

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“
ПЪРВА КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ**

Д-р Светослава Елефтерова Славчева

**КАРДИОТОКСИЧНОСТ
ПРИ ТРАДИЦИОННИ И СЪВРЕМЕННИ
АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ РЕЖИМИ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен
„Доктор”

Научна специалност
03.01.47. „Кардиология“

Научен ръководител
Доц. д-р Атанас Ангелов, д.м.

Научно жури:

Проф. д-р Йото Трифонов Йотов, д.м.
Проф. д-р Мария Негринова Негрева, д.м.н.
Проф. д-р Жанета Георгиева Тянева, д.м.
Проф. д-р Борислав Георгиев Георгиев, д.м.
Проф. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм.

Варна, 2024

Дисертационният труд съдържа 221 страници и е онагледен с 41 таблици и 83 фигури. Библиографията включва 262 литературни източника, от които 4 на кирилица и 258 на латиница. Проучването е извършено в Първа кардиологична клиника в колаборация с Клиника по клинична онкология на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на катедрен съвет на Първа катедра по вътрешни болести при Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на г. от часа в зала на УМБАЛ „Света Марина“ – Варна на открито заседание на Научното жури. Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на Медицински Университет – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	5
1. ВЪВЕДЕНИЕ	7
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	10
2.1. Цели	10
2.2. Задачи	10
3. МАТЕРИАЛ	11
3.1. Клиничен контингент	11
3.2. Изключващи критерии	11
4. МЕТОДИ	12
4.1. Клинични методи	12
4.2. Методи – ехокардиографска оценка и изследване на тропонин	16
4.3. Статистически методи	18
5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	19
5.1. Проследяване на левокамерната функция	19
5.1.1. Проследяване на левокамерната фракция на изтласкване ...	19
5.1.2. Проследяване на систолните тъканни скорости на лява камера	23
5.1.3. Сistolна дисфункция на лява камера	28
5.1.4. Проследяване на MAPSE	31
5.1.5. Диастолна функция на ЛК	32
5.1.6. Индекс за миокардната ефективност на ЛК (LVMPI)	36
5.2. Проследяване на параметрите на дясна камера	39
5.2.1. Проследяване на фракцията на промяна на площта на ДК (RVFAC)	39
5.2.2. Проследяване на систолната тъканна скорост на ДК (S' ДК) ..	44
5.2.3. Проследяване на TAPSE	49
5.2.4. Оценка на диастолната функция на ДК	52
5.2.5. Индекс за миокардната ефективност на ДК (RVMPI)	57
5.2.6. Определяне на дисфункция на дясна камера	60
5.3. Взаимоотношения на ехографските показатели за левокамерна и деснокамерна функция с биохимични маркери за миокардна увреда	63
5.4. Взаимоотношения между показателите за ДК и ЛК	68

5.4.1. Времеви взаимоотношения между функционалните ехографски показатели за ЛК и ДК	68
5.4.2. Корелационни и прогностични взаимоотношения между функционалните ехографски показатели за ЛК, ДК и клинични фактори	70
5.5. Алгоритъм за ранна предикция на миокардна увреда и рисковата стратификация на пациентите	80
5.6. Ограничения на проучването	83
6. ИЗВОДИ	84
7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
8. ПРИНОСИ	86
9. ПУБЛИКАЦИИ И ДОКЛАДИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	87
БЛАГОДАРНОСТИ	88

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

2D ExoKT	двуразмерна ехокардиография
3D ExoKT	триизмерна ехокардиография
5ФУ	5-флуороурацил
BMI	(Body mass index) – индекс на телесната маса
CI	(Confidence Interval) – доверителен интервал
ESC	(European society of cardiology) – Европейско дружество по кардиология
GEE	(Generalized Estimating Equations for estimate generalized linear models) – генерализиран смесен-линеен регресионен анализ по метода на обобщени уравнения
Gy	Грей, единица за измерване на погълната доза йонизиращо лъчение
cTn	(cardiac troponin) – сърдечен тропонин
hsTnT	(highly sensitive cardiac troponin T) – високочувствителен сърдечен тропонин T
IQR	(Interquartile range) – интерквартилен обхват
IVRT	(Isovolumic Relaxation Time) – време за изоволуметрична релаксация
LVGLS	(Left Ventricular Global Longitudinal Strain) – левокамерен глобален надлъжен стрейн
LVMPI	(Left Ventricular Myocardial Performance Index) – индекс на левокамерната миокардна ефективност
RVFAC	(Right Ventricular Fractional Area Change) – фракция на промяна на площта на ДК в систола и диастола
RVFWGLS	(RIght Ventricular Free Wall Longitudinal Strain) – надлъжен стрейн на свободната стена на ДК
RVGLS	(RIght Ventricular Global Longitudinal Strain) – деснокамерен глобален надлъжен стрейн
RVMPI	(Right Ventricular Myocardial Performance Index) – индекс на деснокамерната миокардна ефективност
S' ДК	сistolна тъканна скорост на ДК, измерена на латерален трикуспидален анулус
ДК	дясна камера

Доксорубицин-ЕКД	– еквивалентна на доксорубицин кумулативна доза на антрациклини
е‘ ДК	ранна диастолна тъканна скорост на ДК, измерена на латерален трикуспидален анулус
ЕКГ	електрокардиограма
КЕНИ	Комисия по етика на научните изследвания
КМП	кардиомиопатия
ЛК	лява камера
ЛКФИ	левокамерна фракция на изтласкване
ЛТ	лъчетерапия
ОТ	онкологична терапия
РМЖ	рак на млечна жлеза
СД-ОТ	сърдечна дисфункция, свързана с онкологична терапия
СН	сърдечна недостатъчност
СНзФИ	сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване
СНнФИ	сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване
СС	сърдечносъдов
ТИК	трастузумаб-индуцирана кардиотоксичност
ФИ	фракция на изтласкване
ХТ	химиотерапия

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечносъдовите (СС) и раковите заболявания са двете най-чести причини за смърт в световен мащаб (Световна здравна организация, 2021 и 2022). Сърдечносъдовата заболеваемост съпътства пациентите с неоплазми в хода на тяхното лечение и години по-късно и води до повишен риск от СС смърт, развитие на сърдечна недостатъчност (СН), мозъчен инсулт, белодробен тромбоемболизъм и миокарден инфаркт (Paterson и сътр., 2022). Кардио-онкологията е бързоразвиваща се кардиологична подспециалност, която изучава всички аспекти на взаимовръзката между злокачествените и СС заболявания. Нейната цел е да подпомага ефективната противотуморна терапия, като минимизира свързаната с нея кардиотоксичност и да провежда продължително наблюдение и лечение на онкологичните пациенти по отношение на СС коморбидности (Lyon и сътр., 2022). Противотуморната терапия, която в повечето случаи е комбинирана, може да доведе до различни неблагоприятни последици върху СС система – миокардна дисфункция и СН, коронарна артериална болест, клапно засягане, ритъмни нарушения, артериална хипертония, тромбоемболични усложнения, периферна съдова увреда и мозъчен инсулт, пулмонална хипертония и перикардно засягане (Herrmann, 2020).

Основно място сред кардиотоксичните ефекти на онкологичното лечение заемат сърдечната дисфункция и нейната клинично изявена форма сърдечна недостатъчност (Zamoraño и сътр., 2016).

Съвременната наука ни дава информация за клетъчните и молекулните механизми, които стоят в основата на ранно настъпващи кардиотоксични ефекти. Директната увреда на кардиомиоцитите, както и на клетките от тяхното обкръжение водят до ранни функционални нарушения в миокарда, които могат да персистират и да се влошават с времето. Освен систолната, контрактилна, увреда патофизиологичните механизми изясняват и потенциалните нарушения в диастолната миокардна функция. Познаването на механизмите на свързаните с противотуморната терапия сърдечни нарушения има значение за улавяне на ранните им прояви. Своевременното диагностициране на миокардната увреда може да предотврати еволюцията ѝ в СН.

Левоекамерната систолна дисфункция, симптоматична или безсимптомна, както и по-ранните изменения в миокардната деформация са добре известни и стоят в основата на диагнозата и препоръките за поведение при пациентите, подложени на онкологично лечение (Lyon и сътр., 2022). Мониторирането на деснокамерната функция е заложено в съвременните препоръки за образно изследване на пациентите, подложени на противотуморно лечение, но не са заложени в дефиницията на сърдечна дисфункция, индуцирана от онкологична терапия (СД-ОТ) (Lyon и сътр., 2022). Едва през м. август 2024 г. бе публикувана научна декларация на Асоциацията по сърдечна недостатъчност и на Съвета по кардио-онкология към Европейското кардиологично дружество (ESC), която дефинира свързаната с ОТ увреда на дясната камера (ДК), давайки приоритет за диагностицирането на субклиничната ѝ форма на деформационните ехографски показатели (Keramida и сътр., 2024).

Промените в структурата и функцията на ДК при онкологични пациенти може да се дължат на различни причини: предшестваща деснокамерна увреда, неопластично ангажиране, директна увреда от ОТ или индиректно засягане в резултат на обременяването ѝ след увреда на ЛК (Keramida и сътр., 2024). Дясната камера има специфични анатомични, физиологични, микро- и макроструктурни особености, които я отличават от лявата камера (ЛК) и според някои учени те я правят по-малко податлива на кардиотоксично въздействие, а според други, обратното, по-чувствителна на ОТ (Barthur и сътр., 2017; Kelly и сътр., 2014; Lenčová-Popelová и сътр., 2014; Mortensen и сътр., 1986; Sanz и сътр., 2019). Деснокамерната дисфункция определя неблагоприятен клиничен изход при други състояния – хронична СН с потисната и запазена ФИ, след сърдечна хирургия, миокардит, остър миокарден инфаркт, вродени сърдечни малформации и пулмонална хипертония (Konstam и сътр., 2018). Развитието на деснокамерна дисфункция се асоциира с повишена смъртност, влошаване на функционалния клас СН и настъпването на полиорганни нарушения (Konstam и сътр., 2018; Sanders и сътр., 2020).

Расте научният интерес към деснокамерните нарушения в условията на ОТ. Налице са клинични доказателства за по-изразени метаболитни промени в миокарда на ДК, в сравнение с тези на ЛК, с енергийно ремоделиране на кардиомиоцитите към повишена утилизация на глюкоза, явление, наблюдавано в миокарда при пациенти със сърдечна недостатъчност (Kim и сътр., 2020). Според регистъра INTERMACS

за механична циркулаторна поддръжка тежко понижаване на ДКФИ е налице при 29% от пациентите с кардиомиопатия (КМП), индуцирана от химиотерапия (ХТ), и при 1/5 от тях се налага асистирана циркулаторна поддръжка (Oliveira и сътр., 2014). Потвърждения за засягане на ДК предоставят и изследвания, използвали ЯМР, като намират миокарден едем и систолна дисфункция. Нарушения в систолни и диастолни функционални ехографски показатели докладват множество други научни колективи (Кръстев и сътр., 2010; Barthur и сътр., 2017; Belham и сътр., 2006; Boczar и сътр., 2016; Calleja и сътр., 2015; Chang и сътр., 2016; Grover и сътр., 2013; Kılıçaslan и сътр., 2015; Tanindi и сътр., 2011; Nakano и сътр., 2016; Lange и сътр., 2012; Abdar Esfahani и сътр., 2016). Натрупаните клинични данни са на базата на малки и разнородни популации, а резултатите не носят еднозначна информация. Няма яснота за клиничното значение на деснокамерната увреда. Все още са неизвестни нейната прогностична стойност, може ли да аргументира включването на превантивно лечение и какви са средствата, водещи до благоприятното ѝ повлияване (Keramida и сътр., 2024).

Съвременните проучвания се фокусират върху параметри, изискващи 3D ЕхоКГ и Speckle-tracking ЕхоКГ. Те успяват да открият ранни, субклинични отклонения в миокардната функция. Зависимостта от специална апаратура и от експертиза на кардиолога ограничава използването им при всички онкологични пациенти и при всеки от необходимите проследяващи прегледи.

Нуждата от допълнителни проучвания върху функционалните промени на ДК под въздействието на ОТ и от показатели, които достоверно да доловят тези промени и едновременно с това да са лесно приложими в клиничната практика, провокира настоящото изследване.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1. Цели

Проспективно изследване на промяната в деснокамерната систолна и диастолна функция при различни химиотерапевтични режими. Да се предложи лесен за приложение алгоритъм за ехокардиографска оценка на дясната камера.

2.2. Задачи

- 2.2.1. Да се проследят динамично ехографските параметри за систолна и диастолна функция на лява камера чрез 2DEхоКГ и тъканен Доплер при пациенти на различни режими за системно противотуморно лечение.
- 2.2.2. Да се проследят динамично ехографските параметри за систолна и диастолна функция на дясна камера чрез 2DEхоКГ и тъканен Доплер при пациенти на различни режими за системно противотуморно лечение.
- 2.2.3. Да се установят корелационните взаимоотношения между измененията на ехографските параметри за деснокамерна и левокамерна функция и отклоненията на биохимични маркери за миокардна увреда.
- 2.2.4. Да се анализират времевите, корелационните и предиктивните взаимоотношения между ехографските показатели за ЛК и ДК и клиничните фактори.
- 2.2.5. Да се изработи алгоритъм за ранна предикция на миокардна увреда и рискова стратификация на пациентите.

