

DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.21-27

Поиск ранних маркеров кардиотоксичности противоопухолевого лечения у больных раком молочной железы в зависимости от уровня артериального давления

A.A.Авалян¹, М.Ю.Кириллова¹, В.Н.Шитов¹, Е.В.Ощепкова¹, М.А.Саидова¹, М.Б.Стенина², И.Е.Чазова¹¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

✉ani_avalian@mail.ru

Цель исследования – изучить возможности метода недоплерографического изображения миокарда (Speckle Tracking Imaging) в двумерном режиме (2D Strain) для раннего выявления кардиотоксичности у больных раком молочной железы (РМЖ) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) на фоне проведения антрациклинсодержащей химиотерапии.

Материалы и методы. В исследование были включены 70 больных тройным негативным РМЖ (средний возраст 48,6±13,3 года), получавших химиотерапию с включением антрациклинов, таксанов и производных платины (8 курсов). Больным выполнялось ультразвуковое исследование сердца, включая метод недоплерографического изображения миокарда (Speckle Tracking Imaging) в двумерном режиме (2D Strain) до и после 8 курсов химиотерапии. Для оценки глобальной систолической функции ЛЖ определялись фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (по методу Simpson's Biplane) и показатель глобального продольного стрейна (глобальная продольная деформация левого желудочка – global longitudinal strain, GLS, по данным метода недоплерографического изображения миокарда в двумерном режиме). Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=18) – больные с анамнезом АГ и 2-я группа (n=52) – без анамнеза АГ.

Результаты. Значения показателя GLS до начала курсов химиотерапии в 1-й группе (с АГ) были ниже нормальных значений (-19,1±2,8% vs -22,1±1,8%; p<0,05) и ниже, чем во 2-й группе, без АГ (-20,1±2,8%; p>0,05). После 8 курсов химиотерапии наблюдалось снижение показателя GLS как в общей группе (с -20,0±2,8 до -18,5±2,9%; p<0,05), так и в 1 и 2-й группах: в 1-й группе выявлено снижение с -19,1±2,8 до -16,4±3,8% (p<0,05); во 2-й группе с -20,1±2,8 до -19,2±2,4% (p<0,05). Значения показателя GLS снизились более чем на 15% у 12 (17%) женщин из всех наблюдаемых больных. Несмотря на то, что ФВ ЛЖ снижалась в обеих группах, она находилась в пределах допустимых значений (норма ФВ ЛЖ>55%).

Заключение. GLS по данным метода недоплерографического изображения миокарда (Speckle Tracking Imaging) в двумерном режиме (2D Strain), вероятно, является одним из наиболее ранних маркеров кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, по сравнению с показателем ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: кардиоонкология, артериальная гипертензия, кардиотоксичность, глобальный продольный стрейн левого желудочка, химиотерапия, рак молочной железы.

Для цитирования: Авалян А.А., Кириллова М.Ю., Шитов В.Н. и др. Поиск ранних маркеров кардиотоксичности противоопухолевого лечения у больных раком молочной железы в зависимости от уровня артериального давления. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 21–27. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.21-27

Markers of early cardiotoxicity in patients with breast cancer undergoing chemotherapy depending on blood pressure level

[Original article]

A.A.Avalyan¹, M.Yu.Kirillova¹, V.N.Shitov¹, Ye.V.Oshchepkova¹, M.A.Saidova¹, M.B.Stenina², I.Ye.Chazova¹¹A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology National Research Medical Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a;²N.N.Blokhin National Research Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

✉ani_avalian@mail.ru

For citation: Avalyan A.A., Kirillova M.Yu., Shitov V.N. et al. Markers of early cardiotoxicity in patients with breast cancer undergoing chemotherapy depending on blood pressure level. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 21–27. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.21-27

Abstract

Objective. To study the possibility of the 2D Speckle Tracking Imaging in early detection of cardiotoxicity in patients with triple negative breast cancer and arterial hypertension (AH) during anthracycline-containing chemotherapy.

Materials and methods. 70 women (mean age 48.6±13.3 years) with triple negative breast cancer were enrolled. All patients underwent chemotherapy, including anthracycline, taxan, platinum-based agent. Echocardiography, including 2D Speckle Tracking Imaging, was performed on Vivid-E 9 ultrasound machine before and after 8 weeks of chemotherapy. Left ventricular ejection fraction (LVEF) (the biplane Simpson's method) and global longitudinal strain (GLS) (mean normal GLS of -22.1±1.8 for women) were analysed. Patients were divided into two groups: group 1 – with AH (n=18) and group 2 – with normal blood pressure (n=52).

Results. Before chemotherapy in group 1 GLS was lower than normal value (-19.1±2.8% vs -22.1±1.8%; p<0.05) and lower than in the group 2 (-19.1±2.8% vs -20.0±2.8%; p>0.05). After chemotherapy in all patients GLS decrease was observed from -20.0±2.8% to -18.5±2.9% (p<0.05) and in group 1 from -19.1±2.8% to -16.4±3.8% (p<0.05), group 2 from -20.0±2.8% to -19.2±2.4% (p<0.05). However LVEF remained within normal values. The values of GLS decreased by more than 15% in 12 (17%) of all the patients.

Conclusions. Apparently, GLS is the one of most sensitive early marker of chemotherapy – induced cardiotoxicity compared with the LVEF.

Key words: cardio-oncology, arterial hypertension, cardiotoxicity, global longitudinal strain of the left ventricle, chemotherapy, breast cancer.

