

Эхо-петля субклинической сердечно-сосудистой токсичности у женщин, связанной с терапией HER2-позитивного рака молочной железы

Першуков И. В.^{1,2,3}, Акбалаева Б. А.^{3,4}, Шульженко Л. В.^{5,6}, Батыралиев Т. А.⁷,
Гурович О. В.⁸, Виноградская В. В.⁹, Карбен З. А.¹⁰, Фетцер Д. В.¹¹, Кузнецова Т. Н.¹²,
Иваненкова Е. Ю.¹², Райимбек уулу Н.^{3,4}, Квасова М. В.¹, Калматов Р. К.³,
Иметова Ж. Б.³, Маматова С. М.³, Джайнакбаев Н. Т.², Сейдалиев А. О.²,
Рахальская Н. Н.²

¹БУЗ "Бобровская районная больница" МЗ Воронежской области. Бобров, Воронежская область, Россия;

²НУО "Казахстанско-Российский медицинский университет". Алматы, Республика Казахстан; ³БУЗ "Ошский государственный университет". Ош, Республика Кыргызстан; ⁴Медицинский центр "Ош-кардио имени М. М. Алиева". Ош, Республика Кыргызстан; ⁵БУЗ "НИИ — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского" МЗ Краснодарского края. Краснодар, Россия; ⁶ФГБОУ ВО "Кубанский ГМУ" Минздрава России. Краснодар, Россия;

⁷Салымбеков Университет. Бишкек, Республика Кыргызстан; ⁸ФГБОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко" Минздрава России. Воронеж, Россия; ⁹Клиника "Город Здоровья". Воронеж, Россия;

¹⁰Университет Санко, Шехиткамил, Газиантеп, Турция; ¹¹БУЗ "Городская клиническая больница № 52 Департамент здравоохранения г. Москвы". Москва, Россия; ¹²БУЗ ВО "Воронежская областная клиническая больница № 1". Воронеж, Россия

Цель. Оценить частоту и время появления субклинической сердечной дисфункции, связанной с терапией HER2-позитивного местнораспространённого или метастатического рака молочной железы, и проанализировать разницу во времени от значимого снижения глобальной продольной деформации левого желудочка (ЛЖ) (GLS LV) до выраженного снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ ("эхо-петля" кардиотоксичности).

Материал и методы. 187 женщин 58±11 лет без исходной сердечной дисфункции с верифицированным HER2-позитивным местнораспространённым или метастатическим раком молочной железы, получавших последовательно адъювантную лекарственную терапию доксорубицином+циклофосфамидом, доцетакселом+трастузумабом и монотерапию трастузумабом, наблюдались в 4 центрах четырех стран до 12 мес. с регулярным (каждые 3 нед.) эхокардиографическим контролем с определением спеклов.

Результаты. Субклиническая сердечная дисфункция, связанная с терапией рака молочной железы (СДСТР), в каждом блоке терапии появляется уже после первого курса, и ее частота значительно нарастает после каждого следующего курса по сравнению с предыдущим. К концу 4-го курса в каждом блоке терапии субклиническая СДСТР отмечается от 24,6% (практически у каждой 4-й пациентки в блоке химиотерапии) до 32,6-33,7% (практически каждая 3-я пациентка в блоках химиотаргетной и таргетной терапии). В 24 из 25 случаев тяжелой субклинической СДСТР (96%) с падением ФВ ЛЖ <40% предшествует снижение GLS LV на >15%. Разница по времени от снижения GLS

LV до падения ФВ ЛЖ <40% — "эхо-петля" кардиотоксичности — составляет от 5 до 16 нед. в зависимости от варианта терапии рака.

Заключение. До недавнего времени период выявленной умеренной субклинической сердечной дисфункции не использовался для назначения терапии профилактики и лечения кардиотоксичности. Более частый, чем предлагают последние рекомендации по кардиоонкологии, расширенный эхокардиографический контроль с определением спеклов может снизить частоту тяжелой субклинической и выраженной клинической сердечной дисфункции. Необходим пересмотр рекомендаций по инструментальному контролю кардиотоксичности для уменьшения частоты тяжелых сердечных осложнений терапии рака.

Ключевые слова: HER2-позитивный рак молочной железы, сердечная дисфункция, связанная с терапией рака, сердечно-сосудистая токсичность, спекл-трекинг эхокардиография, глобальная продольная деформация левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 08/05-2024

Рецензия получена 19/05-2024

Принята к публикации 10/06-2024



*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: cardio.ru@gmail.com

[Першуков И. В.* — д.м.н., профессор, врач РЭВДЛ, врач-кардиолог, профессор кафедры ОВП, профессор курса терапевтических дисциплин ЦПНМО, профессор кафедры ВБ1 ММФ, профессор кафедры ОВП, ORCID: 0000-0002-5356-1886, Акбалаева Б. А. — докторант PhD, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-0491-5334, Шульженко Л. В. — д.м.н., зав. отделением, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0002-2110-0970, Батыралиев Т. А. — д.м.н., профессор, руководитель Исполнительной дирекции Совета по развитию, Президент Ассоциации медицинских работников КР, ORCID: 0000-0003-4251-0327, Гурович О. В. — ассистент кафедры, ORCID: 0009-0008-5163-4747, Виноградская В. В. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0009-0002-7080-8665, Карбен З. А. — д.м.н., профессор, профессор департамента кардиологии, ORCID: 0000-0001-5622-3316, Фетцер Д. В. — к.м.н., зав. отделением, ORCID: 0000-0002-4143-8899, Кузнецова Т. Н. — врач-кардиолог областного кардиодиспансера, ORCID: 0000-0002-5492-7552, Иваненкова Е. Ю. — к.м.н., врач-кардиолог отделения кардиологии № 2, ORCID: 0009-0002-7473-5483, Райимбек уулу Н. — докторант PhD, врач-кардиолог, ORCID: 0009-0001-8587-705X, Квасова М. В. — врач-онколог, зав. поликлиникой, ORCID: 0009-0002-3406-1146, Калматов Р. К. — д.м.н., профессор, декан ММФ, профессор кафедры ММФ, ORCID: 0000-0002-0175-0343, Иметова Ж. Б. — доктор философии PhD, зав. курсом терапевтических дисциплин ЦПНМО, ORCID: 0000-0002-8307-8203, Маматова С. М. — к.м.н., зав. кафедрой ВБ1 ММФ, ORCID: 0000-0003-1128-8188, Джайнакбаев Н. Т. — д.м.н., профессор, ректор, ORCID: 0000-0002-0579-8109, Сейдалиев А. О. — д.м.н., профессор, проректор по науке, ORCID: 0000-0002-5045-7813, Рахальская Н. Н. — докторант кафедры ОВП, ORCID: 0000-0001-7857-3480].