3. МАТЕРИАЛ

3.1. Клиничен контингент

Проучването е одобрено от КЕНИ към МУ – Варна №84/27.06.2019 г. Проведено е в Първа кардиологична клиника в колаборация с Клиниката по медицинска онкология към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна от м.06.2019 г. до м.02.2024 г. Включени са 60 пациенти над 18 години, подписали информирано съгласие, при които предстои химиотерапия (ХТ) във връзка с неоплазми на млечната жлеза (РМЖ) и гастроинтестиналния тракт (ГИТ).

3.2. Изключващи критерии

- хронични белодробни заболявания, които са причина за пулмонална хипертония,
- преживян белодробен тромбоемболизъм,
- хемодинамично значими клапни заболявания,
- перманентно предсърдно мъждене,
- сърдечна недостатъчност, систолна дисфункция на ЛК и известна коронарно-съдова болест,
- лош акустичен прозорец.

4. МЕТОДИ

4.1. Клинични методи

Пациентите са оценени изходно, преди започване на ХТ и в продължение на минимум 18 месеца. Отчетени са от анамнеза, преглед и ЕКГ по демографски и клинични показатели, представени на Таблица 1 и Таблица 2. Средната възраст на пациентите е 53 години, най-младият пациент е на 31 години, най-възрастният е на 74 години (Таблица 1). Жените съставляват 91.7% от популацията. Средният индекс на телесна маса (ИТМ) е 26.4 (SD 4.3) mg/m². Десет процента (n = 6) от популацията имат захарен диабет тип 2, а с хипертонична болест са 45% от пациентите (n = 27). Петдесет процента (n = 30) от пациентите приемат АСЕ инхибитори или АРБ. Двадесет и осем пациенти (45%) приемат бета-блокери. От тях 21 (35%) пациенти са на комбинирана терапия с РААС инхибитори и бета-блокери.

Таблица 1. Характеристики на популацията по отношение на демографски показатели, придружаващи заболявания и кардиопротективна терапия

Характеристики на популацията	n = 60, n (%)
Възраст, години	
• Средна, (SD)	53, (12)
• Миним./Макс.	31, 74
Пол	
• Женски	55 (91.7%)
• Мъжки	5 (8.3%)
Тютюнопушене	
• Пушачи	19 (31.7%)
• Бивши пушачи	4 (6.7%)
• Непушачи	37 (61.6%)
ИТМ, mg/m²	
• Средна, (SD)	26.4, (4.3)
• Миним./Макс.	18.8, 35.1
Захарен диабет	6 (10%)
Хипертонична болест	27 (45%)
Дислипидемия	10 (17%)
Кардиопротективни медикаменти	

Характеристики на популацията	n = 60, n (%)
Инхибитори на РААС	
• N = 21 (70%) – стартирани изходно	50%)
• N = 9 (30%) – стартирани на медиана 243 ден (IQR 147, 276)	
Бета-блокери	
• N = 18 (64%) – стартирани изходно	28 (47%)
• N = 10 (36%) – стартирани на медиана 253 ден (IQR 145, 406)	
РААС инх. + бета-блокери	(35%)
Статини	8 (13%)

По отношение на онкологичното заболяване болшинството пациенти, 83.3% (n = 50), са диагностицирани с РМЖ, останалите 10 пациенти (16.7%) имат неоплазми на ГИТ (Таблица 2). Те са третирани в 50% от случаите само с ХТ, в 48% с ХТ и таргетна терапия, един пациент е получил ХТ и имунотерапия с пембролизумаб. Продължителността на ХТ е средно (медиана) 106 дни (IQR 65, 114).

Таблица 2. Характеристики на популацията по отношение на онкологичното заболяване и терапия

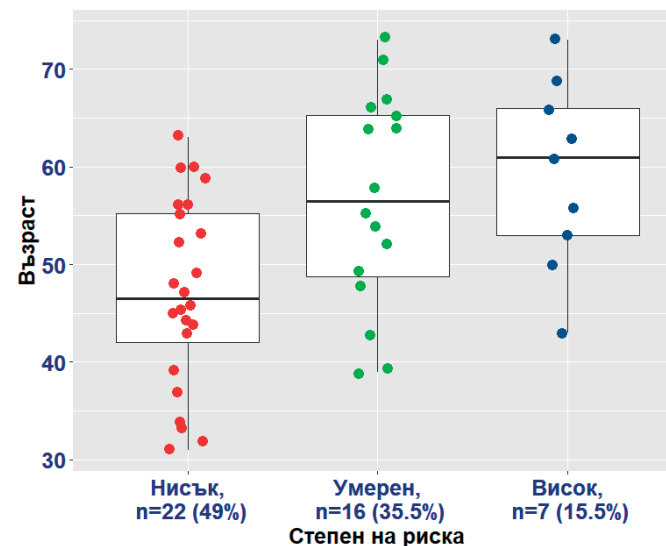
Характеристики на популацията	n = 60, n (%)
Вид на онкологичното заболяване	
Рак на гърдата	50 (83.3%)
Рак на дебелото черво	4 (6.7%)
Ректален карцином	4 (6.7%)
Стомашен карцином	1 (1.7%)
Рак на панкреаса	1 (1.7%)
Предшестваща ХТ	5 (8.3%)
Предшестваща ЛТ на гръдния кош	5 (8.3%)
Видове системна ОТ	
• Химиотерапия	30 (50%)
• ХТ + таргетна терапия	29 (48%)
• ХТ + имунотерапия	1 (1.7%)
• Ендокринна терапия	30 (50%)
Медикаменти за системна ОТ	

Характеристики на популацията	n = 60, n (%)
Антрациклини	30 (50%)
Индексирана доксорубицин ЕКД, Средна (SD) (mg/m ²)	128 (36)
5ФУ/ Капецитабин	12 (20%)
Циклофосфамид	34 (57%)
Таксани	49 (82%)
Платина	12 (20%)
Таргетни медикаменти/ имунотерапия	
Трастузумаб ± Пертузумаб	24 (40 %)
Бевацизумаб	3 (5%)
Лапатиниб/	1 (1.7%)
Рибоциклиб	2 (3.4%)
Пембролизумаб	1 (1.7%)
Антрациклини и/или трастузумаб	
• Антрациклини	21 (35%)
• Трастузумаб	15 (25%)
• Антрациклини + трастузумаб	9 (15%)
• Други	15 (25%)
Лъчетерапия в областта на гръдния кош	27 (45%)
• > 50 Gy	22 (88.9%)
• Левостранна	13 (48%)
Радикална хирургия	53 (88%)
Продължителност на химиотерапия	
Медиана (IQR) (Дни)	106 (65, 114)
Продължителност на таргетна терапия (n = 29)	
Медиана (IQR) (Дни)	447 (353, 630)

Половината от пациентите (n=30) са третирани с антрациклини (еписурубицин) със средна индексирана еквивалентна кумулативна доза (ЕКД) на доксорубицин 128 (SD 36) mg/m². Таргетна терапия е приложена при 29 (48%) от пациентите, която е предимно HER2-таргетна терапия с трастузумаб и модификации на трастузумаб (n=24 (40%)). При 9 (15%) от пациентите трастузумаб е приложен секвенциално на ХТ с антрациклини. Продължителността на терапията с трастузумаб е медиана 447 (IQR 353, 630) дни. Лъчетерапия (ЛТ) е приложена при 45% (n=27) от популацията във връзка с РМЖ, като при близо половината тя е в областта на лявата гръдна половина (Таблица 2).

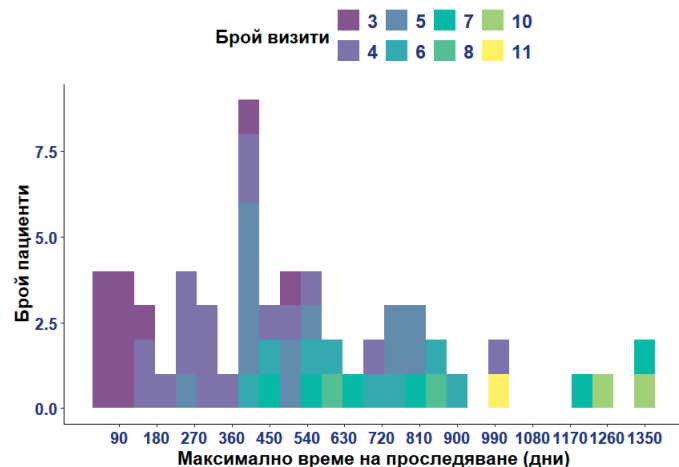
Пациентите (n = 45), подложени на терапия с антрациклини и/или

трастузумаб, са оценени за **риска от СД-ОТ** чрез формулярите за рискова стратификация на ESC (Фигура 1) (Lyon, и сътр., 2022). С висок риск са само 7 пациенти, умерен риск имат 16 пациенти (35.5%). Няма пациенти с много висок риск, съгласно изключващите критерии.



Фигура 1. Разпределение на пациентите на лечение с антрациклини и/или трастузумаб (n = 45) според степента на риска от развитие на СД-ОТ

Пациентите са проследени за средно 446 (IQR 275, 720) дни (Фигура 2). Средният брой (медиана) на визитите е 5 (IQR 4, 6). Тридесет и двама (53%) пациенти са проследени в 5 и повече визити. Седемдесет процента (n=42) от популацията е проследена за 12 и повече месеци (Фигура 2).



Фигура 2. Представяне на максималния брой визити в различни цветове и максималния брой дни на проследяване при отделните пациенти

4.2. Методи – ехокардиографска оценка и изследване на тропонин

Ехокардиографската оценка е извършена от един кардиолог, изходно, на 1-ви, 3-ти, 6-ти, 9-ти, 12-ти и 18-ти месец. Изследвани са конвенционални показатели от 2D ЕхоКГ и тъканен Доплер:

- Оценка на ЛК – Индексиран теледиастолен обем, ЛКФИ (метод на Simpson в две равнини), MAPSE, E/A, Tei индекс с PW и тъканен Доплер (LVMPI-PW, LVMPI-TDI), IVRT, DecT, E/e', e', S', оценка на клапи, площ и обем на ЛП.
- За оценка на функцията на ДК – индексирана теледиастолен площ на ДК, RVFAC, TAPSE, S' на трикуспидален анулус, Tei index с PW и тъканен Доплер (RVMPI-PW, RVMPI-TDI), E/A, E/e', e', трикуспидалната регургитация, систолно налягане в артерия пулмоналис, площ и обем на ДП.

Изходните стойности на показателите от 2DEхоКГ са представени на Таблица 3.

Таблица 3. Изходни показатели за ЛК, ЛП, ДК и ДП от 2D ЕхоКГ

Показатели за ЛК и ЛП	n = 60	Показатели за ДК и ДП	n = 60
Индексиран ТДО (ml/m²)		Индекс. ТД площ (cm²/m²)	
Среден, (SD)	41, (9)	Средна, (SD)	9.14, (1.72)
Мин./ Макс.	24, 64	Мин./ Макс.	4.65, 13.77
ЛКФИ (%)		RVFAC (%)	
Средна, (SD)	64, (6)	Средна, (SD)	45.0, (6.3)
Мин./ Макс.	51, 75	Мин./ Макс.	31.0, 57.0
MAPSE (mm)		TAPSE (mm)	
Средно, (SD)	13.13, (1.83)	Средно, (SD)	19.4, (3.4)
Мин./ Макс.	10.00, 18.00	Мин./ Макс.	12.5, 29.0
S' на ЛК, септ. (cm/s)		S' на ДК	
Средна, (SD)	8.36, (1.56)	Среден, (SD)	12.78, (2.14)
Мин./ Макс.	4.50, 11.60	Мин./ Макс.	8.40, 17.50
S' на ЛК, латер. (cm/s)		Среден апикален d на ДК (mm)	
Средна, (SD)	9.72, (2.12)	Среден, (SD)	29.3, (4.0)
Мин./ Макс.	5.80, 14.50	Мин./ Макс.	18.0, 39.0
S' на ЛК, средна (cm/s)		Базален апикален d на ДК (mm)	
Средна, (SD)	9.04, (1.62)	Среден, (SD)	36.4, (4.6)
Мин./ Макс.	5.25, 12.85	Мин./ Макс.	25.0, 47.0
Индекс. обем на ЛП (ml/m²)		Индекс. обем на ДП (ml/m²)	
Среден, (SD)	31, (9)	Среден, (SD)	23, (8)
Мин./ Макс.	16, 55	Мин./ Макс.	10, 54
LVMPI-PW		RVMPI-PW	
Среден, (SD)	0.44, (0.11)	Среден, (SD)	0.31, (0.16)
Мин./ Макс.	0.22, 0.73	Мин./ Макс.	0.05, 0.77
LVMPI-TDI, септално		RVMPI-TDI	
Среден, (SD)	0.52, (0.11)	Среден, (SD)	0.42, (0.15)
Мин./ Макс.	0.29, 0.86	Мин./ Макс.	0.18, 0.96
LVMPI-TDI, латерално		e' ДК, cm/s	
Среден, (SD)	0.49, (-0.11)	Средна, (SD)	12.30, (2.71)
Мин./ Макс.	0.27, 0.81	Мин./ Макс.	6.60, 20.00
e' ЛК, cm/s		E/e' ДК	
Средна, (SD)	10.35, (2.33)	Средно, (SD)	4.51, (1.37)
Мин./ Макс.	6.20, 16.00	Мин./ Макс.	2.80, 7.70
E/e' ЛК			
Средно, (SD)	7.80, (2.28)		
Мин./ Макс.	4.80, 16.90		

Оценката на ехографските параметри следва препоръките на Европейското дружество за сърдечносъдова образна диагностика и на Американското дружество по ехокардиография (Lang и сътр., 2015). Крайните стойности на показателите са средно-аритметична стойност от най-малко 3 измервания с оглед намаляване на интраобзървър вариационността на параметъра.