В последние годы были достигнуты значительные успехи в лечении злокачественных опухолей [1]. Развитие новых технологий и терапевтических стратегий (оперативное лечение, лучевая терапия, таргетная и химиотерапия), их широкое внедрение в клиническую практику значительно снизили смертность, частоту рецидивов и улучшили выживаемость больных раком молочной железы (РМЖ) [2–4]. Вместе с тем ряд современных химиопрепаратов имеет высокую частоту побочных эффектов, включая кардиотоксичность. Было установлено, что развитие кардиотоксичности неблагоприятным образом влияет на прогноз и часто становится более значимым самостоятельным отягощающим фак-

тором у онкологических больных, включая тех, у кого удалось достичь стойкой ремиссии основного (опухолевого) заболевания [4–6]. Поиск ранних маркеров кардиотоксичности является одной из задач сформировавшегося за последние годы направления в медицине – кардиоонкологии, одним из положений которого является необходимость совместного ведения этих больных онкологом и кардиологом [7].

Определение, классификация и механизмы токсического воздействия химиотерапии на миокард были описаны в 1960-х годах, когда появились первые упоминания о развитии кардиотоксичности на фоне лечения новыми в то время препаратами – антрациклинами [8]. В основе антрацикли-

индуцированной кардиотоксичности лежит прямое повреждение миоцитов, приводящее к их апоптозу, а также не прямое действие, заключающееся в повышенном образовании свободных радикалов, вызывающих перекисное окисление мембран миоцитов и так называемый окислительный стресс [9–11]. Активные формы кислорода и свободные радикалы, высвобождаемые при лечении антрациклиновыми антибиотиками, вызывают поражение кардиомиоцитов, у которых повышается чувствительность к ним во время лечения. Свободные радикалы повреждают ДНК и вызывают перекисное окисление липидов, что, в свою очередь, может привести к гибели кардиомиоцитов и развитию сердечной недостаточности (СН) [11]. Помимо антрациклинов, кардиотоксическим действием обладает ряд других препаратов (моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназы, алкилирующие препараты, интерферон α) [9].

В структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин от злокачественных новообразований РМЖ занимает 1-е место в мире [12]. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах) определяется у 48% мужчин и 40% женщин [13]. В связи с этим сочетание АГ и РМЖ является нередким. По данным J.Piccirillo, 38% больных с онкологическими заболеваниями страдают АГ [14]. Сердце является органом-мишенью при АГ, поскольку в случае отсутствия лечения развивается систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) [15]. Наличие АГ или ее развитие в процессе химиотерапии являются одними из факторов риска кардиотоксичности [16, 17]. К другим отягощающим факторам относятся: возраст, женский пол; кумулятивная доза антрациклинов, режим введения; сочетание с другими кардиотоксическими препаратами, лучевая терапия левой половины грудной клетки и средостения [18].

К основным методам диагностики кардиотоксичности относятся: определение биомаркеров (натрийуретические пептиды, высокочувствительный тропонин) электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) и магнитно-резонансная томография сердца. У онкологических больных в процессе химиотерапии рекомендуется проведение ЭхоКГ как одного из наиболее информативных методов диагностики структурно-функционального состояния сердца [19, 20]. В последние годы появились работы с использованием новых технологий ЭхоКГ (2D и 3D Speckle Tracking Imaging), позволяющими выявить ранние изменения, предшествующие снижению фракции выброса (ФВ) ЛЖ и прогрессированию СН.

Цель исследования – изучение возможностей метода недоплерографического изображения миокарда (Speckle Tracking Imaging) в двумерном режиме (2D Strain) для раннего выявления кардиотоксичности у больных РМЖ в сочетании и без АГ на фоне химиотерапии с включением антрациклинов, таксанов и производных платины.

Материалы и методы

В исследование были включены 70 больных тройным негативным фенотипом РМЖ, получавших химиотерапию антрациклинами (доксорубицин), таксанами (паклитаксел) и производными платины – цисплатин (8 курсов). В зависимости от стадии проводились разные варианты лечения: с точки зрения длительности (8 или 16 нед), частоты введения препаратов (еженедельно и 1 раз в 2 нед) и кумулятивной дозы препаратов.

Все больные обследовались в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» до начала химиотерапии. Весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий по поводу РМЖ (обследование, химиотерапия, хирургическое лечение, лучевая терапия) и последующее наблюдение за больными проводилось в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина».

В исследование включались больные, соответствующие следующим критериям: первично операбельный (T1-2N0-1M0 и T3N0-1M0) и первично неоперабельный (T4N любое M0 и T3N2-3M0) РМЖ; ECOG 0-1; наличие гистологического подтверждения диагноза, отсутствие в опухоли рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2.

Наличие в анамнезе других злокачественных новообразований, в том числе рака второй молочной железы, допускалось, если:

- а) с момента окончания лечения прошло 5 лет и более;
- б) отсутствуют признаки диссеминации болезни;
- в) суммарная доза доксорубина, полученного ранее, составляет 200 мг/м² и менее.

Таким образом, больные первично операбельным РМЖ получали лечение в течение более короткого промежутка времени (8 нед) и с меньшими интервалами (еженедельно) по сравнению с больными первично неоперабельным РМЖ (16 нед лечения, курсы 1 раз в 2 нед). Планируемая кумулятивная доза доксорубина за весь период лечения у больных первично операбельным РМЖ составила 200 мг/м², у больных первично неоперабельным – 320 мг/м².

