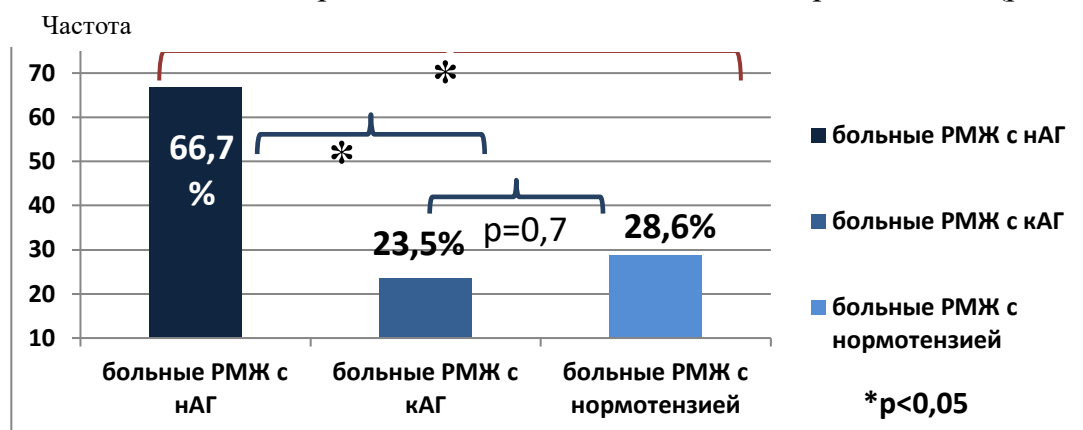


Рисунок 5. Частота снижения $GLS \geq 15\%$ у больных РМЖ с НАГ, КАГ и нормотензией после ХТ,* $p < 0,05$.

Повышение NT-проBNP выше верхней границы нормы регистрировалось у 7/8 (87,5%) больных с НАГ и у 9/12 (75,0%) больных РМЖ КАГ и менее, чем у половины 13/17 (48%) больных с нормотензией. У 7/8 (87,5%) больных РМЖ с НАГ повышение уровня NT-проBNP было >125 пг/мл, из них у 3/8 (37,5%) находилось в «серой зоне», у 4/8 (50,0%) \rightarrow 300 пг/мл, что с учетом клинической симптоматики, появившейся после химиотерапии (тахикардия, одышка при физической нагрузке) соответствует I-II ФК СН с сохранной ФВ ЛЖ.

Проведен анализ динамики показателя GLS у больных РМЖ с НАГ и КАГ при применении высокой (320 мг/м^2) и низкой (200 мг/м^2) кумулятивной дозы доксорубина. После ХТ у больных РМЖ с НАГ степень снижения ($\Delta\%$) показателя GLS была статистически значимо больше по сравнению со степенью снижения этого

показателя у больных РМЖ с КАГ (29,8% против 13,8% соответственно) (рис. 6). На меньшей дозе доксорубина статистически значимых различий не получено, степень снижения GLS у больных РМЖ с НАГ составила 6,3%, а у больных с КАГ – 10,9%.

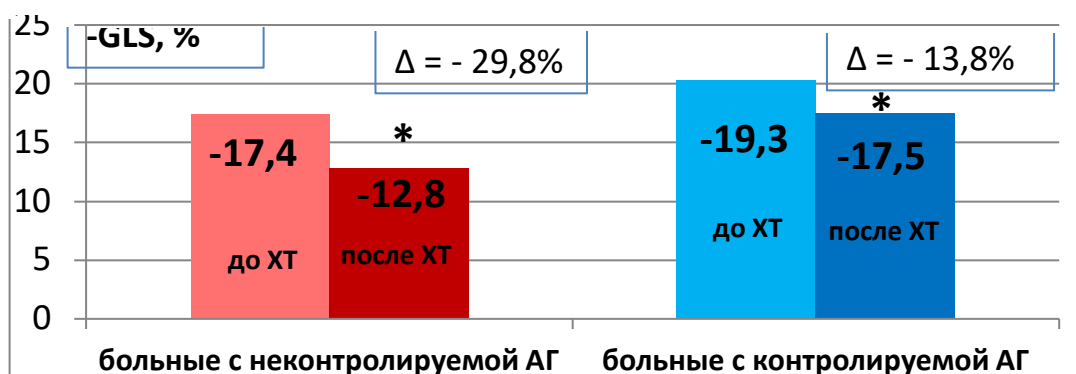


Рисунок 6. Динамика показателя глобальной продольной деформации (GLS) у больных РМЖ с неконтролируемой маскированной АГ и контролируемой АГ при применении высокой кумулятивной дозы доксорубина (320мг/м²). *p<0,05.

