

Потемкина Н. А.¹, Зейналова П. А.¹, Петрова Г. Д.², Новикова А. И.¹, Андреева О. В.¹, Кули-Заде З. А.¹, Фашафша Заки З. А.¹, Чомахидзе П. Ш.¹, Полтавская М. Г.¹

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. акад. Н.Н. Блохина» МЗ России, Москва, Россия

Дисфункция левого желудочка у пациентов, перенесших высокодозную химиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

Цель	Оценка динамики глобальной продольной деформации (GLS) ЛЖ и других показателей ЭхоКГ после высокодозной химиотерапии (ВДХТ) и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).
Материал и методы	Риск развития дисфункции ЛЖ у пациентов после ВДХТ с последующей аутоТГСК, изучен недостаточно. В исследование включены 74 пациента с гемобластомами в возрасте от 20 до 65 лет, которым была выполнена ВДХТ с последующей аутоТГСК. У всех в анамнезе было противоопухолевое лечение. Всем пациентам до лечения и после него была проведена ЭхоКГ с оценкой GLS ЛЖ и исследованы уровни тропонина Т и N-концевого натрийуретического пропептида В-типа (NT-proBNP).
Результаты	Снижение GLS на 15% и более от исходной выявлено у 6 (8,1%) пациентов. Снижение GLS было ассоциировано с повышением уровня NT-proBNP >125 пг/мл в исходном состоянии (отношение шансов 8,667; 95% доверительный интервал 1,419–52,942; p=0,022).
Заключение	Снижение GLS ЛЖ у пациентов, перенесших аутоТГСК, ассоциировано с повышенным уровнем NT-proBNP до вмешательства.
Ключевые слова	Дисфункция левого желудочка; кардиотоксичность; глобальная продольная деформация
Для цитирования	Potemkina N.A., Zeinalova P.A., Petrova G.D., Novikova A.I., Andreeva O.V., Kuli-Zade Z.A. et al. Left ventricular dysfunction in patients following high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(10):91–94. [Russian: Потемкина Н. А., Зейналова П. А., Петрова Г. Д., Новикова А. И., Андреева О. В., Кули-Заде З. А. и др. Дисфункция левого желудочка у пациентов, перенесших высокодозную химиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. <i>Кардиология</i> . 2023;63(10):91–94].
Автор для переписки	Потемкина Надежда Александровна. E-mail: na_potemkina@mail.ru

Введение

Количество выполненных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с каждым годом растет [1]. С успешным внедрением данного вида лечения стал актуален вопрос об осложнениях. Особый интерес представляют кардиальные осложнения, которые служат причиной смерти трети онкологических пациентов [2]. В ряде исследований показано, что у пациентов, перенесших ТГСК, повышен риск развития кардиологических осложнений [3, 4]. Большинство работ по данной тематике посвящено аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), тогда как данных о кардиальных последствиях аутоТГСК крайне мало [5–7].

Стоит отметить, что к кандидатам на высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с аутоТГСК уже применялись в анамнезе кардиотоксичные методы лечения, такие как лучевая терапия на область грудной клетки и антрациклинсодержащая химиотерапия, которые способствуют развитию дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [8, 9].

В настоящее время перспективы более раннего выявления дисфункции сердца после противоопухолевого лечения связывают с использованием глобальной продольной деформации (GLS) ЛЖ [10]. Установлена прогностическая значимость сниженного показателя GLS в отношении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных кардиологического профиля [11].

Цель

Оценка динамики GLS ЛЖ и других эхокардиографических показателей после ВДХТ и аутоТГСК и выявление факторов, с которыми ассоциировано снижение GLS после аутоТГСК.

Материал и методы

Проведено наблюдательное проспективное исследование, в которое включены 74 пациента в возрасте от 20 до 65 лет (медиана 44 [34; 53] года), 42 (56,8%) – мужчины, 32 (43,2%) – женщины. Множественной миеломой стра-

Центральная иллюстрация



ВДХТ – высокодозная химиотерапия; аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; GLS – глобальная продольная деформация.

дали 32 (43,2%), лимфомой Ходжкина – 27 (36,4%), неходжкинскими лимфомами – 12 (16,2%), другими онкологическими заболеваниями – 3 (4,0%) больных.

Всем пациентам до ВДХТ и аутоТГСК и после нее (в среднем через 20 нед) выполнена ЭхоКГ с оценкой GLS ЛЖ и исследованы уровни тропонина Т и N-концевого натрийуретического пропептида В-типа (NT-proBNP).

Верхний референтный предел уровня NT-proBNP составлял 125 пг/мл, а тропонина Т – 14 пг/мл.