Критериями исключения из исследования были: предшествующая терапия РМЖ (лекарственная, лучевая, хирургические вмешательства), онкологические заболевания в анамнезе в течение последних 5 лет, тяжелая сопутствующая патология: клинически значимые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ < 30 мл/мин на 1,73 м³, креатинин крови более 130 ммоль/л, протеинурия); клинически значимое нарушение функции печени (повышение аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы более чем в 3 раза от верхней границы нормы).

Кардиологическое обследование включало: клинические анализы, съемку ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ со структурно-функциональной оценкой ЛЖ, включая метод недоплерографического изображения миокарда в двумерном режиме, а также трехкратное измерение клинического артериального давления (АД) методом Короткова с интервалом 1–2 мин в положении сидя. ЭхоКГ выполнялось на ультразвуковом аппарате Vivid-9 с использованием матричного секторного фазированного датчика M4S. Для оценки глобальной систолической функции ЛЖ определялись: ФВ ЛЖ в режиме 4 и 2 камер по методу Simpson's Biplane (за норму ФВ ЛЖ принимались значения менее 55%) и показатель глобальной продольной деформации ЛЖ (global longitudinal strain – GLS) по данным метода недоплерографического изображения миокарда в двумерном режиме, который оценивался по двумерным эхокардиографическим изображениям из апикального доступа на уровне 4, 2 и 3 камер. Признаками кардиотоксичности считались снижение ФВ ЛЖ более 5% от исходного уровня у больных с симптомами СН и более 10% – у больных с отсутствием симптомов СН, а также снижение ФВ ЛЖ ниже 55% [19, 20]. Укорочение представлено отрицательными величинами деформации и ее скорости. Согласно данным мировой литературы за норму принимались средние значения GLS для женщин – 22,1±1,8% [21].

Метод недоплерографического изображения миокарда в двумерном режиме основан на анализе движения черных или белых пятен (speckle) на стандартном эхокардиографическом изображении в двумерном режиме (В-режим) в течение сердечного цикла с помощью специального программного обеспечения. Путем кадрового отслеживания определяется расстояние, на которое перемещается пятно от кадра к кадру и, учитывая частоту смены кадров, скорость движения пятна. Сегменты с плохим качеством изображения исключались из анализа программного обеспечения. В программном обеспечении заложено построение кривых деформации для каждого выбранного сегмента миокарда. По движению пятнистых структур получают данные о деформации и скорости деформации всех участков миокарда [22].

После анализа продольной деформации, выполненного из трех верхушечных позиций, программное обеспечение автома-

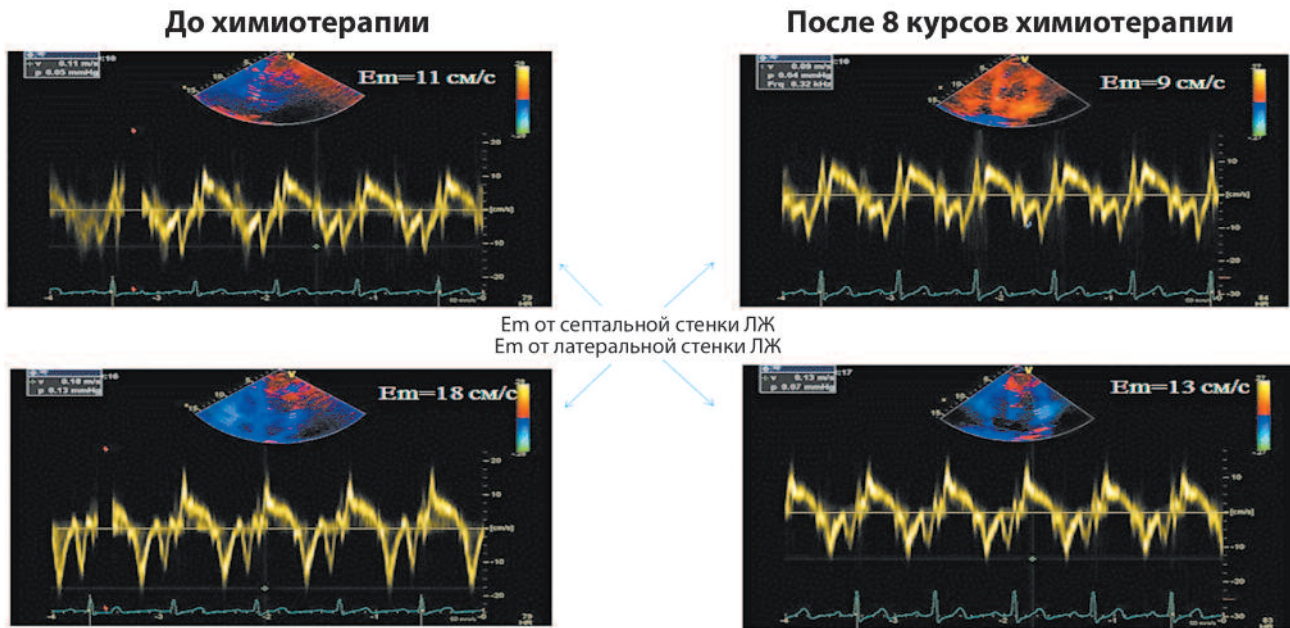
Таблица 1. Параметры систолической функции ЛЖ и показателя GLS по данным ЭхоКГ

	1-я группа		2-я группа	
	до химиотерапии	после химиотерапии	до химиотерапии	после химиотерапии
КДО ЛЖ, мл	83,0±5,3	88,0±6,0	90,7±2,2	91,8±2,3
КСО ЛЖ, мл	26,0±2,3	33,0±3,0*	31,3±0,9	35,2±1,1*
ФВ ЛЖ, %	68,9±5,8	63,7±6,7	65,3±4,3	61,4±5,0*
УО ЛЖ, мл	57,0±3,6	56,0±3,0	59,9±1,8	52,3±3,0*
GLS, %	-19,1±2,8	-16,4±3,8*	-20,1±2,8	-19,2±2,4*

* $p < 0,05$.