Биохимичният маркер **hsТропонин Т (hsTnT)** е изследван изходно и преди курсовете ХТ на 1-ви месец и на 3-ти месец (при клинична преценка и на следващ етап) чрез електрохемилюминисцентен имунотест „ECLIA” с помощта на анализатори Cobas на фирмата ROCHE. Горна граница на нормата е 14 ng/L.

4.3. Статистически методи

- Описателна статистика за определяне в зависимост от вида и разпределението на променливите, на средна стойност, медиана, стандартно отклонение (SD), интерквартилен обхват (IQR) и пропорции;
- Т-тест „Paired” за сравнение на корелирани променливи между два времеви интервала;
- Корелационен анализ за връзката между променливите, интраклас корелационен анализ и Bland-Altman тест за оценка на вариационността на ехографските показатели;
- Линеен и логистичен генерализиран смесен-ефект регресионен еднофакторен и многофакторен анализ по метода на обобщени уравнения (GEE анализ) за проследяване и сравняване на свързани променливи във времето и за оценка на въздействието на фактори върху променливата; ROC анализ
- Използана е програмата „R” – версия 4.3.2 (31/10/2023).

5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Представени са резултатите от проследяването за 18 месеца, поради малкия брой пациенти, наблюдавани след този период (Фигура 2).

5.1. Проследяване на левокамерната функция

5.1.1. Проследяване на левокамерната фракция на изтласкване

Изследването на систолната функция на ЛК чрез показателя ЛКФИ показва понижение до 12-я месец след началото на ОТ, изчислено чрез GEE регресионен анализ (Таблица 4).

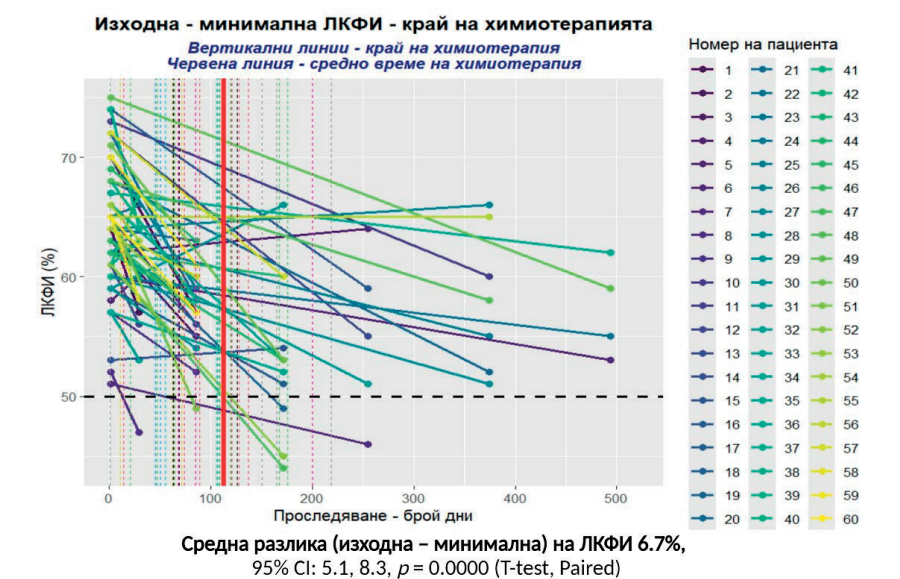
Таблица 4. Промяна на ЛКФИ в хода и след ОТ за период 18 месеца (GEE анализ)

Време	Промяна на ЛКФИ (%) Beta	95% CI	p
Изходна	—	—	
1 месец	-1.0	-2.8, 0.71	0.2
3-ти месец	-3.3	-5.1, -1.5	<0.001
6-ти месец	-4.3	-6.2, -2.3	<0.001
9-ти месец	-1.8	-4.3, 0.74	0.2
12-ти месец	-3.4	-5.7, -1.1	0.004
18-ти месец	-2.7	-5.7, 0.28	0.075

Статистически значимо понижение с 3.3% (95% CI -5.1, -1.5, $p < 0.001$) се наблюдава на 3-тия месец от започване на ХТ, на 6-тия месец понижението е с 4.3% (95% CI -6.2, -2.3, $p < 0.001$) от изходната ЛКФИ. Спадане на ЛКФИ е налице до 12-я месец, след което се регистрира задържане на понижението.

При анализиране на минималната ЛКФИ за всеки отделен пациент спрямо изходната ЛКФИ (Фигура 3) се открива, че при болшинството пациенти е налице понижение. При една част от пациентите максималното понижение на ЛКФИ се регистрира преди края на ХТ (червена линия), а при друга част след края на ХТ. **Средната разлика между изходната и минималната ЛКФИ е 6.7% (95% CI: 5.1, 8.3, $p = 0.0000$).**

Всички тези стойности, обаче, попадат в рамките на грешката на този ехографски метод като докладваната в литературата интер- и интраобсървър вариабилност достига 15% (Wood и сътр., 2014).



Фигура 3. Изходна и минимална ЛКФИ при отделните пациенти и средна разлика в цялата популация. Графично е представено времето за настъпване на минимална ЛКФИ спрямо средното време на продължителност на химиотерапия (червена вертикална линия). Хоризонтална черна прекъсната линия – граница на норма за ЛКФИ

Проучването на Gulati и сътр. (2016) показва по-ниски стойности за понижението на ЛКФИ (оценено чрез ЯМР) с 2.6% (95% CI 1.5, 3.8) след комбинирана ХТ за РМЖ, включваща, подобно на нашето изследване, 5ФУ, антрациклини, циклофосфамид, таксани и трастузумаб. Метаанализ на 26 рандомизирани проучвания докладва подобна на нас редукция на ЛКФИ с 4.5% (95% CI, 2.6, 6.4) при антрациклин-базирани режими, като е налице прогресивно понижаване до 6 месеца, след което не се регистрира промяна (Lee и сътр., 2023).

При 6 пациенти от нашето проучване ЛКФИ спада под 50% (Фигура 3 и Таблица 5).

Таблица 5. Характеристики на пациентите (n = 6) със спадане на ЛКФИ под 50%

Показател	n = 6, n (%)	Показател	n = 6, n (%)
Миним. ЛКФИ, %	44 – 49%	Женски пол	n = 6
Δ ЛКФИ > 10%	n = 4	Непушачи	n = 4
Δ ЛКФИ ≤ 10%	n = 2	ИТМ > 30 kg/m ²	n = 5
Време за поява, дни	47 – 243	Възраст, години	43 – 50 (n=5)
Между 3 и 9 месеца	n = 5		64 г. (n=1)
ХТ/Таргетна терапия		Хипертония	n = 3
Антрациклини	n = 2	Диабет	n = 0
Трастузумаб	n = 2	Дислипидемия	n = 1
Антрац. + Траст.	n = 1	Риск от СД-ОТ	
Други	n = 1	Нисък	n = 1
Лъчетерапия	n = 4	Умерен	n = 3
Предходна ЛТ	n = 1	Висок	n = 1
Предходна ХТ	n = 1	Неприложимо	n = 1
Кардиопротекция	n = 4	Макс. hsTnT (n = 3)	9.8 ng/L
СС симптоми		СС симптоми	
Без симптоми	n = 1	Палпитации/КЕ	n = 3
Хипертонична криза	n = 1	Задух при усилие	n = 1

4 пациенти (6.7%) са с едновременно понижение на ЛКФИ между 44 и 49% и с размер на относителното понижение на ЛКФИ > 10%, без придружаващи симптоми на СН – **умерена безсимптомна СД-ОТ**. Двама пациенти са с понижение на ЛКФИ под 50%, но с процентно спадане под 10%. Като при **един от пациентите** с релативно по-малко намаление на ЛКФИ са **отчетени симптоми на задух при усилие, съответстващи на NYHA клас II сърдечна недостатъчност (лека симптоматична СД-ОТ)**. Така в изследваната популация процентът на пациентите със СД-ОТ според настоящата дефиниция е **8.3% (n = 5)**. Пет от шестте пациенти са млади, на възраст между 43 и 50 години, но имат ИТМ > 30 kg/m². При 4 пациенти е назначено лечение с инхибитори на РААС и бета-блокери. Трима пациенти са с **умерен риск** от развитие на СД-ОТ, само един **има висок риск**, заради проведена отдалечена в миналото ХТ и ЛТ в областта на гръдния кош (Таблица 5).

По-ранните проучвания, преди унифицирането на дефиницията на СД-ОТ от ESC (2022) и преди въвеждането на деформационните показатели и биомаркерите като диагностични критерии, докладват честотата на КМП и СН, индуцирани от ОТ. Според Bowles и сътр. (2012) честотата на СН/КМП за първата и втората година след комбинирано лечение с антрациклини и трастузумаб е подобна на докладваната от нас и е съответно 6.2% и 9.8%. Cardinale и сътр. (2015) намират систолна дисфункция на ЛК ($\Delta\text{ЛКФИ} > 10\%$ до стойност под 50%) в 9% от голяма популация (2600 пациенти) на ОТ с антрациклин-базирани режими. В 98% от случаите систолната дисфункция на ЛК е настъпила през първата година (Cardinale и сътр., 2015). Потвърждение намираме и от мултицентрово италианско изследване на 499 пациенти, което съобщава за 6% честота на СН или безсимптомно понижение на ЛКФИ под 50% при терапия с антрациклини и/или трастузумаб (Tarantini и сътр., 2012).

При пациентите с релативно понижение на ЛКФИ $\leq 10\%$ не е проведено проследяване на hsTnT и LVGLS и те не могат да бъдат определени за наличие на СД-ОТ според съвременната дефиниция. Но при тях се регистрират много ниски минимални стойности на систолните тъканни скорости на ЛК (Таблица 6). По време на диагностициране на минималната ЛКФИ стойностите на средната (медиана) септална тъканна скорост на ЛК S' е 6.3 cm/s, а латералната е 6.8 cm/s (Таблица 6). Трима пациенти имат същевременно редуцирани RVFAC и систолна тъканна скорост на ДК S'.

Таблица 6. Други ехографски параметри по време на настъпване на спадане на ЛКФИ под 50%

Ехографски параметри по време на достигане на минимална ЛКФИ	n = 6
S' ЛК септална, cm/m²	
• Медиана (Мин., Макс)	6.3 (5.5, 7.2)
S' ЛК латерална, cm/m²	
• Медиана (Мин., Макс)	6.8 (6.0, 9.0)
S' ЛК средна, cm/m²	
• Медиана (Мин., Макс)	7.2 (5.75, 8.1)
RVFAC $\leq 35\%$	n = 3
S' ДК ≤ 10 cm/s	n = 3

Ехографски параметри по време на достигане на минимална ЛКФИ	n = 6
Миним. тъканни систолни скорости на ЛК при пациентите n = 2 с $\Delta\text{ЛКФИ} \leq 10\%$	
• S' ЛК септална, cm/m ²	5.0 и 6.5
• S' ЛК латерална, cm/m ²	6.0 и 6.5
• S' ЛК средна, cm/m ²	5.5 и 6.5
APSE < 12 мм (10.3 – 11.2)	n = 3
TAPSE < 16 мм	n = 2

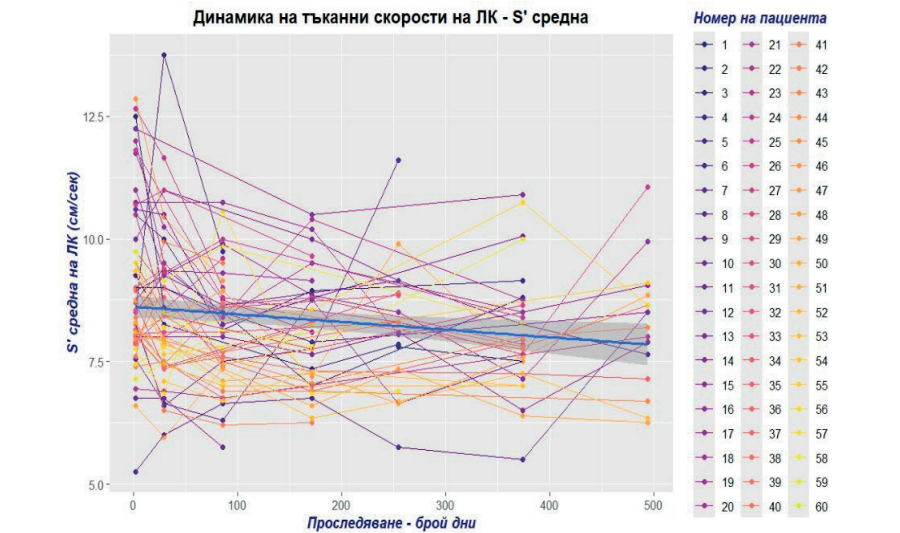
Имайки предвид вариабилността на показателя ЛКФИ, в случаите, при които той не е достатъчен за поставяне на диагноза и за назначаване на кардиопротективна терапия, са необходими други критерии. Такива според настоящата дефиниция са деформационните показатели и сърдечните биомаркери. Те на практика не се прилагат повсеместно и регулярно. Алтернативно, в подкрепа на клиничното решение идват в съображение систолните тъканни скорости S' на медиален и латерален митрален анулус.