Для цитирования: Першуков И. В., Акбалаева Б. А., Шульженко Л. В., Батыралиев Т. А., Гурович О. В., Виноградская В. В., Карбен З. А., Фетцер Д. В., Кузнецова Т. Н., Иваненкова Е. Ю., Райимбек уулу Н., Квасова М. В., Калматов Р. К., Иметова Ж. Б., Маматова С. М., Джайнакбаев Н. Т., Сейдалинов А. О., Рахальская Н. Н.

Эхо-петля субклинической сердечно-сосудистой токсичности у женщин, связанной с терапией HER2-позитивного рака молочной железы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(6):4038. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4038. EDN HSUSAO

Echo-loop of subclinical cardiovascular toxicity in women associated with HER2-positive breast cancer therapy

Pershukov I. V.^{1,2,3}, Akbalaeva B. A.^{3,4}, Shulzhenko L. V.^{5,6}, Batyraliev T. A.⁷, Gurovich O. V.⁸, Vinogradskaya V. V.⁹, Karben Z. A.¹⁰, Fetzer D. V.¹¹, Kuznetsova T. N.¹², Ivanenkova E. Yu.¹², Raimbek uulu N.^{3,4}, Kvasova M. V.¹, Kalmatov R. K.³, Imetova Zh. B.³, Mamatova S. M.³, Dzhaibakbaev N. T.², Seydalin A. O.², Rakhalskaya N. N.²

¹Bobrov District Hospital. Bobrov, Voronezh region, Russia; ²Kazakhstan-Russian Medical University. Almaty, Republic of Kazakhstan;

³Osh State University. Osh, Republic of Kyrgyzstan; ⁴Aliyev Osh Cardio Medical Center. Osh, Republic of Kyrgyzstan; ⁵Research Institute —

S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1. Krasnodar, Russia; ⁶Kuban State Medical University. Krasnodar, Russia; ⁷Salymbekov

University. Bishkek, Republic of Kyrgyzstan; ⁸Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia; ⁹City of Health Clinic. Voronezh,

Russia; ¹⁰Sanko University, Sehitkamil. Gaziantep, Turkey; ¹¹City Clinical Hospital № 52. Moscow, Russia; ¹²Voronezh Regional Clinical Hospital

№ 1. Voronezh, Russia

Aim. To assess the incidence and timing of subclinical cardiac dysfunction associated with therapy for HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer, and to analyze the difference in time from significant reduction in left ventricular (LV) global longitudinal strain (GLS) to significant reduction in LV ejection fraction (LVEF) (cardiotoxicity "echo-loop").

Material and methods. A total of 187 women 58±11 years without baseline cardiac dysfunction with verified HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who received sequential adjuvant therapy with doxorubicin+cyclophosphamide, docetaxel+trastuzumab and trastuzumab monotherapy were followed up in 4 centers in four countries within 12 months with regular (every 3 weeks) speckle-tracking echocardiographic monitoring.

Results. Subclinical cardiac dysfunction associated with breast cancer therapy (CTRCD) appears in each block of therapy after the first course. Its frequency increases significantly after each subsequent course compared to the previous one. By the end of the 4th course in each block of therapy, subclinical CTRCD is noted from 24,6% (almost every 4th patient in the chemotherapy block) to 32,6-33,7% (almost every 3rd patient in the chemotherapy and targeted therapy blocks). In 24 out of 25 cases of severe subclinical CTRCD (96%) with a fall in LVEF <40%, a decrease in LV GLS >15% was preceded. The time difference from a decrease in LV GLS to a decrease in LVEF <40% (cardiotoxicity "echo loop") ranges from 5 to 16 weeks depending on the cancer therapy option.

Conclusion. Until recently, the period of identified moderate subclinical cardiac dysfunction was not used to prescribe therapy for the prevention and treatment of cardiotoxicity. Enhanced speckle-tracking echocardiographic monitoring may reduce the incidence of severe subclinical and overt clinical cardiac dysfunction. Guidelines for cardiotoxicity monitoring should be reviewed to reduce the incidence of severe cardiac complications of cancer therapy.

Keywords: HER2-positive breast cancer, cardiac dysfunction, cancer therapy-related cardiac dysfunction, cardiovascular toxicity, speckle tracking echocardiography, left ventricular global longitudinal strain.

Relationships and Activities: none.

Pershukov I. V.* ORCID: 0000-0002-5356-1886, Akbalaeva B. A. ORCID: 0000-0002-0491-5334, Shulzhenko L. V. ORCID: 0000-0002-2110-0970, Batyraliev T. A. ORCID: 0000-0003-4251-0327, Gurovich O. V. ORCID: 0009-0008-5163-4747, Vinogradskaya V. V. ORCID: 0009-0002-7080-8665, Karben Z. A. ORCID: 0000-0001-5622-3316, Fetzer D. V. ORCID: 0000-0002-4143-8899, Kuznetsova T. N. ORCID: 0000-0002-5492-7552, Ivanenkova E. Yu. ORCID: 0009-0002-7473-5483, Raimbek uulu N. ORCID: 0009-0001-8587-705X, Kvasova M. V. ORCID: 0009-0002-3406-1146, Kalmatov R. K. ORCID: 0000-0002-0175-0343, Imetova Zh. B. ORCID: 0000-0002-8307-8203, Mamatova S. M. ORCID: 0000-0003-1128-8188, Dzhaibakbaev N. T. ORCID: 0000-0002-0579-8109, Seydalin A. O. ORCID: 0000-0002-5045-7813, Rakhalskaya N. N. ORCID: 0000-0001-7857-3480.