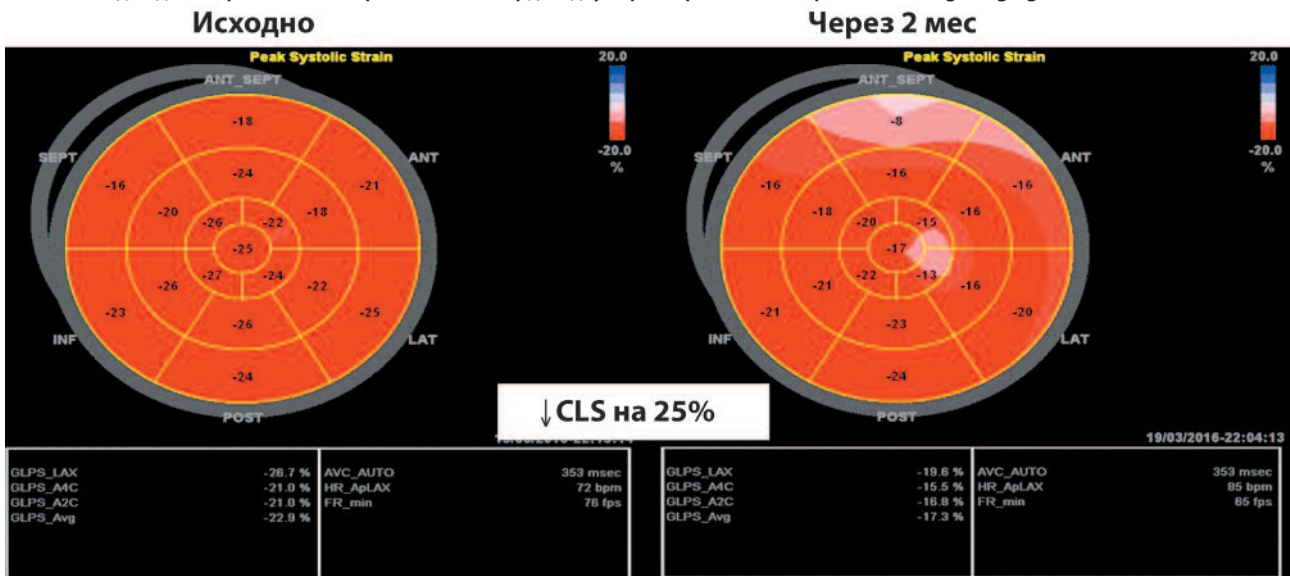
Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3 данные представлены в виде $M \pm SD$.

Рис. 1. Тканевая миокардиальная доплерография.



Примечание. На рисунке представлено снижение скорости E_m от латеральной и септальной стенок ЛЖ по данным ТМД после 8 курсов химиотерапии.

Рис. 2. Метод недоплеровского изображения миокарда в двумерном режиме (2D Speckle Tracking Imaging).



Примечание. На рисунке представлено кардиотоксическое воздействие химиотерапии в виде снижения показателя GLS (изменение цветового и числового значений деформации) у больной РМЖ через 2 мес после лечения кардиотоксическими противоопухолевыми препаратами.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных с выраженным снижением показателя GLS в сравнении с остальными больными

Показатель	Подгруппа А со снижением GLS >15% (n=12)		Подгруппа Б GLS ≤15% (n=58)		p
	до химиотерапии	после химиотерапии	до химиотерапии	после химиотерапии	
Возраст, лет	46,0±3,5		48,1±3,4		н/д
Частота АГ, %	25,0		25,8		н/д
Длительность АГ, годы	17,0±13,0		7,2±5,2		н/д
Частота развившейся гипотензии, %		66,7		34,4	<0,05
САД, мм рт. ст.	122,3±3,6	108,5±4,5	120,6±3,2	115,9±2,6	н/д
ДАД, мм рт. ст.	77,9±2,6	72,8±2,0	78,1±1,1	73,1±2,4	н/д
ИМТ, кг/м ²	28,6±1,4	23,9±2,7	26,1±1,5	23,4±2,1	н/д
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,3±0,2	3,0±0,2	4,6±0,1	3,4±0,1	<0,05
Гемоглобин, г/л	123,8±8,2	96,2±4,7	124,1±8,0	104,5±2,4	<0,05
СКФ, мл/мин	97,9±6,9	97,7±9,1	96,0±6,7	90,6±4,1	н/д

Примечание. Здесь и в табл. 3 н/д – недостоверно.

Таблица 3. Клиническая характеристика больных в зависимости от уровня АД, регистрируемого при проведении химиотерапии

	1-я подгруппа АГ (n=15)	2-я подгруппа, нормотензия (n=27)	3-я подгруппа, гипотензия (n=28)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Возраст, лет	54,6±3,0	48,1±2,8	47,2±3,8	<0,05	<0,05	н/д
ИМТ, кг/м ²	28,9±1,6	26,2±1,4	23,3±0,9	н/д	<0,05	н/д
ЧСС, уд/мин	75,1±3,4	77,8±3,8	76,6±5,3	н/д	н/д	н/д
ФВ ЛЖ, %	64,5±1,5	61,7±1,9	60,7±1,2	н/д	н/д	н/д
Частота снижения ФВ ЛЖ >10%	6,7	11,1	16,6	<0,05	<0,05	<0,05
Частота снижения GLS >15%	13,4	14,8	26,7	н/д	<0,05	<0,05

тически представляет топографию всех 17 проанализированных сегментов ЛЖ в виде так называемого «бычьего глаза» [23].

Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась из апикальной 4-камерной позиции путем вычисления раннего (Е) и позднего (А) пиков диастолического наполнения ЛЖ и соотношения Е/А. По данным тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД) определялись скорости движения фиброзного кольца митрального клапана от латеральной и септальной стенок ЛЖ (Em1 и Em5).

У всех больных с известным анамнезом АГ была скорректирована или подобрана (если ранее не проводилась) антигипертензивная терапия (АГТ) препаратами из класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II/β-адреноблокаторов/антагонистов кальция/диуретиков и/или их комбинации.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica, версия 10. Средние величины представлены как M±m. Статистически значимыми считались различия при p<0,05. При нормальном распределении рассчитывались: среднее арифметическое и 95% доверительный интервал, между собой данные сравнивались с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок. Для сравнения связанных выборок использовались критерии Стьюдента для связанных выборок и Вилкоксона при ненормальном распределении. Для проведения анализа согласованности при интерпретации результатов ЭхоКГ по методу Simpson's's Viplane и показателя GLS по данным метода недоплерографического изображения миокарда в двумерном режиме определялся коэффициент Каппа Коэна (Cohen's kappa). Значение коэффициента Каппа Коэна выше 0,8 расценивалось как критерий хорошей согласованности методик.

Результаты и обсуждение

Больные РМЖ в зависимости от наличия или отсутствия АГ были разделены на две группы: 1-я группа (n=18) – больные

АГ, средний возраст составил 57,1±12,6 года и 2-я группа (n=52), включавшая больных, которые не указывали на наличие АГ в анамнезе. Больные во 2-й группе были в среднем на 15 лет моложе больных в 1-й, их средний возраст составил 42,0±8,8 года.

У больных АГ, составивших 25,7% от всех наблюдаемых женщин, продолжительность АГ составила от 1 года до 30 лет (в среднем 9 лет). На момент включения в исследование эти больные принимали АГТ, указанные в разделе «Материалы и методы». Средний уровень АД в этой группе составил 130,8±2,3/79,5±2,7 мм рт. ст., средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) 70,3±2,4 уд/мин. После 8 или 16-недельной химиотерапии у 10 (55,5%) больных на фоне АГ сохранялся целевой уровень АД (среднее систолическое АД – САДср составило 126,2±4,5 мм рт. ст., среднее диастолическое АД – ДАДср – 71,6±3,5 мм рт. ст., ЧССср – 75,0±3,3 уд/мин). У 8 (44,4%) больных, которым проводилась АГТ, было зарегистрировано повышение АД (САДср составило 162,2±11,2 мм рт. ст., ДАДср – 98,3±4,9 мм рт. ст., ЧССср – 81,7±4,9 уд/мин), в связи с чем проводилась коррекция АГТ.

У больных 2-й группы уровень АДср составил 114,5±1,3/76,2±1,0 мм рт. ст., ЧССср – 66,6±1,3 уд/мин. В процессе химиотерапии у 7 (13,4%) больных этой группы с исходной нормотензией отмечалось повышение АД, сопровождающееся головной болью (САДср до 148,3±5,8 мм рт.ст. и ДАДср – 94,1±3,7 мм рт. ст., ЧССср – 65,4±2,2 уд/мин). Повышение АД у этих больных было расценено как индуцированная химиотерапией АГ. У 17 (32,7%) больных этой группы сохранялась нормотензия (САДср – 122,4±6,7 мм рт. ст., ДАДср – 78,1±6,6 мм рт. ст., ЧССср – 77,1±2,8 уд/мин). Следует отметить, что у 28 (53,8%) больных с исходной нормотензией развилась гипотензия (САДср составило 80,2±8,9 мм рт. ст., ДАДср составило 56,4±4,3 мм рт. ст., ЧССср – 77,5±2,3 уд/мин), сопровождавшаяся общей слабостью и головокружением.

Показатели ЭхоКГ представлены в табл. 1 и на рис. 1. После 8 курсов химиотерапии в целом у больных отмечалось увеличение конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ и снижение ударного объема (УО) ЛЖ, ФВ ЛЖ, однако эти изменения находились в пределах нормальных значений функционального состояния ЛЖ. В обеих группах только у 10 (7%) больных регистрировалось снижение ФВ ЛЖ > 10% от исходного уровня (диагностический критерий).

Показатель GLS по данным метода недоплеровского изображения миокарда в двумерном режиме исходно в 1-й группе больных с АГ был ниже нормальных значений ($-19,1 \pm 2,8\%$, $p < 0,05$), в то время как во 2-й группе показатель GLS был в пределах нормальных значений ($-20,1 \pm 2,8\%$).

После 8 курсов химиотерапии наблюдалось снижение показателя GLS у всех больных (с $-20,0 \pm 2,8$ до $-18,5 \pm 2,9\%$; $\Delta = 1,5\%$, $p < 0,05$). Анализ глобальной продольной деформации ЛЖ по группам выявил снижение GLS в обеих группах, однако степень снижения была больше в 1-й группе с АГ: с $-19,1 \pm 2,8$ до $-16,4 \pm 3,8\%$ ($\Delta = 2,7\%$, $p < 0,05$), а во 2-й группе GLS снизился с $-20,1 \pm 2,8$ до $-19,2 \pm 2,4\%$ ($\Delta = 0,9\%$, $p < 0,05$). Значения GLS в обеих группах после химиотерапии снизились более чем на 15% (диагностический критерий) у 12 (17%) женщин (рис. 2).