ЭхоКГ проводили на аппарате Vivid 7. Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ оценивали по методу Симпсона. GLS ЛЖ определяли методом спекл-трекинга. Для учета влияния размеров тела на показатели объемов рассчитывали индексированные показатели, такие как конечный систолический индекс (КСИ), конечный диастолический индекс (КДИ), индекс объема левого предсердия (ЛП).

Всем пациентам с ССЗ и/или артериальной гипертензией (АГ) в анамнезе до ВДХТ назначали медикаментозную терапию. Бета-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) назначали пациентам, перенесшим ранее терапию антрациклинами и/или имевшим ФВ ЛЖ <53%, GLS ЛЖ <18, повышенный уровень тропонина или NT-proBNP.

Критерием развития дисфункции ЛЖ считали снижение GLS на 15% и более от исходного.

Обследование проводили в Университетской клинической больнице №1 Первого МГМУ им.И.М. Сеченова.

АутоТГСК выполняли в ФГБУ НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина Минздрава России. Исследование было одобрено комитетом по этике Первого МГМУ им.И.М. Сеченова (протокол № 10–19 от 17.07.2019) и зарегистрировано на сайте clinicalTrials.gov №2409. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью программы SPSS Statistics 26.0. Количественные данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей. Для определения достоверности различий между номинальными переменными использовали точный тест Фишера, между количественными переменными – U-критерий Манна–Уитни для несвязанных выборок и критерий Вилкоксона для связанных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки связи между исходом и фактором риска рассчитывали отношение шансов (ОШ). Для оценки значимости ОШ рассчитывали границы 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

При оценке динамики показателей ЭхоКГ (табл. 1) ФВ ЛЖ и объемы ЛЖ в среднем не изменились. Достоверно увеличился индекс объема ЛП.

Таблица 1. Динамика показателей ЭхоКГ в процессе аутоТГСК

Показатель	Исходно	После аутоТГСК	р
ФВ ЛЖ, %	60 [58; 66]	60 [57; 65]	0,675
GLS ЛЖ, %	18,4 [17,4; 20,1]	18,8 [17,2; 20,1]	0,762
КСИ	15,6 [12,9; 19,0]	15,5 [13,2; 19,3]	0,696
КДИ	40,0 [35,6; 49,9]	40,7 [36,7; 46,9]	0,680
Индекс объема ЛП	25,4 [20,9; 30,6]	26,7 [23,5; 29,3]	0,037*

Данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей. аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; GLS ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка; КСИ – конечный систолический индекс; КДИ – конечный диастолический индекс; ЛП – левое предсердие; * – достоверно значимые показатели.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с развитием и без развития дисфункции ЛЖ после аутоТГСК

Показатель	Дисфункция ЛЖ после аутоТГСК		Р
	есть (n=6)	нет (n=68)	
Мужчины, n (%)	1 (16,6)	41 (60,3)	0,082
Женщины, n (%)	5 (83,3)	27 (39,7)	
Возраст, годы	43 [34; 52]	44 [34; 53]	0,189
АГ в анамнезе, n (%)	1 (16,6)	20 (27,0)	1,000
Курение, n (%)	0	13 (17,5)	0,583
СД, n (%)	0	3 (4,05)	1,000
Прием ингибитора АПФ/БРА и/или БАБ, n (%)	1 (16,6)	27 (36,4)	0,394
Ац + Цф в анамнезе, n (%)	1 (16,6)	24 (32,4)	0,658
Лучевая терапия в анамнезе, n (%)	3 (50)	14 (18,9)	0,139
ФВ ЛЖ, %	62 [58; 65]	60 [58; 64]	0,041
GLS ЛЖ, %	18 [17; 20]	18 [17; 20]	0,202
Тропонин Т >14 пг/мл, n (%)	1 (16,6)	12 (16,2)	1,000
NT-proBNP > 125 пг/мл, n (%)	4 (66,6)	2 (2,7)	0,020

Данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей, если не указано иное. Ац – антрациклины; Цф – циклофосфан; ЛЖ – левый желудочек; аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; СД – сахарный диабет; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-адреноблокаторы; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; GLS ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка; NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пропептид В-типа.

У 6 (8,1%) пациентов снизился показатель GLS $\geq 15\%$ от исходного. У 2 пациентов это сопровождалось снижением ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ до значения 50%. Сравнительная характеристика лиц с развитием и без развития дисфункции ЛЖ представлена в таблице 2. В группе с развитием дисфункции ЛЖ достоверно чаще отмечалось исходное повышение уровня NT-proBNP >125 пг/мл.