5.1.2. Проследяване на систолните тъканни скорости на лява камера

Анализът на промяната на систолните тъканни скорости S' на ЛК (на септален и латерален митрален анулус и средната от двете) във времето след началото на ОТ показва консистентното им понижение до 12-я месец (Таблицы 7 и 8, Фигура 4). Това понижение започва още на 1-вия месец за септалната и средната S' на ЛК, макар и с по-малки абсолютни стойности, съответно с -0.57 cm/s (95%CI $-0.92, -0.22$, $p = 0.001$) и с 0.44 cm/s (95% CI $-0.80, -0.09$, $p = 0.014$). Този факт може да се тълкува като израз на ранни функционални миокардни нарушения след започване на ОТ.

Таблица 7. Промяна на систолните S’ скорости на ЛК, септална и латерална, на всяка визита от проследяването на пациентите (GEE регресионен анализ)

Време	S’ ЛК септална			S’ ЛК латерална		
	Beta	95% CI	p	Beta	95% CI ¹	p
Ден 1	—	—		—	—	
1 м.	-0.57	-0.92, -0.22	0.001	-0.32	-0.78, 0.14	0.2
3 м.	-0.83	-1.2, -0.47	<0.001	-0.82	-1.3, -0.35	<0.001
6 м.	-0.99	-1.4, -0.59	<0.001	-0.75	-1.3, -0.23	0.005
9 м.	-0.62	-1.1, -0.11	0.017	-0.76	-1.4, -0.11	0.023
12 м.	-1.1	-1.5, -0.63	<0.001	-0.78	-1.3, -0.21	0.008
18 м.	-0.65	-1.3, -0.04	0.036	-0.34	-1.1, 0.41	0.4

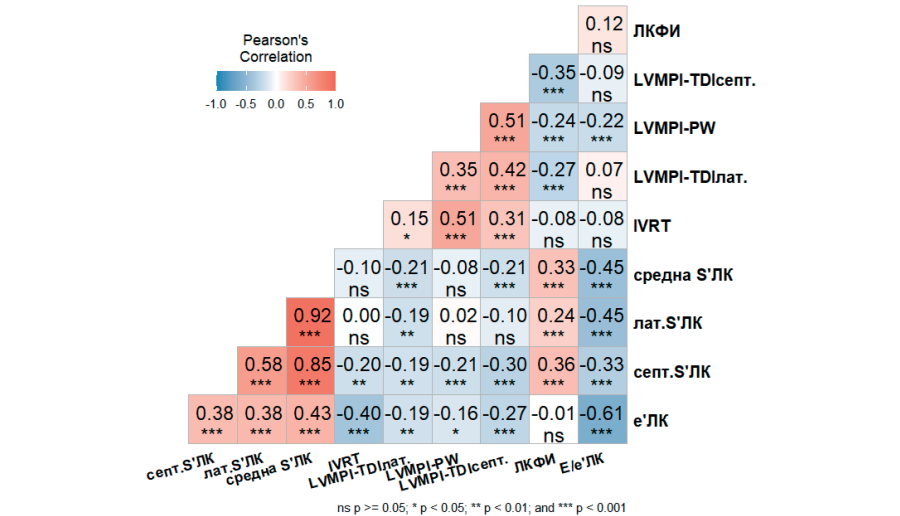


Фигура 4. Генерализиран линеен смесен-ефект регресионен анализ на промяната на средната S’ скорост на ЛК в хода и след ОТ (синя линия и 95%CI – сива зона). С различни цветове – индивидуалната промяна

Таблица 8. Промяна на средната S’ на ЛК в хода и след ОТ (GEE регресионен анализ)

Време от начало на ОТ	S’ ЛК средна Beta	95% CI	p
Ден 1	—	—	
1-ви мес.	-0.44	-0.80, -0.09	0.014
3-ти месец	-0.81	-1.2, -0.44	<0.001
6-ти месец	-0.87	-1.3, -0.47	<0.001
9-ти месец	-0.71	-1.2, -0.21	0.006
12-ти месец	-0.94	-1.4, -0.52	<0.001
18-ти месец	-0.52	-1.1, 0.01	0.056

Понижението на септалната S’ ЛК се задържа до 18-я месец, а на латералната и средната S’ скорости на ЛК спадат със статистическа значимост до 12-я месец. Средното процентно релативно понижение от начална до минимално достигната септална S’ЛК е 16% (SD 13%), за латералната S’ЛК е 14% (SD 11%) и за средната S’ЛК е 14% (SD 11%).



Фигура 5. Корелационен анализ по метода на Pearson за зависимостта между систолни и диастолни показатели на ЛК. Показани са корелационите коефициенти и степента на сигнификантност (ns – несигнификантна, * – p < 0.05, ** – p < 0.001 и *** – p < 0.001)

Корелационният анализ по метода на Pearson показва умерена позитивна, статистически значима корелация между показателите за систолна функция на ЛК от тъканен Доплер (S' септална и средна) и показателя ЛКФИ (R, съответно 0.36 и 0.33, $p < 0.001$). Слаба е корелацията между латералната S' ЛК и ЛКФИ (R 0.24, $p < 0.001$) (Фигура 5).

Наличните научни данни за промяната на систолните скорости на митрален анулус от тъканен Доплер не са много и резултатите не са еднозначни. Според някои проучвания няма значимо понижение на систолните тъканни скорости на ЛК в краткосрочен план до 6 месеца след започване на ОТ, като данните включват антрациклин-базирана и таргетна терапия (Boyd и сътр., 2017; Кауа и сътр. (2013) и Сао и сътр. (2015)). Song и сътр. (2017) откриват статистическо значимо понижение на систолната тъканна скорост на митрален анулус след 4 цикъла антрациклин-базиран режим за дифузен В-клетъчен не-Ходжкинов лимфом от 11.5 ± 2.1 до 10.9 ± 1.6 cm/s, но не и след осмия цикъл (Song, Shi et al. 2017). Płońska-Gościński и сътр. (2017) намират сигнификантно понижение на септалната S' ЛК от 8.7 ± 1.73 cm/s до 7.0 ± 0.91 cm/s, $p < 0.0001$ и на латералната S' ЛК от 10.24 ± 2.48 cm/s до 9.23 ± 1.12 cm/s, $p = 0.03$ на 12-я месец след започване на терапия с антиметаболити (5ФУ и капецитабин). В подкрепа на диагностичната стойност на систолните скорости на митрален анулус, измервани чрез тъканен Доплер, е проучването на Ichikawa и сътр. (2024). След ретроспективен анализ на 256 пациенти с РМЖ и ОТ с антрациклини със или без трастузумаб те дефинират група от 56 (22%) пациенти със СД-ОТ въз основа на понижение на ЛКФИ $< 50\%$, ако релативният спад е над 10% или въз основа на релативно понижение на LVGLS $\geq 15\%$. Значима промяна се регистрира и в трите скорости в групата със СД-ОТ, като изходните стойности на 6-тия месец и на 12-тия месец са съответно: за септалната 7.5 ± 1.5 , 6.5 ± 1.2 и 6.4 ± 1.0 cm/s; за средната 8.9 ± 2.6 , 6.8 ± 1.7 и 6.6 ± 2.1 cm/s и за латералната са 9.6 ± 2.2 , 8.3 ± 2.1 и 8.7 ± 2.3 cm/s. В групата без СД-ОТ значимо намаление е налице само за септалната S' ЛК. Подобна е и динамиката в LVGLS, който търпи значимо влошаване в групата със СД-ОТ на 6-тия и 12-тия месец, но остава непроменен в групата без СД-ОТ (Ichikawa и сътр., 2024). Сравнявайки диагностичната стойност на систолните тъканни скорости на ЛК и на глобалния лонгитудинален стрейн, учените провеждат ROC анализ, който намира, че септалната S' ЛК ≤ 6.85 cm/s има сензитивност 74% и специфичност 73% (AUC 0.81) за диагности-

циране на СД-ОТ. Сензитивността и специфичността на латералната и средната S' ЛК за улавяне на СД-ОТ са по-ниски. Оптимално установената стойност на LVGLS за диагностициране на СД-ОТ е 17.6%, но с по-ниска сензитивност от 68% при добра специфичност 88% (AUC 0.68) (Ichikawa и сътр., 2024). Според това изследване акуратността на тъканните скорости за диагностициране на СД-ОТ е по-висока от тази на LVGLS. В допълнение, в групата със СД-ОТ понижението на систолните тъканни скорости е настъпило преди или едновременно с детекцията на спада на ЛКФИ и на LVGLS. Нещо повече, авторите твърдят, че нито един от пациентите с нормална ЛКФИ и септална систолна скорост на ЛК над определената от тях граница 6.85 cm/s няма значимо понижение в LVGLS и последното изследване може да бъде пропуснато (Ichikawa и сътр., 2024). Препоръчаният от тях алгоритъм на ехографско проследяване в условията на ОТ включва първоначално измерване на ЛКФИ и септалната S' на ЛК (Ichikawa и сътр., 2024).

Изложените факти от Ichikawa и сътр. (2024) се потвърждават и от установените в нашето изследване много ниски стойности на систолните тъканни скорости при пациентите ($n = 6$) с понижена под 50% ЛКФИ, които са средно 6.3, 6.8 и 7.2 за съответно септалната, латералната и средната скорости (Таблица 6). Поради малката абсолютна бройка на пациентите с КМП ($n = 4$), не е уместно обособяването, подобно на Ichikawa и сътр. (2024), на групи със и без СД-ОТ, за да бъдат сравнени по отношение на стойностите на тъканните скорости. Но трябва да се отбележи, че при сравнение на групите с релативно процентно понижение на ЛКФИ над и под 10%, и в двете групи намираме патологично понижение на тъканните систолни скорости на ЛК в сравним дял от пациентите. При около 20% във всяка група е регистриран спад на септалната S' ЛК под 6 cm/s и при около 30% – спад на средната S' ЛК под 7 cm/s (Таблица 9). Този факт дава основание да се смята, че ОТ дава отражение върху систолните тъкани скорости на ЛК, без да е настъпило значимо понижение на ЛКФИ.

Таблица 9. Разпределение на минималните (максимално понижените) в хода на проследяване систолни скорости на митрален анулус според степента на релативно процентно понижение на ЛКФИ

Показател	Δ ЛКФИ $\leq 10\%$, N = 29 (48%)	Δ ЛКФИ $> 10\%$, N = 31 (52 %)	P
Септална S' ЛК ≤ 6 cm/s	7 (24%)	6 (19%)	0.7
Септална S' ЛК ≤ 7 cm/s	20 (69%)	23 (74%)	0.7
Латерална S' ЛК ≤ 8 cm/s	19 (66%)	14 (45%)	0.11
Средна S' ЛК ≤ 7 cm/s	9 (31%)	8 (26%)	0.7

5.1.3. Сistolна дисфункция на лява камера

Според настоящите препоръки при определяне на безсимптомна систолна дисфункция на ЛК в резултат на приложената ОТ влиза в съображение глобалният надлъжен стрейн. Сistolна дисфункция на ЛК е налице, ако релативното процентно понижение на LVGLS е с над 15% и ЛКФИ е нормална ($> 50\%$) или ако ЛКФИ е в границите на 40–49%, но релативният ѝ спад е с под 10% (Lyon и сътр., 2022). Според препоръките за ехографска оценка на ЛК, при субоптимално изследване или при липса на възможност за такова чрез speckle tracking, надлъжната функция на ЛК би трябвало да се оцени чрез други показатели като MAPSE или систолните скорости на митрален анулус от тъканен Доплер (Lang и сътр., 2015).

Аналогично на дефиницията за безсимптомна СД-ОТ, ние използваме средната S'ЛК, базирайки се на горепосочените находки и разсъждения, за да оценим надлъжната функция на ЛК и да определим систолна дисфункция на ЛК. Нашето определение за систолна дисфункция на ЛК в резултат на ОТ е релативна редукция на ЛКФИ над 10% (Δ ЛКФИ) до стойности под 50% и/или релативна редукция на средната систолна тъканна скорост S' ЛК над 15% до стойности под 7 cm/s. **Дванадесет (20%) пациенти отговарят на посочените условия и при тях се дефинира систолна дисфункция на ЛК в резултат на ОТ.** Техните характеристики са представени на Таблица 10.