Далее все больные были разделены на 2 подгруппы:

1) **подгруппа А** включала больных со снижением GLS > 15% ($n = 12$), диагностический критерий;

2) **подгруппа Б** больных, у которых GLS снизился менее 15% ($n = 58$).

Сравнительная характеристика подгрупп А и Б представлена в табл. 2. У больных обеих подгрупп в процессе лечения противоопухолевыми препаратами развилась анемия, однако подгруппа А (со снижением GLS > 15%) характеризовалась более выраженным снижением гемоглобина по сравнению с подгруппой Б. Обращает на себя внимание достоверно большая частота зарегистрированной гипотензии у больных со снижением GLS > 15%. По показателям возраста, частоты АГ, среднего уровня АД, индексу массы тела (ИМТ) больные этих подгрупп не различались. После 8 курсов химиотерапии у всех больных не было выявлено достоверного снижения показателей функции почек, изменений углеводного и липидного обмена. В подгруппе А были 3 женщины с АГ, которые были на 10 лет старше больных без АГ (средний возраст $54,6 \pm 11,2$ года), с длительным анамнезом АГ (в среднем до 20 лет), ожирением (ИМТ составил $32,8 \pm 2,1$ кг/м²).

Снижение ФВ ЛЖ > 10% от исходного уровня регистрировалось у всех больных в подгруппе А, где диагностически значимо снижался GLS > 15%. Для проведения анализа согласованности методик определения ФВ ЛЖ и GLS определялся коэффициент Каппа Коэна, который позволяет оценить согласованность разных систем в принятии решения о наличии патологических изменений или их отсутствии в каждом случае. Полученный в исследовании анализ значения коэффициента Каппа Коэна составил 0,029 и выявил существенные разногласия при сопоставлении показателя динамики ФВ ЛЖ по данным трансторакального ЭхоКГ с показателем динамики GLS по данным метода недоплеровского изображения миокарда в двумерном режиме.

Далее был проведен анализ ФВ ЛЖ и показателя GLS в зависимости от значений АД, регистрируемых в процессе химиотерапии (табл. 3). Больные были разделены на 3 подгруппы: в **1-ю подгруппу** вошли больные с прогрессирующим АГ ($n = 8$) и больные, у которых отмечалась АГ, индуцированная химиотерапией ($n = 7$), во **2-ю подгруппу** – больные с контролируемой АГ ($n = 10$) на фоне АГТ и больные с нормальными значениями АД ($n = 17$) и в **3-ю подгруппу** – больные, у которых развилась гипотензия в процессе химиотерапии.

Больные 1-й подгруппы были старше, у них был выше ИМТ. Различия выявлены по частоте снижения по диагностическому снижению ФВ ЛЖ > 10% от исходного уровня у больных 3-й подгруппы с развившейся гипотензией.

Известно, что кардиотоксичность химиотерапии может проявляться в виде тахикардии, изменения сегмента ST–T, наруше-

ниями ритма и проводимости, а также удлинением продолжительности интервала QT [23]. В данном исследовании анализ ЭКГ до и после 8 курсов химиотерапии не выявил существенных изменений: продолжительность интервала QT уменьшилась с $394,1 \pm 32,9$ до $378,3 \pm 34,7$ мс ($p < 0,05$), корригированный интервал QT практически не изменился после курсов химиотерапии [с $407,9 \pm 21,9$ до $407,6 \pm 20,0$ мсек ($p > 0,05$)], что, возможно, связано с небольшой выборкой больных, особенностями курсов химиотерапии, типом вводимых химиопрепаратов. Показано, что из всех химиопрепаратов чаще наблюдается удлинение интервала QT при лечении триоксидом мышьяка, который применяется при некоторых лейкозах и миеломах [24]. В проведенном исследовании ЧСС после лечения химиопрепаратами достоверно участилась с $67,9 \pm 10,9$ до $76,8 \pm 13,1$ уд/мин ($p < 0,05$). По данным отечественных авторов при тахикардии есть опыт применения урежающих ЧСС препаратов, что может благоприятно повлиять на прогноз у этой категории больных [25].

Включенные в исследование больные имели особенности – это были молодые женщины с тройным негативным фенотипом РМЖ. Эти опухоли занимают особое место в связи с агрессивным течением заболевания, высоким пролиферативным потенциалом, отсутствием мишеней для препаратов таргетного действия и необходимостью интенсификации индукционной химиотерапии. Интенсификация курса достигалась в исследовании за счет сокращения интервалов между курсами, и соответственно, сопровождалась ожидаемым учащением частоты развития кардиотоксических эффектов.

Распространенность АГ среди больных с онкологическими заболеваниями в среднем составляет 30% [26]. Частота АГ у больных РМЖ в данном исследовании составила 25,7%. К кардиотоксическим эффектам на фоне химиотерапии принято относить прогрессирование диагностированной ранее АГ или впервые возникшее повышение АД [9, 32]. По данным литературы описывают общие патофизиологические механизмы для развития АГ и кардиотоксичности, в частности, ухудшение функции эндотелия, повышение окислительного стресса [17]. В проведенном исследовании выявлено, что у 8 (44,4%) больных отмечалось прогрессирование АГ, у 7 больных (13,4%) развилась АГ, индуцированная химиотерапией. Полученные данные совпадают с данными литературы. Впервые возникшая АГ на фоне противоопухолевой терапии регистрируется у больных онкологическими заболеваниями в 10%, а в некоторых случаях достигает 36% [32].