*Corresponding author:

cardio.ru@gmail.com

Received: 08/05-2024

Revision Received: 19/05-2024

Accepted: 10/06-2024

For citation: Pershukov I. V., Akbalaeva B. A., Shulzhenko L. V., Batyraliev T. A., Gurovich O. V., Vinogradskaya V. V., Karben Z. A., Fetzer D. V., Kuznetsova T. N., Ivanenkova E. Yu., Raimbek uulu N., Kvasova M. V., Kalmatov R. K., Imetova Zh. B., Mamatova S. M., Dzhaibakbaev N. T., Seydalin A. O., Rakhalskaya N. N. Echo-loop of subclinical cardiovascular toxicity in women associated with HER2-positive breast cancer therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(6):4038. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4038. EDN HSUSAO

в/в — внутривенно, ЛЖ — левый желудочек, РМЖ — рак молочной железы, СДСТР — сердечная дисфункция, связанная с терапией рака, СК — субклиническая, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СТЭ — трансторакальная эхокардиография с оценкой спеклов (спекл-трекинг эхокардиография), ТТ — таргетная терапия, ТТЭ — трансторакальная эхокардиография, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХТ — химиотерапия, ХТТ — химиотаргетная терапия, АС×4 — онкологическая аббревиатура курсовой терапии антрациклинами, включающая 4 курса доксорубина+циклофосфамида, GLS LV — глобальная продольная деформация ЛЖ (глобальный продольный стрейн), HER2 — Human Epidermal growth factor Receptor 2 (рецептор эпидермального фактора роста, тип 2), mGLS LV — modified GLS LV (модифицированный (нами) графический критерий GLS LV).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Инструментальная (субклиническая) кардиотоксичность — новое понятие последних 15 лет. Согласно Европейским рекомендациям 2022г по кардиоонкологии, инструментальная оценка кардиотоксичности проводится на основании биохимических тестов и на основании трансторакальной эхокардиографии с расчетом глобальной продольной деформации левого желудочка.

Что добавляют результаты исследования?

- Предложенная концепция выявления раннего снижения глобальной продольной деформации левого желудочка на 15% и регулярного более частого эхокардиографического контроля позволяет в значительной степени спрогнозировать последующую клиническую сердечную дисфункцию и потребность в терапии прогрессирующей сердечной недостаточности.

Key messages

What is already known about the subject?

- Subclinical cardiotoxicity is a novel concept over the last 15 years. According to the 2022 European Guidelines on Cardio-Oncology, cardiotoxicity assessment is carried out on the basis of biochemical tests and on the basis of transthoracic echocardiography with calculation of left ventricular global longitudinal strain.

What might this study add?

- The proposed concept of identifying an early reduction in left ventricular global longitudinal strain by 15% and regular more frequent echocardiographic monitoring can significantly predict subsequent clinical cardiac dysfunction and the need for therapy for progressive heart failure.

Введение

Согласно современным рекомендациям по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии [1], пациенты, получающие потенциально кардиотоксичную противоопухолевую терапию, независимо от наличия симптомов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) нуждаются в кардиологическом мониторинге с использованием инструментальных и лабораторных методов обследования для своевременного выявления ранних проявлений кардиотоксичности, предотвращения развития клинически значимых сердечно-сосудистых осложнений и связанного с ними прекращения противоопухолевой терапии. Поэтому потребность в высокотехнологичном инструментальном мониторинге для выявления ранних проявлений кардиотоксичности продолжает возрастать, особенно с учетом роста количества больных, находящихся на курсовой химиотерапии (ХТ) и таргетной терапии (ТТ) [2].

Кардиотоксичность — термин, который включает в себя различные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванные противоопухолевой терапией [3]. Кардиотоксичность может проявляться как во время лечения, так и после его окончания [1, 3].

Систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) наиболее часто связана с применением антрациклиновых антибиотиков и HER2-ТТ (трастузумаб, пертузумаб и др.), а также может развиваться вследствие терапии ингибиторами VEGF (сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб) и другими препаратами [4].

К наиболее значимым факторам, определяющим высокий риск дисфункции ЛЖ, относят, в частности [5, 6]:

- высокую суммарную дозу антрациклина (≥ 250 мг/м² доксорубицина, ≥ 600 мг/м² эпирубицина);
- последовательную терапию антрациклинами и трастузумабом;
- терапию антрациклинами в низких дозах или трастузумабом в сочетании с наличием у пациента ≥ 2 факторов риска ССЗ (артериальной гипертензии, курения, дислипидемии, сахарного диабета, ожирения), ССЗ (инфаркт миокарда в анамнезе, умеренные и тяжелые клапанные пороки сердца), исходной дисфункцией ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ $< 55\%$), возрастом пациента > 60 лет.

Цель — оценить частоту и время появления субклинической (СК) сердечной дисфункции, связанной с терапией (СДСР) HER2-позитивного местно-распространённого или метастатического рака молочной железы (РМЖ), и проанализировать разницу во времени от значимого снижения глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS LV) до выраженного снижения ФВ ЛЖ ("эхо-петля" кардиотоксичности).

Материал и методы

Для оценки субклинической СДСР у женщин с HER2-позитивным местно-распространённым или метастатическим РМЖ, находящихся на курсовой терапии антрациклинами (доксорубицин), доцетакселом и трастузумабом, в 4-х центрах 4-х стран (Кыргызстан, Казахстан, Россия, Турция) проспективно включали в исследо-

Таблица 1

Схема лечения HER2-позитивного местно-распространённого или метастатического РМЖ

Блок	Циклы	Препараты	Схема лечения
1 — ХТ	1 — 4	АСх4 Доксорубицин + циклофосфамид	Доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день
2 — ХТТ	5 — 8	Доцетаксел + Трастузумаб	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз/3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз/3 нед.
3 — ТТ	9 — 12 и далее	Трастузумаб	Трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз/3 нед. до общей длительности 12 мес.