Сistolна левокамерна дисфункция е определена въз основа на понижена ЛКФИ при двама пациенти, въз основа на понижена средна S' ЛК при 7 пациенти и въз основа на комбинация от двата показателя при трима пациенти. При 4 пациенти са налице симптоми, съответстващи на СН. Пациентите са третирани с различни химиотерапевтици, имат раз-

лични рискови фактори и степен на риска. При 8 пациенти е приложена ЛТ. Десет пациенти са третирани с кардиопротективни медикаменти – РААС инхибитори със или без бета-блокери.

Таблица 10. Характеристики на пациентите със систолна дисфункция на ЛК според показателите ЛКФИ и средна S' ЛК (Δ ЛКФИ $> 10\%$ и ЛКФИ $< 50\%$ / Δ средна S' ЛК $> 15\%$ и средна S'ЛК ≤ 7 cm/s)

Показатели	Сistolна дисфункция на ЛК n = 12
ЛКФИ	n = 2
Средна S' ЛК	n = 7
ЛКФИ + средна S' ЛК	n = 3
Ден на установяване	
• Медиана (IQR)	128 (88, 256)
Симптоми на СН	n = 4
Възраст, години	
• Медиана (IQR)	57 (49, 64)
• Мин., Макс.	43, 73
Тютюнопушене	n = 4
BMI, kg/m ² , среден (SD)	29.8, (4.3)
Хипертония	n = 8
Диабет	n = 1
Дислипидемия	n = 4
Степен на риска	
• Нисък	n = 3
• Умерен	n = 4
• Висок	n = 4
Вид ХТ	
• Антрациклини	n = 6
• Трастузумаб	n = 3
• Антрац. + трастузумаб	n = 1
• Други	n = 2
Лъчетерапия	n = 8
Обща лъчева доза ≥ 50 Gy	n = 6
Ендокринна терапия	n = 9
Таксани	n = 10
Циклофосфамид	n = 6
5 Флуороурацил	n = 1
Кардиопротекция	n = 10

По отношение на функционалните ехографски показатели се отчита статистически значимо понижение на TAPSE ($p = 0.007$), септалната ($p < 0.001$) и латерална тъканни S' скорости ($p = 0.0037$) на ЛК и MAPSE ($p = 0.0037$) в сравнение с изходните (Таблица 11). Стойностите на hsTnT при тези пациенти остават нормални. Макар и да няма значимо понижение на систолните параметри на ДК (S' и RVFAC) по време на установяване на систолна дисфункция на ЛК, при 5 пациенти се отчита достигане на патологична S'ДК и при 3 пациенти понижена RVFAC $\leq 35\%$ на друг етап от проследяването.

Таблица 11. Ехографски параметри за систолна и диастолна функция на ЛК и ДК при пациентите със систолна дисфункция на ЛК, според показателите ЛКФИ и S' ЛК (Δ ЛКФИ $>10\%$ и ЛКФИ $< 50\%$ / Δ средна S' ЛК и средна S'ЛК ≤ 7 cm/s)

Показатели	Систолна дисфункция на ЛК (n = 12)	p
S' на ДК, cm/s		
Изходна	12.25 (11.40, 13.65)	p = 0.9
По време на дисфункция на ЛК	11.20 (10.10, 12.20)	
Минимална ≤ 9.5 cm/s	n = 3	
RVFAC, %		
Изходна	45.0 (41.5, 49.5)	p = 0.1
По време на дисфункция на ЛК	39.0 (36.5, 43.5)	
Минимална $\leq 35\%$	n = 5	
TAPSE, mm		
Изходна	18.6 (16.2, 23.0)	p = 0.007
По време на дисфункция на ЛК	15.5 (14.6, 19.5)	
Минимална ≤ 16 mm	n = 7	
Септална S' на ЛК, cm/s		
Изходна	7.90 (7.00, 8.50)	p < 0.001
По време на дисфункция на ЛК	6.15 (6.00, 6.70)	
Минимална ≤ 6 cm/s	n = 8	
Латерална S' на ЛК, cm/s		
Изходна	9.10 (8.15, 10.40)	p = 0.0037
По време на дисфункция на ЛК	7.15 (6.90, 7.90)	
Минимална ≤ 8 cm/s	n = 2	
e' ДК, cm/s		
Изходна	11.75 (10.15, 13.50)	p = 0.79
По време на дисфункция на ЛК	11.30 (10.45, 12.25)	

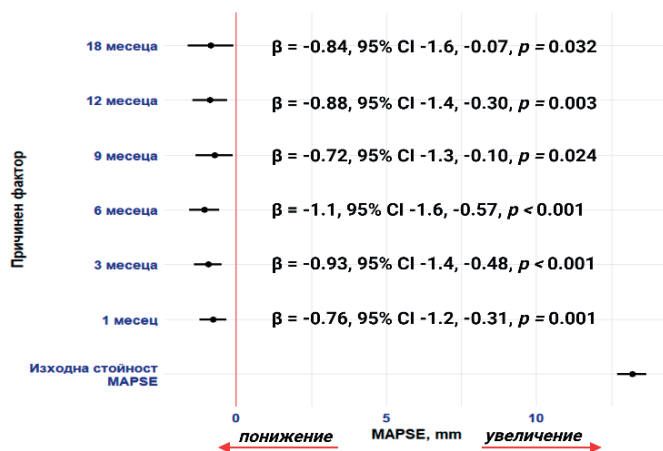
Показатели	Систолна дисфункция на ЛК (n = 12)	p
E/e' ДК		
Изходна	4.70 (3.50, 5.20)	p = 0.38
По време на дисфункция на ЛК	4.20 (3.40, 4.80)	
e' ЛК., cm/s		
Изходна	9.35 (8.00, 11.00)	p = 0.077
По време на дисфункция на ЛК	8.63 (7.70, 9.55)	
E/e' ЛК		
Изходна	7.85 (6.35, 9.35)	p = 0.14
По време на дисфункция на ЛК	8.55 (7.45, 9.90)	
MAPSE, mm		
Изходна	12.30 (11.00, 14.40)	p = 0.014
По време на дисфункция на ЛК	11.30 (10.60, 13.40)	
hsTnT, ng/L		
Изходна	8.3 (7.2, 9.8)	
Максимална	9.5 (7.6, 12.2)	

Сравнение на честотата на дефинираната от нас систолна дисфункция на ЛК можем да направим с честотата, установена от проучвания, използвали LVGLS. Изследването SUCCOUR, в което пациентите са третирани с антрациклини със или без трастузумаб, установява при 24% от пациентите релативно спадане на LVGLS с над 12% и при 4.6% понижени на ЛКФИ за период от 1 година. Общият дял на пациентите с миокардна дисфункция, въз основа на двата критерия, е 28.6% (Thavendiranathan и сътр., 2021). Изследването на Ichikawa и сътр. (2024) докладва малко по-ниска честота, 22%, ако са използвани двата функционални ехографски показателя и се доближава до намерената от нас честота на систолна дисфункция на ЛК. Но трябва да се отбележи, че критерият за релативен спад на LVGLS е над 15%, съобразно новите ръководни правила, докато в проучването SUCCOUR е дефиниран с по-ниски стойности – релативен спад на LVGLS над 12% (Thavendiranathan и сътр., 2024).

5.1.4. Проследяване на MAPSE

Систолното изместване на митралния анулус (Mitral Annular Plane Systolic Excursion (MAPSE)) е изследвано, като е взета средната стойност от измерването на медиалния и латерален митрален анулус. Анализът на MAPSE показва статистически значимо понижение във времето

от началото на ОТ, което е потвърждение на понижението на другите показатели за левокамерна систолна функция. Максимално понижение е регистрирано на 6-я месец с 1.1 mm (95% CI -0.6, -0.57, $p < 0.001$) (Фигура 6). Това означава, че от изходна стойност на показателя средно 13.13 mm при спадането му стойността му достига средно 12 mm. Сензитивността и специфичността обаче на този показател за определяне на СД-ОТ не са задоволителни, съответно 79% и 45%, AUC 0.68 при прагова стойност 11.7 mm (Ichikawa и сътр., 2024). Корелационната зависимост на MAPSE с ЛКФИ е ниска с коефициент $R = 0.17$, $p = 0.0072$. Но има умерена корелация със средната и септалната систолни S' скорости на ЛК (съответно, $R = 0.36$ и $R = 0.34$, $p < 0.001$).



Фигура 6. Оценка на промяната на MAPSE във времето от началото на ОТ чрез GEE регресионен анализ

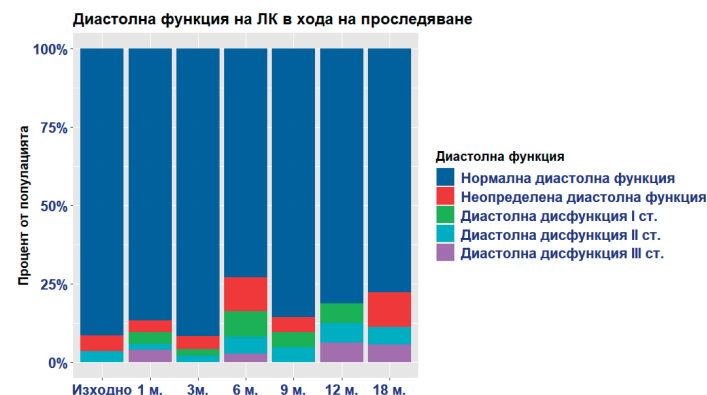
5.1.5. Диастолна функция на ЛК

Нарушенията в диастолната функция на ЛК като израз на неблагоприятно последствие от ОТ са обект на засилен интерес сред изследователите. Налице са данни за ранни диастолни нарушения, от няколко седмици до няколко месеца след започване на лечението за онкологичното заболяване (Akpek и сътр., 2015; Avila и сътр., 2018; Boyd и сътр., 2017; Calabrese и сътр., 2018; Cao и сътр., 2015; Chang и сътр., 2016; Serrano и сътр., 2015; Stoodley и сътр., 2013; Upshaw и сътр., 2020). Някои изследователи доказват отклонения в диастолната левокамерна функция,

отдалечени по време от началото на ОТ в рамките на 2–3 години до няколко десетки години (Barbosa и сътр., 2021; Bjetting и сътр., 2021; Moon и сътр., 2014; Palmer и сътр., 2023; Upshaw и сътр., 2020). Енергийното изчерпване на кардиомиоцитите, микросъдовите и ендотелни нарушения, фибротичните процеси в миокарда под действието на различните противотуморни средства стоят в основата на ранни и късни нарушения в диастолната функция на ЛК (Camilli и сътр., 2024; Hoffman и сътр., 2021; Lyle и сътр., 2018).

Диастолната функция на ЛК в нашето изследване е оценена на всяка от проследяващите визити, следвайки препоръките на Европейската асоциация за сърдечносъдова образна диагностика (EACVI) от 2016 г. (Nagueh и сътр., 2016).

На Фигура 7 и Таблица 12 са представени промените в диастолната функция на ЛК на всеки етап от проследяването в процентно съотношение на различните степени – нормална, диастолна дисфункция I, II и III степен. При една част от пациентите оценената диастолна функция не може да бъде определена. Изходно в 92% от популацията е намерена нормална диастолна функция и само двама пациенти са оценени първоначално с II степен диастолна дисфункция. Прави впечатление, че преобладават случаите на нормална левокамерна диастолна функция на всяка от визитите. За целия период на проследяване при **общо 7 пациенти (11.7%)** е настъпило влошаване на диастолната функция на ЛК при изходна нормална (Таблица 12).



Фигура 7. Графично представяне на процентното съотношение на диастолната дисфункция на ЛК на всеки етап от проследяването

При трима е установена диастолна дисфункция I степен (на 1-ви, 6-ти и 12-ти месец), при двама е настъпила диастолна дисфункция II степен (на 3-ти и 6-ти месец) и при двама диастолна дисфункция III степен (на 1-ви и 12-ти месец).

Таблица 12. Диастолна функция на ЛК на всяка от визитите на пациентите

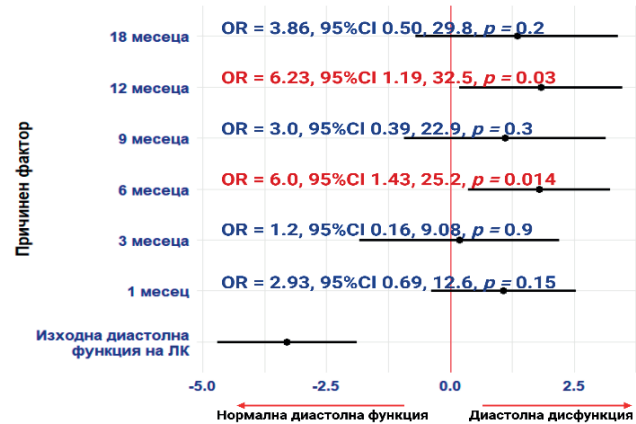
Диастолна функция на ЛК	Ден 1 n = 59	1 м. n = 53	3 м. n = 49	6 м. n = 37
Нормална	54 (92%)	46 (87%)	45 (92%)	27 (73%)
Неопределена	3 (5.1%)	2 (3.8%)	2 (4.1%)	4 (11%)
Дисфункция I ст.	0 (0%)	2 (3.8%)	1 (2.0%)	3 (8.1%)
Дисфункция II ст.	2 (3.4%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	2 (5.4%)
Дисфункция III ст.	0 (0%)	2 (3.8%)	0 (0%)	1 (2.7%)
Диастолна функция на ЛК	9 м. n = 21	12 м. n = 32	18 м. n = 18	
Нормална	18 (86%)	26 (81%)	14 (78%)	
Неопределена	1 (4.8%)	0 (0%)	2 (11%)	
Дисфункция I ст.	1 (4.8%)	2 (6.3%)	0 (0%)	
Дисфункция II ст.	1 (4.8%)	2 (6.3%)	1 (5.6%)	
Дисфункция III ст.	0 (0%)	2 (6.3%)	1 (5.6%)	

При 5 (8.3%) пациенти диастолната левокамерна дисфункция персистира до края на проследяването им. При двама пациенти е настъпило и едновременно понижаване на ЛКФИ < 50% (46% и 49%).