Полученные данные, по-видимому, обусловлены небольшой однородной выборкой больных, фенотипом РМЖ, проводимым коротким курсом и типом химиотерапии. Однако эти больные требуют дальнейшего наблюдения кардиологом в связи с тем, что им предстоит оперативное лечение, дальнейшая лучевая терапия и, в некоторых случаях, возобновление химиотерапии.

Следует отметить, что в проведенном исследовании у значительной части больных наблюдалось снижение АД, что связано с побочными действиями ряда применяемых химиотерапевтических препаратов (цисплатин, паклитаксел). Установлено, что цисплатин снижает уровень АД во время курсов химиотерапии, приводя к развитию выраженной клинической гипотензии [27]. В нашем исследовании этим больным проводилась коррекция гипотензии (возвышенное положение нижнего конца на 15–45°, применение компрессионного трикотажа, инфузионная терапия), но, по-видимому, она была недостаточно контролируемой, так как САД_{ср} составило $80,2 \pm 8,9$ мм рт. ст., ДАД $56,4 \pm 4,3$ мм рт. ст.

С целью выявления маркеров раннего поражения миокарда в исследовании определяли ФВ ЛЖ и продольную деформацию. Признаком кардиотоксичности считали снижение ФВ ЛЖ > 10% от исходного значения, снижение ФВ ЛЖ < 55%, а также снижение GLS ниже средних значений ($-22,1 \pm 1,8\%$) [21]. Деформация продольных волокон является изменением длины субэндокардиального продольного мышечного волокна во время его сокращения. Эти волокна наиболее уязвимы вви-

ду особенностей анатомии коронарного русла и оказываемого на них внутрисердечного давления. Показано, что изменение продольной деформации является наиболее чувствительным маркером преходящей ишемии миокарда при атеросклеротическом поражении коронарных артерий [28].

Проведенное исследование не выявило в указанные сроки значимого снижения ФВ ЛЖ в процессе химиотерапии. Вместе с тем у 10 (7%) больных регистрировалось снижение ФВ ЛЖ > 10% от исходного уровня (диагностический критерий кардиотоксичности). Показатель GLS достоверно снижался в процессе химиотерапии у всех больных, достигая диагностического критерия (более 15%) у 12 (17%) женщин. В исследовании G.Portugal и соавт. было показано развитие кардиотоксичности, основываясь на критериях ЭхоКГ, у 18,9% больных РМЖ, при этом у 97 (61,4%) наблюдалось снижение GLS > 18%, которое было более значимым у больных с последующим развитием симптомов СН, индуцированных противоопухолевой терапией. Похожие результаты были получены в исследовании A.Boyd и соавт., в котором оценивались ФВ ЛЖ и GLS у больных РМЖ, получавших антрациклинсодержащую химиотерапию. После лечения противоопухолевыми препаратами отмечалось снижение GLS (с $-20,0 \pm 1,6$ до $-19,1 \pm 1,8\%$, $p < 0,01$), а также снижение ФВ ЛЖ, но в пределах нормальных значений (с $60,0 \pm 3,0$ до $59,0 \pm 3,0\%$, $p = 0,04$) [29–31].

Следует отметить, что в проведенном нами исследовании у больных с АГ выявлены исходно более низкие значения показателя GLS и большая степень его снижения в процессе химиотерапии, чем у больных без АГ. В процессе химиотерапии диагностически значимое снижение ФВ > 10% от исходного уровня и снижение GLS > 15% было достоверно чаще в подгруппе больных с гипотензией и анемией. В некоторых случаях анемия была выраженная и потребовавшая

гемотрансфузии. Сочетание гипотензии и анемии усиливает кардиотоксическое действие вследствие ухудшения кровоснабжения миокарда и возникновения гипоксии кардиомиоцитов.

Для проведения анализа согласованности при интерпретации результатов ЭхоКГ определялся коэффициент Каппа Козна. Полученный в исследовании анализ значения коэффициента Каппа Козна выявил существенные разногласия при сопоставлении показателя динамики изменения ФВ ЛЖ по данным трансоракальной ЭхоКГ с показателем динамики GLS по данным метода недоплеровского изображения миокарда в двумерном режиме. Причины такого несоответствия могут быть связаны с тем, что эти два показателя с разных сторон характеризуют сократительную функцию миокарда ЛЖ, и можно предположить, что показатель GLS по данным метода недоплеровского изображения миокарда в двумерном режиме дает возможность выявить тех больных, у которых снижение ФВ ЛЖ еще не достигло диагностических критериев. Данные литературы предполагают, что GLS может быть одним из наиболее ранних маркеров субклинической кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией [31], что требует проведения дальнейших исследований.