Примечание: в/в — внутривенно, РМЖ — рак молочной железы, ТТ — таргетная терапия, ХТ — химиотерапия, ХТТ — химиотаргетная терапия.

вание женщин в возрасте 18-75 лет с установленным диагнозом HER2-позитивного местно-распространённого или метастатического РМЖ. У всех включенных пациентов исходно до начала терапии СК СДСТР не было.

У всех пациенток исходно и после каждого курса терапии (за 1-2 дня накануне следующего курса) выполнялась трансторакальная эхокардиография с оценкой спеклов (СТЭ) и обязательным расчетом GLS LV [7, 8].

Все исследования проводили в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации "Этические принципы медицинских исследований с участием человека" пересмотра 2013г. Все протоколы исследований были одобрены Этическими комитетами клиник/учреждений. Все пациенты давали добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Критериями включения были исходная ФВ ЛЖ не <55%, GLS LV по модулю >18%.

Критериями исходного не включения были: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, острая или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с ФВ ЛЖ <55%, любые формы фибрилляции предсердий, иные нарушения ритма и проводимости, требующие назначения антиаритмической терапии, любые известные ранее кардиомиопатии, выраженные пороки клапанов сердца, гипертоническая болезнь с недостижением целевых уровней артериального давления (АД), сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек ≥3 стадии с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) <60/мл/мин/м², проведение левосторонней лучевой терапии.

Критериями досрочного исключения были смерть, прекращение ХТ, ХТТ или ТТ по онкологическим критериям, проведение параллельно лекарственной терапии РМЖ левосторонней лучевой терапии.

Пациенты с гипертонической болезнью до включения в исследование получали антигипертензивную терапию, как минимум, 2 препаратами из основных классов препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны, диуретики, антагонисты кальция, β-блокаторы при сильной тахикардии), и гиполипидемическую терапию статинами.

Всем пациенткам была рекомендована последовательно адъювантная лекарственная терапия HER2-положительного РМЖ [1] (таблица 1): первые 4 цикла — АСх4 (доксорубицин 60 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день) 1 раз/3 нед.; с 5 по 8 циклы — доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз/3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз/3 нед.; с 9 цикла

и далее: трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз/3 нед. до общей длительности 12 мес. Соответственно этому протоколу ХТ, ХТТ и ТТ были сформированы 3 блока сравнения: (1-й — ХТ: доксорубицин+циклофосфамид, 2-й — ХТТ: доцетаксел+трастузумаб и 3-й — ТТ: трастузумаб).

СТЭ выполняли на аппаратах Philips Affiniti 70 с функцией автоматической оценки локальной сократимости миокарда.

СК СДСТР разделяли на умеренную, промежуточную и тяжелую в каждом блоке сравнения (ХТ, ХТТ, ТТ). Для постановки диагноза умеренной СК СДСТР по известным критериям выявляли снижение GLS LV на ≥15% [6, 7, 9]. Также для определения промежуточной СК СДСТР мы выявляли снижение GLS LV на ≥15% вместе со снижением до 10% ФВ ЛЖ с нахождением ее в диапазоне 40-49% или же снижение ФВ ЛЖ на >10% с нахождением ее в диапазоне 40-49% [10, 11]. К тяжелой СК СДСТР относили случаи выраженного снижения ФВ ЛЖ <40% [9, 11].

При выявлении тяжелой СК СДСТР, которая всегда сопровождалась клиникой СН, т.е. становилась клинической СДСТР, все пациенты получали терапию (β-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины) [7], согласно рекомендациям по ведению больных с ХСН с низкой ФВ ЛЖ до момента повышения ФВ ЛЖ, и далее, как правило, оставались на данной терапии во время последующего онкологического лечения.

Взаимосвязи GLS LV и ФВ ЛЖ в прогрессировании СК сердечной дисфункции — "Петля кардиотоксичности" при СТЭ

Для проведения анализа взаимосвязей GLS LV и ФВ ЛЖ нами была модифицирована шкала GLS LV. Известно, что нормальные значения продольной деформации находятся в диапазоне отрицательных значений, поскольку в систолу происходит укорочение кардиомиоцитов, и программа УЗИ-аппарата это движение спеклов воспринимает с отрицательным знаком. Нормальные значения GLS LV составляют -18 — -22%. Уменьшение по модулю (т.е. снижение абсолютного числового значения GLS LV) свидетельствует о нарушении GLS LV. Положительные значения GLS LV означают, что данный участок миокарда в систолу совершал парадоксальное (обратное нормальному) движение, что характерно, в частности, для участков аневризм, и к данному исследованию не применимо.

Поэтому было решено наложить отрицательную шкалу GLS LV на положительную шкалу ФВ ЛЖ, при

Таблица 2

Исходные данные больных

Показатель, М±SD	n=187
Средний возраст (диапазон), лет	58,0±10,8 (28-74)
Индекс массы тела, кг/м ²	31,8±4,7
САД, мм рт.ст.	128±11
ДАД, мм рт.ст.	77±8
Гемоглобин, г/л	124±13
Гематокрит, %	43±4
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,8±0,8
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,8±1,7
СОЭ, мм/ч	18±5
NT-проBNP, пг/мл	137±88
Общий ХС, ммоль/л	5,8±1,8
Триглицериды, ммоль/л	1,8±0,6
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	3,9±1,3
СРБ, мг/л	6,8±1,1
Калий, ммоль/л	4,6±0,6
Креатинин, мкмоль/л	80±17
Мочевина, ммоль/л	6,9±2,9
Глюкоза, ммоль/л	5,4±1,3

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ХС — холестерин, М±SD — среднее ± стандартное отклонение, NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

этом с совмещением диапазонов GLS LV от -22 до -8% с диапазоном ФВ ЛЖ от 65 до 25%. Такое эмпирическое совмещение было сделано на основании неопубликованного в настоящий момент анализа СТЭ у различных групп больных, где нормальным значениям ФВ ЛЖ (55-65%) соответствовали GLS LV от -18 до -22%, а при выраженных нарушениях систолической функции ЛЖ, где ФВ ЛЖ оказывалась в диапазоне 25-35%, GLS LV находился в то же время в диапазоне -7,5 — -10%. Понимая всю условность такого построения и весьма вероятную нелинейную зависимость между GLS LV и ФВ ЛЖ, в первом допущении мы сделали эти шкалы линейными, но лишь в указанном диапазоне.