Честотата на диастолната дисфункция в различните проучвания варира, но може да бъде определена като висока, от 16% до 36–42% в зависимост от изследваните популации (Calabrese и сътр., 2018; Cao и сътр., 2015; Honda и сътр., 2017; Palmer и сътр., 2023; Serrano, González et al. 2015), дори според едно от изследванията може да достигне до 70% на втората година след ОТ (Upshaw и сътр., 2020). Други изследователи, обратното, не намират значими отклонения в ехографските диастолни параметри (Mincu и сътр., 2021). Резултатите трудно могат да се съпоставят, поради различните критерии за диагностициране на диастолна дисфункция, различните онкологични режими и време за проследяване на пациентите. Установената от нашето изследване честота на диастолна дисфункция на ЛК (11.7% (n=7) е сходна на честотата от 13% (n=17),

докладвана от Honda и сътр. (2017) в популация, третирана с трастузумаб със или без антрациклини (Таблица 12). Критерий за диагностициране на диастолна дисфункция в изследването на Honda и сътр. (2017) е показателят $E/e' > 15$. Едновременно понижаване на ЛКФИ ученията намират само при 7 пациенти (40%) с установени диастолни нарушения, докато в нашата популация при двама пациенти е открита едновременно настъпила систолна левокамерна дисфункция.

За да анализираме времето за настъпване на диастолната левокамерна дисфункция, случаите с диастолна дисфункция I, II и III степен са обединени в една група. Елиминирани са случаите с неопределена диастолна функция. Анализът на влиянието на времето от началото на ОТ върху диастолната левокамерна функция е показан на Фигура 8.



Фигура 8. Форестплот на резултатите от GEE логистичен регресионен анализ за влиянието на времето от началото на ОТ върху динамиката на левокамерната диастолна функция

На 6-ия и 12-я месец от противотуморното системно лечение нараства вероятността за настъпване на диастолна дисфункция на ЛК в нашата популация съответно $OR = 6.0$, 95% CI 1.43, 25.2, $p = 0.014$ и $OR = 6.23$, 95% CI 1.19, 32.5, $p = 0.03$.

Този факт отчасти съответства на динамиката на отделните диастолни ехографски параметри. Отклоненията в диастолните показатели в нашето изследване настъпват сравнително рано (Таблица 13).

Таблица 13. Динамика на отделните показатели за диастолна функция на ЛК, оценени чрез GEE регресионен анализ

Време	Beta	95% CI	p	Beta	95% CI	p
	E/e [*]			e [*] средно		
Ден 1	—	—		—	—	
1 м.	0.15	-0.35, 0.66	0.6	-0.07	-0.51, 0.37	0.8
3 м.	0.67	0.15, 1.2	0.012	-0.62	-1.1, -0.16	0.008
6 м.	0.39	-0.19, 0.96	0.2	-0.63	-1.1, -0.11	0.017
9 м.	0.11	-0.61, 0.84	0.8	0.17	-0.48, 0.81	0.6
12 м.	0.51	-0.09, 1.1	0.094	-0.38	-0.96, 0.19	0.2
18 м.	-0.25	-1.0, 0.52	0.5	-0.42	-1.2, 0.36	0.3
	IVRT			DecT		
Ден 1	—	—		—	—	
1 м.	1.0	-4.6, 6.6	0.7	2.8	-11, 16	0.7
3 м.	5.7	-0.08, 11	0.053	-3.2	-17, 10	0.6
6 м.	6.8	0.34, 13	0.039	11	-4.0, 26	0.15
9 м.	0.35	-7.6, 8.3	>0.9	1.9	-17, 21	0.8
12 м.	4.5	-2.1, 11	0.2	-0.18	-16, 16	>0.9
18 м.	3.4	-5.0, 12	0.4	6.1	-14, 27	0.6

Установява се статистически значимо покачване на E/e^{*} на 3-тия месец (β 0.67, 95% CI 0.15, 1.2, $p = 0.012$), понижаване на e^{*} ЛК на 3-ти и 6-ти месец (съответно, β -0.62, 95% CI -1.1, -0.16, $p = 0.008$ и β -0.63, 95% CI -1.1, -0.11, $p = 0.017$) и удължаване на IVRT на 6-ти месец (β 6.8, 95% CI 0.34, 13, $p = 0.039$).

Подобна динамика на отделните диастолни параметри на ЛК е докладвана и от други изследователи (Avila и сътр., 2018; Barbosa и сътр., 2021; Boyd и сътр., 2017; Calabrese и сътр., 2018; Chang и сътр., 2016; Gasiog и сътр., 2024; Moon и сътр., 2014; Palmer и сътр., 2023; Serrano и сътр., 2015; Stoodley и сътр., 2013; Upshaw и сътр., 2020) и обяснява повишената вероятност за настъпване на диастолна дисфункция на ЛК на 6-тия месец (OR 6.0, $p = 0.014$).

5.1.6. Индекс за миокардната ефективност на ЛК (LVMPI)

Индексът на миокардна ефективност на ЛК (LVMPI) или Tei индекс е глобален показател и отразява систолната и диастолната функция на ЛК. Той е изследван като чувствителен диагностичен показател при

множество сърдечни патологии – исхемична болест на сърцето, СН, миокардит, сърдечна амилоидоза, диабетна кардиомиопатия и Tako-Tsubo синдром (Askin, Yuce et al. 2023) (Mirna, Vogl et al. 2023). Причината изследователите да насочват вниманието си към този параметър е лесното му измерване, независимостта на параметъра от промяната в предварителния и насрещния товар, от вариабилността на сърдечната честота и от наличието на добър ехографски прозорец. Към момента получаването на показателя чрез PW Доплер интерогация на кръвотока на пълнене през митрална клапа и на изпразване през изходящия тракт на ЛК (LVMPI-PW) е валидиран метод с нормални стойности 0.39 ± 0.05 , като стойности над 0.49 са дефинитивно патологични (Flachskampf и сътр., 2021; Mirna и сътр., 2023). Оценката на динамичната промяна на индекса, измерен чрез тъканен Доплер на медиален анулус (LVMPI-TDI септално), показва статистически значимо повишаване на 3-тия месец с 0.03 (95%CI 0.00, 0.06, $p = 0.041$) (Таблица 14). LVMPI-PW се покачва статистически значимо на 6-тия месец от началото на ОТ с 0.04 (95%CI 0.00, 0.08, $p = 0.045$), а на 12-тия месец е налице повишаване с гранична статистическа значимост. Индексът LVMPI-TDI, измерен на латерален анулус, не показва статистически значима промяна (не е показан в таблицата).

Някои научни данни потвърждават диагностичното значение на показателя за улавяне на миокардна увреда от ОТ. В условията на терапия с антрациклини Elalouani и сътр. (2012) също намират нарастване на LVMPI след приключване на курсовете ХТ, от 0.29 (0.22–0.39) до 0.57 (0.29–0.61), $p = 0.04$. Turan и сътр. (2017) откриват повишаване на LVMPI-TDI, на латерален митрален анулус от 0.37 ± 0.08 до 0.43 ± 0.07 ($p < 0.001$) след една инфузия с 5ФУ. Според Zhang и сътр. (2017) нарастването на LVMPI-PW с 0.095 е предиктор за настъпване на кардиотоксичност под въздействието на антрациклини. Метаанализ на 13 проучвания при антрациклинова ОТ установява, че в общо 11 от проучванията е налице покачване на LVMPI, но само 5 от изследванията показват, че този показател може да превъзхожда ЛКФИ за откриване на миокардна дисфункция (Bennett и сътр., 2021). Според авторите няма достатъчно доказателства за прилагането на показателя в рутинната оценка на кардиотоксична миокардна увреда.

Таблица 14. GEE линеен регресионен анализ на промяната във времето на LVMPI, измерен с тъканен Доплер на септален анулус (вляво) и измерен с PW Доплер (вдясно)

Време	LVMPI-TDI септално			LVMPI-PW		
	Beta	95% CI	p	Beta	95% CI	p
Ден 1	—	—		—	—	
1 м.	0.01	−0.02, 0.03	0.7	0.02	0.00, 0.05	0.087
3 м.	0.03	0.00, 0.06	0.041	0.03	−0.01, 0.07	0.087
6 м.	0.02	−0.02, 0.05	0.3	0.04	0.00, 0.08	0.045
9 м.	−0.02	−0.06, 0.02	0.3	0.02	−0.04, 0.07	0.6
12 м.	0.01	−0.02, 0.04	0.4	0.04	0.00, 0.08	0.055
18 м.	0.01	−0.05, 0.07	0.8	0.04	−0.02, 0.10	0.2

В нашата популация средната максимална стойност на LVMPI-PW е 0.56 (SD 0.12) и времето за настъпване на максималното му повишение е медиана 108 (IQR 45.8, 392.5) дни. За 52 пациенти е налице информация за максималното отклонение на LVMPI-PW в хода на проследяването. Само при 8 пациенти LVMPI-PW е останал в границите на нормата. При останалите 44 пациенти LVMPI-PW се е повишил на някакъв етап след началото на ОТ. При пациентите с максимални стойности на индекса над 0.6 се регистрира и понижение на ранната диастолна тъканна скорост е‘ ЛК, на септалната и средната S’ ЛК, удължава се и IVRT, което е в съгласие с данните от корелационния анализ (Фигура 5).

Най-висока по степен корелация се открива между показателите LVMPI-PW и IVRT ($R = 0.51$, $p < 0.001$) (Фигура 5). Слаба е корелацията на LVMPI-PW с показателите ЛКФИ и септална S’ ЛК (съответно $R = -0.24$, $p < 0.001$ и $R = -0.21$, $p < 0.001$). LVMPI-TDI, измерен на медиален митрален анулус, корелира най-значимо с диастолните параметри IVRT ($R = 0.31$, $p < 0.001$) и е‘ ЛК ($R = -0.27$, $p < 0.001$) и със септалната S’ ЛК ($R = -0.31$, $p < 0.001$).

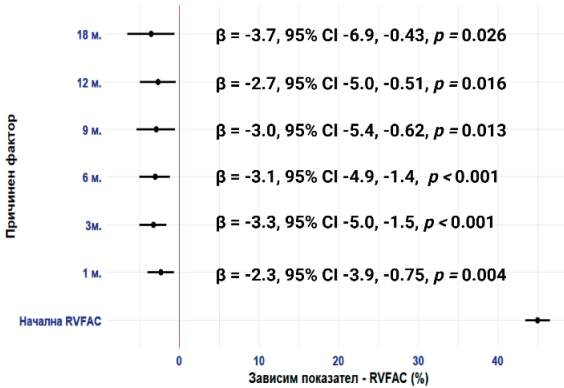
Горепосочените зависимости показват, че с повишаване на LVMPI (PW и TDI) се удължава времето на изоволуметрична релаксация и се понижава в някаква степен ранната диастолна тъканна скорост е‘ на релаксация на ЛК. От друга страна, с повишаване на показателите за миокардна ефективност се понижава и септалната S’ на ЛК.

5.2. Проследяване на параметрите на дясна камера

Деснокамерната систолна функция не е пощадена от въздействието на различните модалности на ОТ – химио-, таргетна и лъчетерапия (Chhikara и сътр., 2021; Shi и сътр., 2022; Sławiński и сътр., 2024; Theetha Kariyanna и сътр., 2023). От клинична гледна точка въпросите, които поставяме, са каква е честотата на засягане на ДК, обратимостта на деснокамерните нарушения, времето за появата им спрямо левокамерните, както и тяхното прогностичното значение.

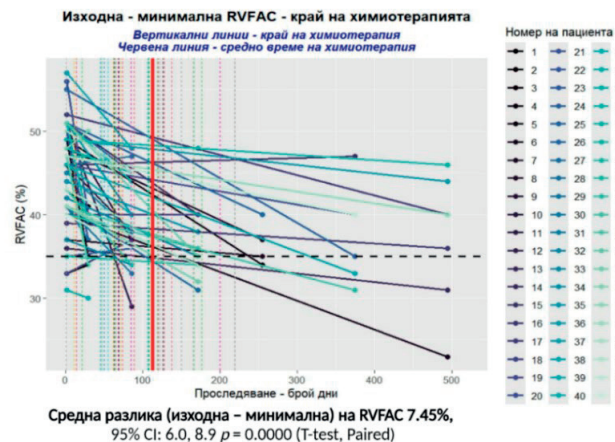
5.2.1. Проследяване на фракцията на промяна на площта на ДК (RVFAC)

Анализът на промяната на RVFAC след започване на ОТ показва статистически значимо понижение още на първия месец с 2.3% (95% CI -3.9, -0.75, $p = 0.004$), което се задържа до 18-я месец (-3.7%, 95%CI -6.9, -0.43, $p = 0.026$) (Фигура 9).