ВЫВОДЫ

1. У больных тройным негативным РМЖ средневозрастной группы (медиана возраста – 48 лет) частота АГ составила 25,4 %. У преобладающего большинства этих больных выявлено нарушение диастолической функции и концентрическое ремоделирование левого желудочка. У больных РМЖ с АГ определялся средний риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по шкале SCORE, больные РМЖ с нормотензией имели низкий риск ССО.
2. При проведении антрациклинсодержащей химиотерапии (ХТ) регистрировалось повышение АД (САД на 20 мм рт.ст. и ДАД на 10 мм рт.ст.) у 37,9% больных РМЖ на фоне контролируемой антигипертензивной терапией АГ; у больных РМЖ с исходной нормотензией повышение АД регистрировалось в 18,6% случаев (индуцированная химиотерапией АГ).
3. Показатели деформации миокарда ЛЖ по данным метода спекл-трекинг эхокардиографии (СТЭ) в двумерном и трехмерном режимах у больных РМЖ с АГ как исходно, так и после ХТ были статистически значимо хуже, чем у больных РМЖ с нормотензией. Диагностический критерий субклинической кардиотоксичности при проведении ХТ (снижение показателя GLS>15 % от исходного уровня) регистрировался у 41,4 % больных РМЖ с АГ и у 24,3 % больных РМЖ с нормотензией.

4. Анализ деформационных свойств миокарда ЛЖ по данным метода СТЭ выявил высокую диагностическую ценность в выявлении субклинической кардиотоксичности показателя глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) в двумерном режиме (чувствительность – 85,2% и специфичность – 88,2%) и показателя глобальной площади деформации (GAS) в трехмерном режиме (чувствительность – 81,5% и специфичность – 73,3%). Преимуществом метода спекл-трекинг эхокардиографии в трехмерном режиме в отличие от двумерного является одновременная и более точная оценка ФВ ЛЖ и дополнительного параметра деформации ЛЖ.
5. После ХТ у больных РМЖ как с АГ, так и с нормотензией, отмечалось повышение в.ч. тропонина Т. Степень повышения у больных РМЖ с АГ была выше и составила 38,5 пг/мл против 31,2 пг/мл. ROC-анализ подтвердил хорошую диагностическую ценность в.ч. ТропонинаТ в отношении развития субклинической кардиотоксичности: при отрезном значении $\geq 23,0$ пг/мл чувствительность составила 80,8 %, специфичность – 77,8 %.
6. После ХТ у больных РМЖ с АГ частота диагностического повышения NT-proBNP (>300 пг/мл), свидетельствующего о развития кардиотоксичности, была статистически значимо больше по сравнению с больными РМЖ с нормотензией. Установлена положительная корреляционная связь ($r=0,81$; $p<0,05$) между повышением NT-proBNP и увеличением объема ЛП у больных РМЖ с АГ после ХТ.
7. При применении высоких кумулятивных доз доксорубицина (320 мг/м²) риск развития кардиотоксичности был статистически значимо выше, чем при применении более низких доз. Наиболее выраженные изменения (повышение тропонина Т(в.ч.) и NT-proBNP, ухудшение деформационных свойств миокарда ЛЖ) наблюдались у больных РМЖ с АГ.
8. Ретроспективный анализ данных суточного мониторирования АД (СМАД), выполненного до проведения ХТ, выявил у 41,3% больных РМЖ с АГ неконтролируемую, преимущественно ночную АГ. У этих больных риск развития кардиотоксичности при лечении высокими дозами антрациклина в составе комбинированной ХТ оказался наиболее высоким (по показателям деформации

миокарда ЛЖ) в сравнении с больными РМЖ с контролируемой АГ (по данным СМАД).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. До проведения химиотерапии у больных РМЖ необходимо регулярно контролировать уровень АД, включая методом суточного мониторирования, и по показаниям – назначить (в случае развития индуцированной химиотерапией АГ) или усилить антигипертензивную терапию (в случае прогрессирования АГ).

2. У больных РМЖ до и после завершения курсов антрациклинсодержащей химиотерапии с целью выявления кардиотоксичности целесообразно применение технологии спекл-трекинг эхокардиографии в двумерном и трехмерном режимах и определение биомаркеров (в.ч. тропонина Т и NT-pro BNP).

3. Преимуществом метода 3D спекл-трекинг эхокардиографии является одновременная более точная оценка ФВ ЛЖ, также дополнительных параметров деформации ЛЖ.