Чтобы избежать ошибочного толкования данных преобразований, шкала GLS LV была названа "модифицированной" и данные на графиках представлены как mGLS LV, т.е. "modified GLS LV".

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 12.6 (Tibco, Пало-Альто, США). Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (М±SD). Категориальные переменные выражены в виде частот и процентов. Поскольку сформированные блоки сравнения были представлены единой группой, находящейся в разные периоды на разных схемах терапии, был применен анализ повторных измерений между блоками. Категориальные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 , Z-критерия и точного критерия Фишера. Двусторонние значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Таблица 3

Исходные данные СТЭ

Показатель, М±SD	
Количество пациентов, n	187
ЧСС, уд./мин	82±17
КДО ЛЖ, мл	92,5±22,5
КСО ЛЖ, мл	38,9±11,9
ФВ ЛЖ, %	61±4
4C GLS LV, %	-21,5±1,6
3C GLS LV, %	-19,1±1,7
2C GLS LV, %	-20,4±1,4
GLS LV, %	-20,3±1,5

Примечание: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, СТЭ — трансторакальная эхокардиография с оценкой спеклов (спекл-трекинг эхокардиография), ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, GLS LV — глобальная продольная деформация ЛЖ, 4C GLS LV — GLS LV в четырехкамерной позиции, 3C GLS LV — GLS LV в трехкамерной позиции, 2C GLS LV — GLS LV в двухкамерной позиции.

Результаты

С января 2020г по февраль 2023г в настоящее исследование были включены и наблюдались до 12 мес. 187 пациенток с HER2-положительным РМЖ, которым онкологами была назначена терапия рака в различной комбинации: ХТ, ХТТ, ТТ. Все исходные данные приведены в таблице 2.

Исходная трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) и СТЭ согласно критериям включения в исследование показали нормальные результаты (таблица 3).

После начала ХТ в 1 блоке оказалось, что СК сердечная дисфункция (таблица 4) проявилась уже сразу после 1-го и после 2-го курсов ХТ, а после 3-го курса ХТ появилась и тяжелая СК СДСТР. Суммарно в блоке ХТ после 1-го курса СК СДСТР была выявлена у 2,1%, после 2-го — у 6,4%, после 3-го — у 13,9%, после 4-го — у 24,6%.

При развитии клинической СДСТР в каждом блоке пациенты получали терапию ХСН, и в настоящем исследовании для возможности сравнения инструментальных показателей были оставлены и наблюдались далее только те, кто смог восстановить ФВ ЛЖ и продолжить терапию РМЖ.

С переводом больных на ХТТ оказалось, что СК сердечная дисфункция (таблица 4) проявилась после 1-го курса ХТТ сильнее, чем после ХТ (но различия по частоте незначимы), а после 2-го курса ХТТ появилась и тяжелая СК сердечная дисфункция. Суммарно в блоке комбинации ХТТ после 1-го курса СК СДСТР была выявлена у 1,6%, после 2-го — у 9,1%, после 3-го — у 19,3%, после 4-го — у 32,6%.

После отмены доцетаксела и перевода больных на монотерапию таргетным трастузумабом в 3-й блок ТТ, картина субклинической сердечной дис-

Таблица 4

Случаи СК СДСТР после ХТ, ХТТ и ТТ

СК СДСТР	Курсы ХТ, ХТТ и ТТ			
1 блок сравнения — ХТ	ХТ1 (n=187)	ХТ2 (n=187)	ХТ3 (n=187)	ХТ4 (n=185)
Умеренная	3	9	17	26
Промежуточная	1	3	7	15
Тяжелая (она же умеренная клиническая) СДСТР	0	0	2	5
2 блок сравнения — ХТТ	ХТТ1 (n=187)	ХТТ2 (n=187)	ХТТ3 (n=186)	ХТТ4 (n=184)
Умеренная	2	10	23	37
Промежуточная	1	6	11	17
Тяжелая (она же умеренная клиническая) СДСТР	0	1	2	7
3 блок сравнения — ТТ	ТТ1 (n=187)	ТТ2 (n=187)	ТТ3 (n=187)	ТТ4 (n=185)
Умеренная	2	13	22	39
Промежуточная	2	9	13	19
Тяжелая (она же умеренная клиническая) СДСТР	0	0	2	5

Примечание: СДСТР — сердечная дисфункция, связанная с терапией рака, ТТ — таргетная терапия, ХТ — химиотерапия, ХТТ — химиотаргетная терапия.

функции поменялась (таблица 4). Промежуточная сердечная дисфункция проявлялась после 2-го, 3-го и 4-го курсов ТТ относительно чаще, чем после ХТ и ХТТ, (но различия по частоте между блоками оказались незначимы), в то время как тяжелая СК сердечная дисфункция в 3 блоке ТТ была сопоставима таковой в 1 блоке ХТ после 3-го и 4-го курсов терапии, а ее частота в конце 2 блока ХТТ была наибольшей (также без значимых различий между блоками ХТ и ХТТ, и блоками ХТТ и ТТ).

Суммарно в блоке ТТ после 1-го курса СК СДСТР была выявлена у 2,1%, после 2-го — у 11,8%, после 3-го — у 19,8%, после 4-го — у 33,7%, причем, аналогично ситуации после ХТ после 3-го и 4-го курсов ТТ можно было заметить тяжелую СК СДСТР, в то время как после 1-го и 2-го курсов ТТ ее не было.