Фигура 9. Форесплот на GEE регресионен анализ за въздействието на времето от началото на ОТ върху промяната на RVFAC

Анализирана е най-ранно измерената минимална RVFAC след започване на ОТ при отделните пациенти спрямо изходната RVFAC и спрямо края на химиотерапията (Фигура 10). Средната разлика между началната и минималната RVFAC е 7.45% (95%CI 6.0, 8.9, $p = 0.0000$). Процентното намаление на RVFAC за цялата популация е медиана 15% (IQR 10, 23).



Фигура 10. Графично представяне на индивидуалните стойности на изходната и на минималната RVFAC в хода на проследяване (черната прекъсната линия – границата патология/норма за показателя – 35%, червена линия – средно време за приключване на ХТ)

Налице са научни доказателства за понижаване на RVFAC на фона на антрациклин-базирана ХТ и HER2-таргетна терапия (Abdar Esfahani и сътр., 2016; Boczar и сътр., 2016; Calleja и сътр., 2015; Del Bene и сътр., 2023; Planek и сътр., 2020; Rossetto и сътр., 2024; Song и сътр., 2017; Tanindi и сътр., 2011) и в същото време някои изследвания не намират промяна в показателя (Chang и сътр., 2016; Ferri и сътр., 2022; Moustafa и сътр., 2016; Wang и сътр., 2021; Zhao и сътр., 2020). Подобно на нашето проучване, Tanindi и сътр. (2011) докладват за малък (с около 2%), но статистически достоверен, спад на RVFAC още след 2 цикъла на антрациклин-базирана ХТ (от 63.7±3.63% до 61.2±4.41%, $p < 0.001$). Boczar и сътр. (2016) съобщават, че на 3-тия месец, отново при ОТ с антрациклини, RVFAC спада средно с 6%, от 48.3% (95% CI 44.8, 51.74) до 42.1% (95% CI 38.5, 45.6%), $p = 0.01$. В проучването на Planek и сътр. (2020) RVFAC се понижава на 6-я месец от $47.3 \pm 4.4\%$ до $43.7 \pm 3.9\%$, $p < 0.01$, като степента на понижението нараства с нарастване на дозата на антрациклини. Song и сътр. (2017 г.) намират спадане на RVFAC с около 3% (от 44.3% до 41.2%, $p = 0.000$) в края на антрациклин-базирана терапия. Метаанализ на Theetha Kariyanna и сътр. (2023), обхванал 15 проучвания с обща популация от 644 пациенти, установява, че терапията с

антрациклини и трастузумаб води до редукция на RVFAC с 3.74% (95% CI 1.33, 6.15, $p < 0.01$). Данните от нашето изследване по отношение на количествения спад на RVFAC са близки до горесцитираните изследвания, според които RVFAC спада с 3 до 6% за различен период на проследяване – 3 до 6 месеца. Намирайки персистиращо понижение на параметъра до 18-я месец, нашите данни противоречат на тези на Barthur и сътр. (2017), според които систолната функция на ДК се възстановява до 18-тия месец от началото на ОТ и са в потвърждение на находките на други научни екипи, които намират понижение на RVFAC на 3-тия, 6-тия, 9-тия и 12-тия месец след ОТ (Abdar Esfahani и сътр., 2016; Boczar и сътр., 2016; Del Bene и сътр., 2023; El-Sherbeny и сътр., 2023; Planek и сътр., 2020; Rossetto и сътр., 2024; Song и сътр., 2017).

При 21 (35%) пациенти е регистрирана минимална RVFAC $\leq 35\%$ и при 12 от тях релативното процентно понижение спрямо изходната RVFAC е над 20%. Стойността на релативната редукция на RVFAC е избрана, за да надхвърли средното процентно понижение в популацията и за да се преодолее вариабилността на показателя. Тези пациенти със значимо понижение на RVFAC са обособени в отделна група и са сравнени с останалата популация, при която минималната RVFAC не е значимо понижена (Таблица 15).

Таблица 15. Сравнителна характеристика на пациентите с достигната минимална RVFAC $\leq 35\%$ при релативно понижение $\Delta RVFAC > 20\%$

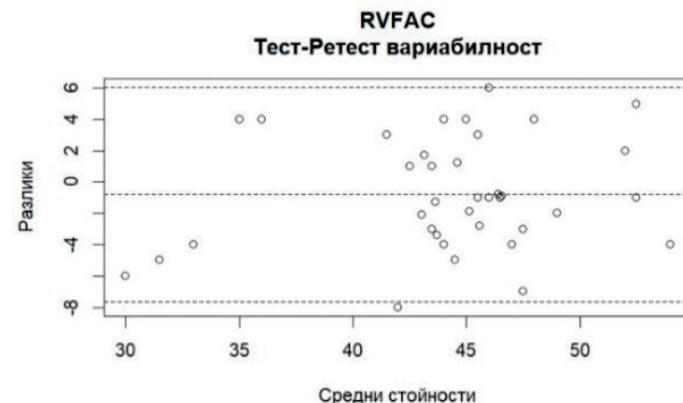
Показател	RVFAC $\leq 35\%$, $\Delta RVFAC > 20\%$ N = 12	Останала част от популацията N = 48	p ¹
Минимална RVFAC			<0.001
Средна, (SD)	32.2, (3.5)	40.9, (3.9)	
Мин./ Макс.	23.0, 35.0	36.0, 50.0	
Изходна RVFAC, средна (SD)	46.1, (5.1)	39.6, (4.8)	0.7
Предшестваща ХТ, n (%)	3 (25%)	2 (4.2%)	0.050
Предшестваща ЛТ, n (%)	3 (25%)	2 (4.2%)	0.050
ХТ/ Таргетна терапия, n (%)			0.050
• Антрациклини	2 (17%)	19 (40%)	
• Трастузумаб	1 (8.3%)	14 (29%)	
• Антрациклини + трастузумаб	3 (25%)	6 (13%)	
• Други	6 (50%)	9 (19%)	

Показател	RVFAC $\leq 35\%$, Δ RVFAC $> 20\%$ N = 12	Останала част от популацията N = 48	p ¹
Задух при усилие	1 (8.3%)	7 (14.6%)	0.3
S' ЛК средна, медиана (IQR), cm/s	7.55 (6.75, 8.13)	8.30 (7.65, 9.25)	0.068
S' ЛК септ., медиана (IQR), cm/s	7.00 (6.20, 7.80)	7.60 (6.90, 8.00)	0.14
S' ЛК лат., медиана (IQR), cm/s	7.95 (7.15, 9.10)	8.95 (8.05, 10.00)	0.076
e' ЛК, медиана (IQR), cm/s	8.58 (7.20, 11.00)	9.60 (8.30, 12.20)	0.2
S' RV, cm/s			0.2
Медиана (IQR)	10.55 (9.50, 12.9)	11.70 (11.0, 13.2)	
≤ 9.5 cm/s	3 (25%)	2 (4.3%)	0.052
≤ 9.5 cm/s + ΔS' ДК $> 10\%$	1 (8.3%)	1 (2.1%)	0.4
TAPSE, mm			0.6
Медиана (IQR)	16.7 (15.9, 21.0)	18.7 (15.6, 21.0)	
TAPSE ≤ 16 mm	4 (40%)	15 (33%)	0.7
TAPSE ≤ 16 mm + ΔTAPSE $> 15\%$	1 (10%)	9 (20%)	0.7
RVMPI-TDI			0.4
Медиана (IQR)	0.40 (0.29, 0.61)	0.37 (0.30, 0.46)	
RVMPI-TDI ≥ 0.55	3 (25%)	8 (17%)	0.7
RVMPI-TDI $\geq 0.55 + \Delta > 15\%$	1 (8.3%)	5 (11%)	> 0.9

1 Wilcoxon rank sum exact test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test

Не се открива разлика между групите по отношение на демографските показатели, придружаващите заболявания, степента на риска за кардиотоксичност, вида на ОТ и прилагането на кардиопротективна терапия. Прави впечатление, че **половината** от тези пациенти са третирани с терапия, различна от антрациклини и трастузумаб. Това означава, че е възможна директна миокардна увреда и при химиотерапевтици, които не са често обвинявани за настъпване на сърдечна дисфункция. При установяване на минимална RVFAC се откриват и сравнително ниски систолни и диастолни тъканни скорости на ЛК (медианата за септалната S' ЛК е 7.0 cm/s (IQR 6.2, 7.8), за средната S' ЛК – 7.55 cm/s (IQR 7.15,

9.1) и за e' ЛК 8.58 cm/s (IQR 7.2, 11.0). При трима пациенти е регистрирана ниска систолна тъканна S' скорост на ДК ≤ 9.5 cm/s, при 4 пациенти – TAPSE ≤ 16 mm и при 3 пациенти – RVMPI-TDI ≥ 0.55 и конкретно при тези пациенти систолната деснокамерна дисфункция се потвърждава с повече от един показател. От друга страна, тези факти говорят, че понижената RVFAC може да е единствен свидетел за деснокамерната систолна дисфункция или че вариабилността на показателя е причината за надценяване на промените в систолната функция на ДК. При изследване на параметъра RVFAC за вариабилността му установяваме коефициент на интраклас корелация 0.79 (95%CI 0.64, 0.89, $p < 0.001$), т.е. умерено по степен съгласие на повторните измервания. Тестът на Bland-Altman показва малка средна разлика между измерванията -0.78% , но при широк доверителен интервал (-7.63 до 6.06%), в който на практика попада средната разлика между изходната и минималната RVFAC в нашата популация 7.45% (Фигури 10 и 11). Вариабилността на показателя е до някаква степен коригирано в нашето проучване, тъй като крайната стойност на RVFAC при всяка от проследяващите визити е средна аритметична от поне 3 измервания. За разлика от нашето изследване, в литературата са докладвани по-висока надеждност и по-висок коефициент на интеробзървър корелация – 0.81 (Planek и сътр., 2020).



Фигура 11. Bland-Altman графика за вариабилността на показателя RVFAC. Средната разлика на измерванията е -0.782500 (граници на конкордантност на измерванията $-7.63, 6.06$)

5.2.2. Проследяване на систолната тъканна скорост на ДК (S'ДК)

С цел преодоляване на вариабилността и ограниченията на показателя RVFAC, както и за установяване на по-ранни миокардни нарушения е проследен и показателят систолна скорост от тъканен Доплер на латерален трикуспидален анулус – S' ДК. Установеният от нас коефициент на интраклас-корелация за този параметър е много висок 0.98 (95% CI 0.96, 0.99, $p < 0.001$), което говори за много ниска интраобсервър вариабилност и висока надеждност при повторни изследвания. Следователно показателят е подходящ за проследяване на функцията на ДК във времето. Дясната камера се състои основно от надлъжно ориентирани субендокардни миофibri, които отговарят за преобладаващото надлъжно съкращение на ДК. Хистологично изследване показва, че субендокардният миокарден слой е вулнерабилен на токсичните ефекти на ХТ (Mortensen и сътр., 1986). Нарушенията в надлъжната миокардна функция на ДК не могат да бъдат компенсирани, поради липса на среден миокарден слой от циркуферентни фибри. Тези разсъждения предполагат, че ехографската оценка на деснокамерната надлъжна функция може да покаже ранни миокардни нарушения. Такива показатели са S' ДК, както и надлъжният стрейн на свободната стена на ДК (Liu, 2020).

Съществуващите научни данни са противоречиви относно времето и степента на промяна на систолната S' тъканна скорост на ДК. Някои проучвания регистрират понижаване на S'ДК (Abdar Esfahani и сътр., 2016; Chang и сътр., 2016; Del Bene и сътр., 2023; Fawzy и сътр., 2024; Rossetto и сътр., 2024; Song и сътр. 2017; Tanindi и сътр., 2011; Wang и сътр., 2021), повечето като резултат на антрациклин-базирана терапия. Други изследователи не намират отклонение в този показател (Anqi и сътр., 2019; Chen и сътр., 2019; El-Sherbeny и сътр., 2023; Xu и сътр. 2021). Метаанализ на 21 проучвания, обхващащ популация от 1355 пациенти, намира, че S'ДК се понижава в края на ОТ със средна разлика между стойностите от проучванията -0.401 (95% CI $-0.580, -0.222$, $p=0.000$) (Shi и сътр., 2022). Значима редукция на S'ДК се регистрира още след 3–6 цикъла ХТ и персистира на 12-я месец без значима промяна в показателя RVFAC (Shi и сътр., 2022). Наличните изследвания на S'ДК като отражение на функционалните промени в ДК от действието на ОТ са разнородни по отношение на онкологичните режими, големината на изследваните популации и честотата и продължителността на

проследяване. Може да се отбележи, че има потвърждение за понижаване на S'ДК в условията на антрациклин-базирани режими, като това твърдение се основава не само на отделни проучвания, но и на един голям метаанализ.