Обсуждение

Исследована динамика показателей ЭхоКГ в ранние сроки (в среднем через 20 нед) после ВДХТ с аутоТГСК. Выявлено достоверное увеличение индекса объема ЛП. Единичные работы, выполненные в последние годы, свидетельствуют об увеличении ЛП и ухудшении параметров его деформации, ассоциированных с химиотерапией. Имеются работы, посвященные ухудшению диастолической функции в ранние сроки после аутоТГСК у детей, однако прогностическое значение этих изменений, как и нарушений диастолической функции, пока не определено [12, 13].

У 6 (8,1%) пациентов GLS ЛЖ снизился более чем на 15% от исходного уровня, что свидетельствовало о развитии дисфункции ЛЖ [10]. По данным ряда ис-

следований, снижение GLS служит более ранним и чувствительным показателем дисфункции сердца, связанной с противоопухолевой терапией [14].

Единственным из изученных нами факторов, с которым было ассоциировано снижение GLS ЛЖ после ТГСК, оказался повышенный в исходном состоянии уровень NT-proBNP. В настоящее время рекомендуется исследование уровня NT-proBNP перед ВДХТ и ТГСК (класс рекомендаций IIa), однако эта рекомендация базируется на мнении экспертов и требует дальнейших исследований [6, 10, 15].

Заключение

После высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток отмечено увеличение индекса объема левого предсердия. У 8,1% пациентов выявлены ранние признаки дисфункции левого желудочка в виде снижения глобальной продольной деформации более чем на 15% от исходной, что было ассоциировано с повышением уровня натрийуретического пропептида В-типа в исходном состоянии. Определение клинической значимости описанных изменений требует дальнейших исследований.

Ограничения исследования

Небольшое число пациентов и значительный разброс сроков повторного обследования могли отразиться на результатах исследования. В дальнейшем планируется продолжение исследований с включением большего числа пациентов и анализом результатов с учетом сроков наблюдения.

Источники финансирования.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликты интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Статья поступила 12.12.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplantation*. 2021;56(7):1651–64. DOI: 10.1038/s41409-021-01227-8
2. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaas A, Cardinale D et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *European Heart Journal*. 2022;43(4):280–99. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab674
3. Armenian SH, Ryan TD, Khouri MG. Cardiac Dysfunction and Heart Failure in Hematopoietic Cell Transplantation Survivors. *Heart Failure Clinics*. 2017;13(2):337–45. DOI: 10.1016/j.hfc.2016.12.008
4. Tuzovic M, Mead M, Young PA, Schiller G, Yang EH. Cardiac Complications in the Adult Bone Marrow Transplant Patient. *Current Oncology Reports*. 2019;21(3):28. DOI: 10.1007/s11912-019-0774-6
5. Duléry R, Mohty R, Labopin M, Sestili S, Malard F, Brissot E et al. Early Cardiac Toxicity Associated With Post-Transplant Cyclophosphamide in Allogeneic Stem Cell Transplantation. *JACC: CardioOncology*. 2021;3(2):250–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.011
6. Oliveira GH, Al-Kindi SG, Guha A, Dey AK, Rhea IB, deLima MJ. Cardiovascular risk assessment and management of patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2021;56(3):544–51. DOI: 10.1038/s41409-020-01080-1
7. Alblooshi R, Kanfar S, Lord B, Atenafu EG, Michelis FV, Pasic I et al. Clinical prevalence and outcome of cardiovascular events in the first 100 days postallogeneic hematopoietic stem cell transplant. *European Journal of Haematology*. 2021;106(1):32–9. DOI: 10.1111/ejh.13482
8. Nabialek-Trojanowska I, Lewicka E, Wrona A, Kaleta AM, Lewicka-Potocka Z, Raczak G et al. Cardiovascular complications after radiotherapy. *Cardiology Journal*. 2020;27(6):836–47. DOI: 10.5603/CJ.a2018.0120
9. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Ballyuzek M.F., Barinova I.V. et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anti-cancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):152–233. [Russian: Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Барина И.В. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):152–233]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703
10. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J 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). *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2022;23(10):e333–465. DOI: 10.1093/ehjci/jeac106
11. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100(21):1673–80. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305538
12. ElMarsafawy H, Matter M, Sarhan M, El-Ashry R, Al-Tonbary Y. Assessment of Myocardial Function in Children before and after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Echocardiography*. 2016;33(1):82–9. DOI: 10.1111/echo.12988
13. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(9):1504–24. DOI: 10.1002/ehf.1957
14. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiology*. 2019;4(10):1007–18. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2952
15. Emelina E.I., Gendlin G.E., Nikitin I.G. Cardiooncology and Oncohematology: Examination Algorithms, Prophylactic and Treatment of Cardiotoxicity, Trends in Rehabilitation. *Clinical oncohematology*. 2021;14(2):239–61. [Russian: Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечения кардиотоксичности, направления реабилитации. *Клиническая онкогематология*. 2021;14(2):239–61]. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-239-261