Частота СК СДСТР значительно нарастала от 1-го ко 2-му, от 2-го к 3-му, от 3-го к 4-му курсу в каждом блоке терапии ($p < 0,05$). Межблоковые различия оказались значимы только после 4-го курса ХТ и 4-го курса ТТ (Fisher exact $p = 0,0342$), все остальные различия между блоками терапии по частотам СК СДСТР не были значимы.

Таким образом, СК СДСТР в каждом блоке терапии (ХТ, ХТТ, ТТ) появляется уже после 1-го курса, и ее частота значительно нарастает после каждого следующего курса по сравнению с предыдущим. К концу 4-го курса в каждом блоке терапии СК СДСТР отмечается от 24,6% (практически у каждой 4-й пациентки в блоке ХТ) до 32,6-33,7% (практически каждая 3-я пациентка в блоках ХТТ и ТТ).

Взаимосвязи GLS LV и ФВ ЛЖ в прогрессировании СК сердечной дисфункции — "Эхо-петля кардиотоксичности"

В настоящий анализ оказались включены динамические данные ФВ ЛЖ и GLS LV 25 из 187 пациенток из трех блоков (ХТ=7, ХТТ=10, ТТ=8),

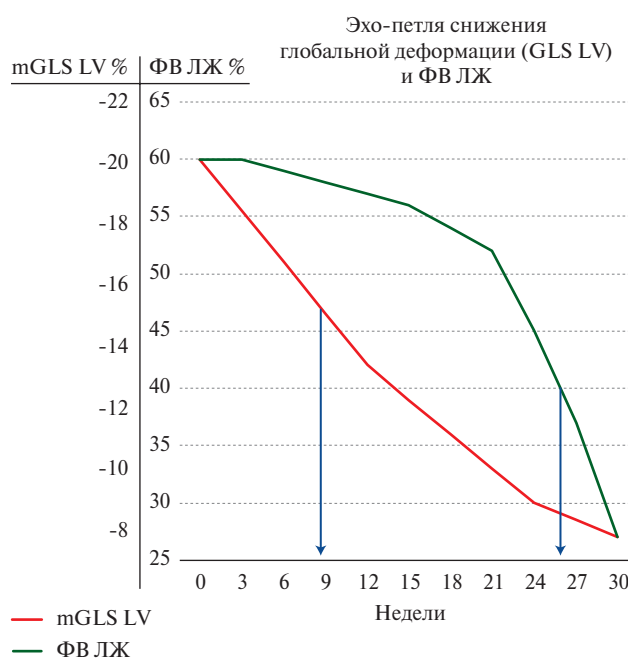


Рис. 1 Динамика изменения модифицированного GLS LV (диапазон от -22 до -8%) и ФВ ЛЖ (EF LV) (диапазон от 65 до 25%) у 7 больных, где ХТ привела к снижению ФВ ЛЖ <35%.

Примечание: горизонтальная шкала времени приведена в нед. (от 0 до 30 нед.). Две синие стрелки отсекают на временной шкале 2 точки — умеренную СК СДСТР и тяжелую СК СДСТР/умеренную клиническую СДСТР. СДСТР — сердечная дисфункция, связанная с терапией рака, СК — субклиническая, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХТ — химиотерапия, GLS LV — глобальная продольная деформация ЛЖ, mGLS LV — модифицированная GLS LV. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

у которых развилась тяжелая СК СДСТР со снижением ФВ ЛЖ <40%. В этом анализе предполагалось оценить задержку по времени (лаг) между значимым снижением GLS LV и последующим выраженным снижением ФВ ЛЖ. Графики по блокам ХТ, ХТТ и ТТ представлены на рисунках 1-3.

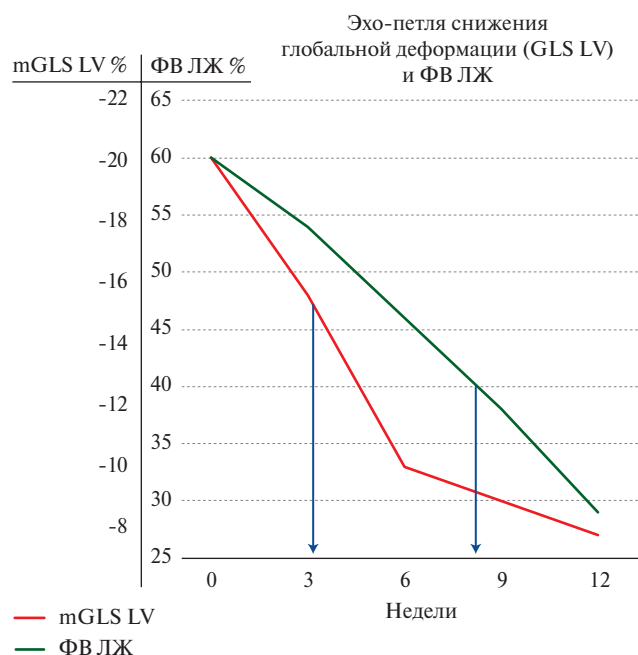


Рис. 2 Динамика изменения mGLS LV (диапазон от -22 до -8%) и ФВ ЛЖ (диапазон от 65 до 25%) у 10 больных, где ХТТ привела к снижению ФВ ЛЖ <35%.

Примечание: горизонтальная шкала времени приведена в нед. (от 0 до 12 нед.). Две синие стрелки отсекают на временной шкале 2 точки — умеренную СК СДСТР и тяжелую СК СДСТР/умеренную клиническую СДСТР. СДСТР — сердечная дисфункция, связанная с терапией рака, СК — субклиническая, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХТТ — химиотаргетная терапия, GLS LV — глобальная продольная деформация ЛЖ, mGLS LV — модифицированная GLS LV. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