Первые результаты проведенного исследования показали, что больные с АГ и РМЖ, получающие химиотерапию антрациклинами, таксанами и производными платины, составляют группу риска развития кардиотоксичности и должны наблюдаться онкологом и кардиологом. Предрасполагающими факторами кардиотоксичности являются анемия и гипотония, в особенности снижение ДАД.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Brana I, Taberner J. Cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2010; 21: 173–9.
2. Gillespie HS, McGann CJ, Wilson BD. Noninvasive diagnosis of chemotherapy related cardiotoxicity. *Curr Cardiol Rev* 2011; 7: 234–44.
3. Jensen BV. Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer. *Semin Oncol* 2006; 33: 15–21.
4. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS et al. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8597–605.
5. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 365–75.
6. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Козлова Е.В. и др. Кардиомиопатия, индуцированная полихимиотерапией, у больных раком молочной железы. *Клиницист*. 2011; 3: 109–11. / Korneeva O.N., Drapkina O.M., Kozlova E.V. et al. Kardiomiopatiya, indutsirovannaya polikhimioterapiей, u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy. *Klinitsist*. 2011; 3: 109–11. [in Russian]
7. Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. и др. Кардиотоксичность современных химиотерапевтических препаратов. *Атмосфера*. *Новости кардиологии*. 2012; 3: 9–19. / Shuykova K.V., Emelina E.I., Gendlin G.E. et al. Kardiotsichnost' sovremennykh khimioterapevticheskikh preparatov. *Atmosfera*. *Novosti kardiologii*. 2012; 3: 9–19. [in Russian]
8. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *JACC* 2010; 55 (3): 213–20.
9. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Кириллова М.Ю. и др. Риск развития артериальной гипертензии у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне противоопухолевого лечения. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 16–20. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Kirillova M.Yu., Stenina M.V. Risk of hypertension development in patients with oncological diseases under anticancer treatment. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 16–20. [in Russian]
10. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Кириллова М.Ю. и др. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания: поиск решений новых проблем. *Системные гипертензии*. 2015; 12 (2): 6–7. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Kirillova M.Yu. et al. Serdechno-sosudistyye i onkologicheskiye zabolevaniya: poisk resheniy novykh problem. *Sistemnye gipertenzii*. 2015; 12 (2): 6–7. [in Russian]
11. Sadurska E. Current Views on Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Cardiol* 2015; 36: 1112–9.
12. ВОЗ. URL: <http://www.who.int/ru/> / ВОЗ. URL: <http://www.who.int/ru/> [in Russian]
13. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v rossijskoi populyatsii bol'nykh arterial'noi gipertenziei. *Kardiologiya*. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
14. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004; 291 (20): 2441–7.
15. Шарипова Г.Х., Саидова М.А., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Влияние метаболического синдрома у больных артериальной гипертензией. *Альманах клинической медицины*. 2015; 1 (Спецвып.): 102–10. / Sharipova G.Kh., Saidova M.A., Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. Vliianie metabolicheskogo sindroma u bol'nykh arterial'noi gipertenziei. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2015; 1 (Spetsvyp.): 102–10. [in Russian]
16. Erika Matos, Borut Jug, Rok Blagus et al. A Prospective Cohort Study on Cardiotoxicity of Adjuvant Trastuzumab Therapy in Breast Cancer Patients. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107 (1): 40–47.
17. Robin K. Kuriakose, Rakesh C. Kukreja, and Lei Xi Potential. Therapeutic Strategies for Hypertension-Exacerbated Cardiotoxicity of Anticancer Drugs. *Oxid Med Cell Longev* 2016; Article ID 8139861; 9.
18. Bovelli D, Platanotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): 277–82.
19. Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1215–21.
20. Daher IN, Kim C, Saleh RR et al. Prevalence of abnormal echocardiographic findings in cancer patients: a retrospective evaluation of echocardiography for identifying cardiac abnormalities in cancer patients. *Echocardiography* 2011; 28: 1061–7.
21. Plana JC, Galderisi M, Barac A et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 911–39.
22. Mondillo S, Galderisi M, Mele D et al. Speckle-Tracking Echocardiography: A New Technique for Assessing Myocardial Function. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 71–8.
23. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016; August 26: 1–34. DOI:10.1093/eurheartj/ehw211
24. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2013; 18: 900–8.
25. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л. и др. Антрациклинсодержащая кардиотоксичность: перспективы использования ивабрадина. *Кардиосомастика*. 2012; 3 (4): 65–9. / Vasiuk Yu.A., Shkol'nik E.L. et al. Antratsiklinovaya kardiotsichnost': perspektivy ispol'zovaniya ivabradina. *Cardiosomatics*. 2012; 3 (4): 65–9. [in Russian]
26. Mouhayar E, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. *Tex Heart Inst J* 2011; 38 (3): 263–5.
27. Crawford SC. Acute Chemotherapy-Induced Cardiovascular Changes in Patients With Testicular Cancer: Are There Implications for Blood Pressure Management in Patients Receiving Chemotherapy? *J Clin Oncol* 2006; 24 (15): 2399–400.
28. Radwan H, Hussein E. Value of global longitudinal strain by two dimensional speckle tracking echocardiography in predicting coronary artery disease severity. *Egypt Heart J* 2017; 69: 95–101.
29. Stoodley PW, Richards DA, Boyd A et al. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14 (3): 228–34.
30. Portugal G, Moura Branco L, Galrinho A et al. Global and regional patterns of longitudinal strain in screening for chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Rev Port Cardiol* 2017; 36 (1): 9–15.
31. Boyd A, Stoodley P, Richards D et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS One* 2017; 12 (4): e0175544; 15.
32. Fraeman KH, Nordstrom BL, Luo W et al. Incidence of New-Onset Hypertension in Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study. *Int J Hypertens* 2013. Article ID 379252; 10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Авалян Ани Ашотовна – аспирант отд. ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии».
E-mail: ani_avalian@mail.ru

Кириллова Мария Юрьевна – канд. мед. наук., мл. науч. сотр. отд. Регистров сердечно-сосудистых заболеваний и координации и мониторинга научных программ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Шитов Виктор Николаевич – мл. науч. сотр. отд. ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Ощепкова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. Регистров сердечно-сосудистых заболеваний и координации и мониторинга научных программ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Стенина Марина Борисовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гипертонии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»