4. Больные РМЖ с АГ и нормотензией, у которых при антрациклинсодержащей химиотерапии выявлены признаки кардиотоксичности по данным спекл-трекинг эхокардиографии и повышения уровня биомаркеров (высококочувствительный тропонин Т и NT-proBNP) должны наблюдаться кардиологом совместно с онкологом.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Авалян А.А.**, Кириллова М.Ю., Шитов В.Н., Ощепкова Е.В., Саидова М.А., Стенина М.Б, Чазова И.Е. Поиск ранних маркеров кардиотоксичности противоопухолевого лечения у больных раком молочной железы в зависимости от уровня артериального давления // Системные гипертензии. – 2017. Т. 14– №3. – С. 21–27.

2. **Авалян А.А.**, Саидова М. А., Ощепкова Е. В., Чазова И.Е. Современные подходы к выявлению ранней субклинической кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, у больных раком молочной железы // Евразийский кардиологический журнал–2018 – №3. – С. 50–55.

3. **Авалян А.А.**, Ощепкова Е.В., Саидова М.А., Шитов В.Н., Глазкова Е.В., Стенина М.Б., Чазова И.Е. Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклинсодержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубина и исходного уровня артериального давления // Системные гипертензии. – 2018. Т.15 – № 4. – С. 59–64.

4. Ощепкова Е.В., **Авалян А.А.**, Рогоза А.Н., Гориева Ш.Б., Саидова М.А., Чазова И.Е. Неконтролируемая артериальная гипертензия у больных раком молочной железы и риск развития кардиотоксичности при антрациклинсодержащей химиотерапии // Системные гипертензии–2019 –Т.16– №4. – С.38-44.

5. Казанцева М. Л., Ощепкова Е. В., Саидова М. А., **Авалян А. А.**, Чазова И. Е. Сердечно-сосудистые осложнения после противоопухолевой терапии у онкологических больных в отдаленные сроки (>1 года) // Евразийский кардиологический журнал–2019– №3. – С. 50-56.

6. Заирова А.Р., Рогоза А.Н., **Авалян А.А.**, Ощепкова Е.В. Влияние комбинированной химиотерапии у женщин больных раком молочной железы на жесткость общей сонной артерии и показатели пульсовой волны по данным эхо-трекинга // Евразийский кардиологический журнал–2019 – №4. – С. 122–127.

7. **A. Avalyan**, M. Kirillova, V. Shitov, M.Saidova, M. Stenina, E. Oshchepkova, I. Chazova. Global longitudinal strain as marker of cardiotoxicity in patients with triple negative breast cancer with or without arterial hypertension//Journal of Hypertension, ESH Abstract book Vol 35, e-Supplement 2, September 2017 pp.24.18

8. **A.Avalyan**, V. Shitov, M. Saidova, M.Bolotova, E. Oshchepkova, I. Chazova. Cardiotoxicity in patients with triple negative breast cancer undergoing anthracycline chemotherapy depending on blood pressure level // Journal of Hypertension, ESH Abstract book vol 36, e-Supplement 1, June 2018,e56

9. **A.Avalyan**, V. Shitov, M. Saidova, M.Bolotova, E. Oshchepkova, I. Chazova.Early markers of cardiotoxicity in patients with breast cancer with or without arterial hypertension // Journal of Hypertension, ESH Abstract book vol 36, e-Supplement 1, June 2018, e57

10. M. Saidova, **A. Avalyan**, E. Oshchepkova, V. Shitov, I. Chazova. Application of 2d and 3d speckle tracking imaging in the assessment of early cardiotoxicity of chemotherapy in patients with breast cancer and arterial hypertension// Journal of Hypertension, ESH Abstract book vol 37 - Supplement 1,p. e181

11. **A. Avalyan**, E. Oshchepkova, M. Saidova, I. Chazova. The study of biomarkers of myocardial damage in patients with breast cancer and arterial hypertension on the background of anthracycline-containing chemotherapy // Journal of Hypertension, ESH Abstract book vol37 - Supplement 1,p. e245.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АГТ – антигипертензивная терапия

АД – артериальное давление
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
КАГ – контролируемая артериальная гипертензия
КДР – конечно – диастолический размер
КСР – конечно – систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МЖП – межжелудочковая перегородка
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
НАГ – неконтролируемая артериальная гипертензия
ОБ – онкологический больной
ОТС – относительная толщина стенок
ОХ – общий холестерин крови
РМЖ – рак молочной железы
САД – систолическое артериальное давление
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СТЭ – спекл-трекинг эхокардиография
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ХТ – химиотерапия
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
GCS – глобальная циркулярная деформация
GLS – глобальная продольная деформация
GRS – глобальная радиальная деформация
GAS – глобальная площадь деформации