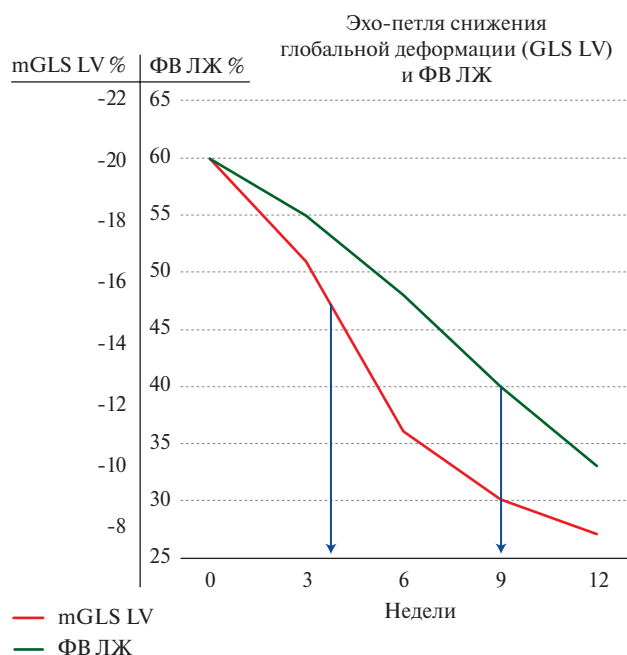


Рис. 3 Динамика изменения mGLS LV (диапазон от -22 до -8%) и ФВ ЛЖ (диапазон от 65 до 25%) у 8 больных, где ТТ привела к клинической СДСТР со снижением ФВ ЛЖ <35%.

Примечание: горизонтальная шкала времени приведена в нед. (от 0 до 12 нед.). Две синие стрелки отсекают на временной шкале 2 точки — умеренную СК СДСТР и тяжелую СК СДСТР/умеренную клиническую СДСТР. СДСТР — сердечная дисфункция, связанная с терапией рака, СК — субклиническая, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ТТ — таргетная терапия, GLS LV — глобальная продольная деформация ЛЖ, mGLS LV — модифицированная GLS LV. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Поскольку на первом же графике (рисунок 1) в блоке ХТ начальные и конечные точки mGLS LV и ФВ ЛЖ практически сошлись, получившаяся петля двух кривых была названа "Эхо-петлей кардиотоксичности". На двух других графиках такого финального смыкания конечных точек не случилось, но смысл этой незамкнутой в блоках ХТТ и ТТ "петли" остался прежним.

Графический анализ наглядно (две синие вертикальные линии отсечки времени) позволил установить (рисунок 1), что задержка выраженного снижения ФВ ЛЖ в блоке ХТ после выявления значимого снижения GLS LV составляет ~16 нед. Это лаг между точкой снижения GLS LV на относительные 15% (т.е. GLS LV становится -18 — $(-2,7) = -15,3\%$ ~ на 10-й нед. ХТ) и между снижением ФВ ЛЖ до абсолютных 40% (что происходит ~ на 26-й нед.).

Аналогично, графический анализ в блоке ХТТ (рисунок 2) показал (две синие вертикальные линии отсечки времени), что лаг между снижением GLS LV на относительные 15% (3-я нед.) и снижением ФВ ЛЖ до абсолютных 40% (8-я нед.) составляет ~5 нед.

В блоке ТТ графический анализ (рисунок 3) показал (две синие вертикальные линии отсечки времени), что лаг между снижением GLS LV на от-

носительные 15% (4-я нед.) и снижением ФВ ЛЖ до абсолютных 40% (9-я нед.) составляет ~5 нед.

Таким образом, поскольку 96% случаев выраженного снижения ФВ ЛЖ имеют задержку от умеренной до тяжелой СК СДСТР, это время (от 5 до 16 нед. в разных блоках терапии) целесообразно использовать для кардиопротекции, которая в настоящее время хорошо обоснована для больных ХСН с сохранной систолической функцией (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$).

Обсуждение

В современных рекомендациях по оценке сердечной функции у больных, находящихся на курсовой ХТ или ТТ, содержатся сведения о необходимости повторных исследований каждые 3 мес.: "У бессимптомных пациентов с исходно нормальной функцией сердца определение ФВ ЛЖ, GLS LV, тропонина I или Т (при доступности) рекомендовано проводить каждые 3 мес. в процессе терапии и по ее завершении" [1, 7].

Однако, как показало настоящее нерандомизированное продольное исследование о воздействии терапии, назначаемой по поводу HER2-позитивного РМЖ, на сердечную функцию, при 3-нед. интервале между курсами терапии РМЖ за 3 мес. боль-

ные успевают получить 3 или даже 4 курса терапии, и частота СК изменений — СК СДСТР — по данным СТЭ составляет к концу 4-го курса в каждом блоке терапии от 24,6% в блоке ХТ до 32,6-33,7% в блоках ХТТ и ТТ. Такая высокая частота СК СДСТР обусловлена высокой интенсивностью проведения повторных СТЭ каждые 3 нед.

Выявленная в реальной клинической практике частота СК СДСТР оказалась достаточно высокой по сравнению с известными данными [1, 3-7]. И вслед за субклинической сердечной дисфункцией в 13,9% от общего количества получающих лечение, СДСТР становится клинической, требующей терапии ХСН, чтобы больная могла вернуться на курсовую терапию РМЖ.

В недавнем исследовании при проведении серийного мониторинга 2D и 3D ТТЭ Vaz Ferreira V, et al. [12] у пациенток с РМЖ, проходящих противораковую терапию, были выбраны точки контроля до терапии, через 4-6 мес. и 12-14 мес. после начала терапии, соответственно. В общей сложности были включены 122 пациентки, средний возраст 54,7 года, получавшие лечение антрациклинами (77,0%) и анти-HER2 (75,4%). В течение среднего периода наблюдения 14,9±9,3 мес. ФВ ЛЖ и GLS LV значительно уменьшились, а у 29,5% развилась клиническая СДСТР. Через 4-6 мес. ФВ ЛЖ и GLS LV были значительно ниже исходных, и к 12-14 мес. имели тенденцию возврата к исходным значениям. Авторы сделали выводы, что оценка параметров деформации миокарда позволяет более детально охарактеризовать СН, ремоделирование сердца и может улучшить скрининг пациентов и выбор кардиопротективной терапии [12].

Интересно, что еще в 2014г экспертный консенсус American Society of Echocardiography и the European Association of Cardiovascular Imaging показал [13], что появление кардиотоксичности через год терапии антрациклинами было заметно по ФВ ЛЖ только через 12 мес., в то время как GLS LV снижался уже через 71 день и продолжал снижение через 114 дней, т.е. намного раньше, чем отреагировала ФВ ЛЖ [13]. Однако эксперты воздержались от предложения проводить СТЭ с определением GLS LV раньше и чаще.

Аналогично недавним исследованиям [12, 14] и вопреки консерватизму экспертного консенсуса American Society of Echocardiography и the European Association of Cardiovascular Imaging показал [13] а также — Европейским Рекомендациям по кардиоонкологии 2022 [7] настоящее нерандомизированное продольное исследование о воздействии терапии, назначаемой по поводу HER2-позитивного РМЖ, на сердечную функцию, показав высокую частоту СК СДСТР при рутинном 3-нед. контроле СТЭ, смогло продемонстрировать невысокую частоту клинической СДСТР. Ранее в 3-центровом

нерандомизированном исследовании мы пытались оценить сердечную дисфункцию у женщин с HER2-положительным РМЖ с такой же частотой контроля после подобной терапии, и получили близкие к настоящим результаты [15]. Потенциал, заложенный в таком частом эхо-контроле, позволяет уловить первые изменения ФВ ЛЖ и даже в этом случае максимально удержать больных на терапии РМЖ, как можно раньше назначив кардиопротекцию.

Учитывая рост количества больных с РМЖ, такой частый контроль сердечной функции с обязательным выполнением ТТЭ в объеме СТЭ, вероятно, позволит улучшить качество лечения, проводимого онкологами и, хочется спекулятивно предположить, повлияет в положительном плане на общую выживаемость при РМЖ.

Заключение

Частота СК сердечной дисфункции становится значительной во всех блоках лечения РМЖ (1-й — (ХТ): доксорубин+циклофосфамид, 2-й — (ХТТ): доцетаксел+трастузумаб и 3-й — (ТТ): трастузумаб) уже после 3-4 курсов терапии. Это требует более частого выполнения СТЭ для раннего выявления СК сердечной дисфункции и возможности более раннего начала терапии ХСН, способствующей удержанию больной РМЖ на терапии злокачественного новообразования.

Расчет GLS LV при СТЭ с интервалом 1 раз/3 нед. указывает на раннее снижение GLS LV на 15%. Оно возникает уже после 1-2 курсов терапии РМЖ через 3-6 нед. В настоящий момент рекомендации по эхокардиографии более консервативны в сроке рутинных эхокардиографических исследований, предлагая контроль у асимптомных больных через 3 мес.

После раннего СК снижения на 15% GLS LV в 96% имеет место последующее развитие "петли кардиотоксичности", проявляющейся клиникой прогрессирующей СН, лимитирующей терапию РМЖ. В зависимости от варианта текущей терапии РМЖ (ХТ, ХТТ, ТТ) после выявления ранней СК кардиотоксичности со снижением GLS LV на 15% имеется определенный запас времени — от 5 до 16 нед., в котором может быть начата терапия ХСН.

Настоящее исследование, следуя за реальной онкологической практикой ведения терапии при РМЖ, имело соответствующие ограничения: в частности, частоту неблагоприятных событий сравнивали на разных этапах лечения у одних и тех же пациентов, при этом терапия на предыдущем этапе могла повлиять на исходы последующего лечения, (т.е. имело место кумулятивное действие последовательных схем терапии).

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Vicena MV, Ageev FT, Gilyarov MYu, et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO. 2021;11(3s2-2):78-98. (In Russ.) Вицень М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021;11(3s2-2):78-98. doi:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41.
- Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, et al. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients. JACC Heart Fail. 2013;1:72-8. doi:10.1016/j.jchf.2012.09.001.
- Bhave M, Akhter N, Rosen ST. Cardiovascular toxicity of biologic agents for cancer therapy. Oncology (Williston Park) 2014;28:482-90.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al., ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012;23(Suppl 7):vii155-vii166. doi:10.1093/annonc/mds293.
- Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, et al. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. Prog Cardiovasc Dis. 2010;53:94-104. doi:10.1016/j.pcad.2010.05.006.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J. 2016;37:2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2022;43(41):4229-361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
- Bergamini C, Dolci G, Truong S, et al. Role of speckle tracking echocardiography in the evaluation of breast cancer patients undergoing chemotherapy: review and meta-analysis of the literature. Cardiovascular toxicology. 2019;19:485-92. doi:10.1007/s12012-019-09523-y.
- Bhagat AA, Kalogeropoulos AP, Baer L, et al. Biomarkers and Strain Echocardiography for the Detection of Subclinical Cardio-toxicity in Breast Cancer Patients Receiving Anthracyclines. J Pers Med. 2023;13:1710. doi:10.3390/jpm13121710.
- Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. J Clin Oncol. 2012;30:2876-84. doi:10.1200/JCO.2011.40.3584.
- Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. J Am Coll Cardiol. 2015;65:2511-22. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.013.
- Vaz Ferreira V, Mano TB, Cardoso I, et al. Myocardial Work Brings New Insights into Left Ventricular Remodelling in Cardio-Oncology Patients. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:2826. doi:10.3390/ijerph19052826.
- 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. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012.
- Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigauddau S, et al. Assessment of global longitudinal strain at low dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. European Heart Journal — Cardiovascular Imaging. 2017;18:392-401. doi:10.1093/ehjci/jew223.
- Akbalaeva BA, Shulzhenko LV, Pershukov IV, et al. Speckle-Tracking Echocardiography in Assessment of Breast Cancer Therapy-Related Subclinical Cardiac Dysfunction. Innovative Medicine of Kuban. 2024;(2):8-15. (In Russ.) Акбалаева Б.А., Шульженко Л.В., Першуков И.В. и др. Спекл-трекинг эхокардиография в оценке субклинической сердечной дисфункции, связанной с терапией рака молочной железы. Инновационная медицина Кубани. 2024;(2):8-15. doi:10.35401/2541-9897-2024-9-2-8-15.