Нашето изследване показва статистическо значимо понижаване на показателя S'ДК с 0.73 cm/s (95% CI $-1.3, -0.17$, $p=0.010$) на 1-ва проследяваща визита, което на практика означава след 1 или 2 курса на ХТ, в зависимост от приложената схема на лечение (Таблица 16). Тази находка съответства на резултатите на Tanindi и сътр. (2011), които също откриват ранно понижаване на S'ДК от $11.35 \pm 1.85 \text{ cm/s}$ до $11.0 \pm 1.82 \text{ cm/s}$ ($p=0.002$) още след един курс на антрациклин-базирана ХТ.

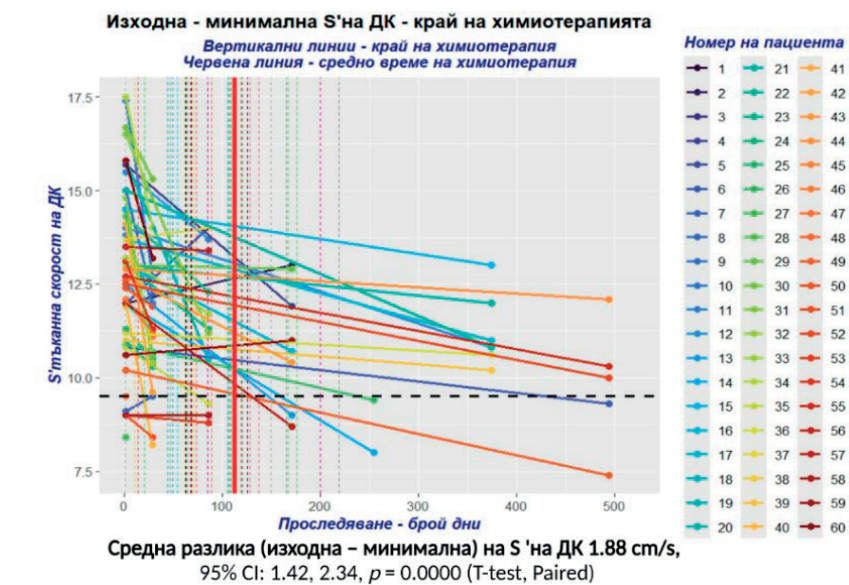
Таблица 16. GEE регресионен анализ на промяната във времето на S'ДК

Време на проследяване	S' ДК Beta	95% CI	p
Ден 1	—	—	
1-ви мес.	-0.73	-1.3, -0.17	0.010
3-ти месец	-0.72	-1.2, -0.23	0.004
6-ти месец	-0.62	-1.2, -0.05	0.032
9-ти месец	-0.06	-1.5, 1.4	>0.9
12-ти месец	-0.87	-1.4, -0.32	0.002
18-ти месец	-0.56	-1.7, 0.55	0.3

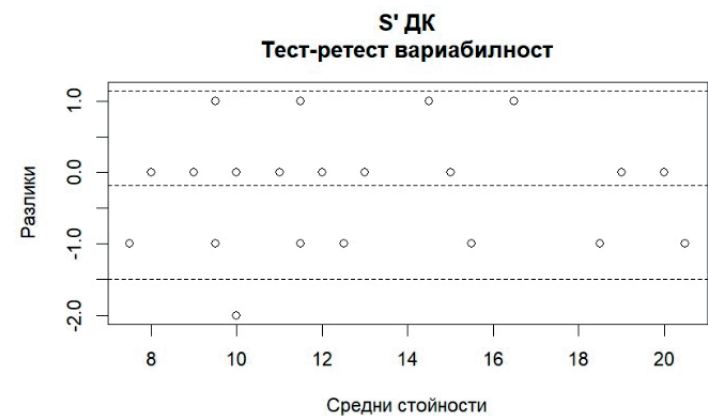
Нашите данни показват, че S'ДК спада със статистическа значимост до 6-тия месец ($\beta -0.62$, 95%CI $-1.2, -0.05$, $p=0.032$). На 1-вата година от началото на ОТ се регистрира най-значим спад в тъканната систолна скорост на ДК с 0.87 cm/s (95% CI $-1.4, -0.32$, $p=0.002$). Тези находки са в съгласие с резултатите на повечето изследователи (Abdar Esfahani и сътр., 2016; Fawzy и сътр., 2024; Rossetto и сътр., 2024; Shi и сътр., 2022; Wang и сътр., 2021). На 18-я месец няма допълнително значимо намаление в показателя, което противоречи на дългосрочните промени, докладвани от Del Bene и сътр. (2023).

Направен е анализ, демонстриран на Фигура 12, на най-рано установената минимална S' ДК за всеки един от пациентите, съпоставена спрямо индивидуалната продължителност на ХТ (вертикални прекъснати линии) и средната продължителност на ХТ (червена линия).

Максималното понижение на параметъра за всеки пациент настъпва по различно време – преди края на ХТ и дори при 4 пациенти в края на проследявания период от 18 месеца. Времето за понижение на S’ДК зависи от честотата на проследяване и от различните модалности на ОТ – ХТ, комбинация от ХТ и таргетна терапия, както има или няма проведена ЛТ. Изводът е, че мониторирането на S’ДК би трябвало да се извършва на всяка проследяваща визита. Средното (медиана) време за спадане на S’ДК до минимум е 105 (IQR 30, 210) дни. Средната разлика между изходната и минимално отчетената S’ДК е 1.88 cm/s (95% CI 1,42, 2,34, $p=0.0000$) (Фигура 12). Средната разлика от 1.88 cm/s надвишава границите на конкордантност на метода, оценени чрез теста на Bland-Altman: -1.49 и 1.14 cm/s (Фигура 13), което допълнително потвърждава надеждността на показателя за проследяване



Фигура 12. Изходна и минимална систолна тъканна скорост на ДК (S’ДК) от началото на ОТ, отнесени към края на ХТ (червена вертикална линия). Хоризонталната черна прекъсната линия е границата патология/норма за показателя 9.5 cm/s



Фигура 13. Bland-Altman графика за вариабилността на показателя S’ДК. Средната разлика на измерванията е -0.17 (граници на конкордантност на измерванията -1.498209, 1.148209)

При 12 пациенти (22%) S’ДК достига патологични стойности ≤ 9.5 cm/s, от тях **при 5 (8.3%) пациенти, релативната редукция на показателя спрямо изходната стойност е с повече от 15%**. Това означава, че при тези пациенти показателят се влошава значимо след започване на ОТ и може да се каже, че е налице систолна деснокамерна дисфункция в резултат на ОТ. Характеристиките на тези пациенти са представени на Таблица 17.

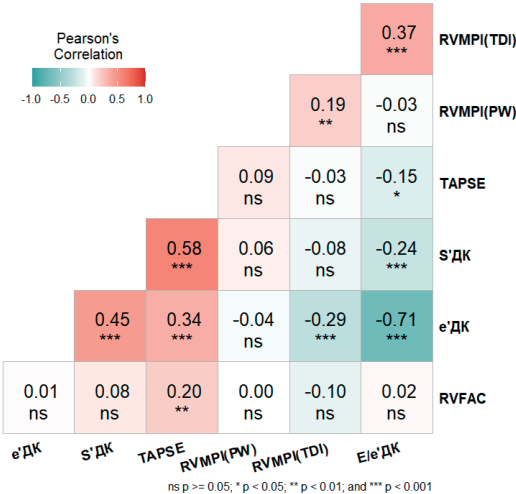
Честотата на патологичната редукция на параметъра надхвърля намерената от Wang и сътр. (2021), въпреки че при изследваната от тях популация са приложени антрациклини на всички пациенти в по-високи дози. Проучването на Wang и сътр. (2021 г.) има, обаче, по-кратък период на проследяване от 10 месеца. Fawzy и сътр. (2024) намират значително по-висок процент (39.4%) на патологично понижение на S’ДК, което, обаче, е дефинирано с по-висока граница от 10 cm/s. За отбелязване е, че всички пациенти са третирани с антрациклини и половината от тях с трастузумаб (Fawzy и сътр., 2024).

Таблица 17. Характеристики на пациентите (n = 5) с данни за деснокамерна систолна дисфункция, определена на базата на релативна редукция с над 15% на S' ДК до ≤ 9.5 cm/s

Ехографски показатели	S' ДК ≤ 9.5 Δ > 15% n = 5	Клинични показатели	S' ДК ≤ 9.5 Δ > 15% n = 5
Миним. S' ДК, cm/s	7.40 – 9.00	Риск от СД-ОТ	
Исходна S' ДК, cm/s	10.20 – 12.50	• Висок	n = 1
Мин. RVFAC, %	23.0 – 45.0	• Среден	n = 1
• RVFAC ≤ 35%	n = 2	• Нисък	n = 1
• RVFAC ≤ 35% + Δ > 20%	n = 0	Възраст, години	31 – 65
Мин. септ. S' ЛК, cm/s	5.00 – 7.00	Тютюнопушене	n = 2
• ≤ 6 cm/s	n = 3	Симптоматика	
Мин. средна S' ЛК, cm/s	5.95 – 8.25	Задух при усилие	n = 0
• ≤ 7 cm/s	n = 3	Вид ОТ	
Мин. лат. S' ЛК, cm/s	5.8 – 9.5	• Антрациклини	n = 2
Миним. ЛКФИ, %	54.0, 60.0	• Трастузумаб (ТРЗ)	n = 1
TAPSE, mm	9.7 – 21.0	• Доцетаксел/платина	n = 1
• ≤ 16 mm + Δ > 15%	n = 3	• 5Флуороурацил	n = 1
Максим. RVMPI-TDI	0.31 – 0.64	• Антрац. + ТРЗ	n = 0
• > 0.55 + Δ > 15%	n = 1	• Лъчетерапия	n = 2
Максим. RVMPI-PW	0.14 – 0.64	• Ендокринна терапия	n = 2
		Максим. hsTnT, ng/L	6.3 – 16.8

Данните показват, че в тази група систолната скорост S' ДК е между 7.4 и 9 cm/s, като само при двама пациенти RVFAC е под 35% и нито един няма ЛКФИ под 50%. Пациентите имат различен по степен риск от развитие на СД-ОТ и са третирани с разнообразни противотуморни средства, в това число неантрациклинова терапия с трастузумаб, 5ФУ, доцетаксел и цисплатина. Нито един пациент няма симптоматика, съответстваща на СН. Регистрирани са, обаче, ниски стойности на систолните тъканни скорости на ЛК. Септалната скорост S' на ЛК достига минимални стойности между 5 и 7 cm/s и при трима пациенти тя е ≤ 6cm/s, а средната S' ЛК е между 5.95 и 8.25 cm/s. При 3 пациенти средната S' ЛК достига стойности под 7 cm/s. Това показва, че при диагностициране на патологично понижена S' ДК ≤ 9.5 cm/s може да се установи и значимо понижение на септалната и средната S' ЛК. Останалите параметри могат да са в норма. Тези факти се потвърждават и от корелационния ана-

лиз. Открива се умерена корелационна зависимост между септалната S' на ЛК и S' ДК (R = 0.44, p < 0.0001), както и между средната S' ЛК и S' ДК (R = 0.31, p < 0.0001). Между латералната S' ЛК и S' ДК корелационната зависимост е слаба R = 0.17, p < 0.0001 (Фигура 22). Синхронното понижение на систолните тъканни скорости на ДК и ЛК потвърждава теорията за вулнерабилния надлъжен миокарден слой, тъй като тези показатели отразяват надлъжната миокардна систолна функция (Liu и сътр., 2020).



Фигура 14. Корелационен анализ по метода на Pearson на функционални показатели на ДК. Показани са корелационните коефициенти и степента на сигнификантност (ns – несигнификантна, * – p < 0.05, ** – p < 0.001 и *** – p < 0.001).

Липсва корелация между систолната тъканна скорост на ДК и показателя RVFAC (R = 0.08), но е налице висока по степен корелационна зависимост с TAPSE (R = 0.58, p < 0.001) (Фигура 14).

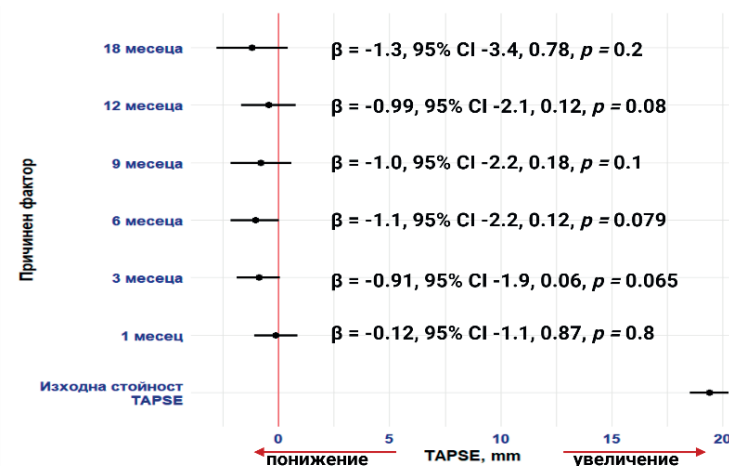
5.2.3. Проследяване на TAPSE

Показателят TAPSE отразява надлъжната систолна функция на ДК, като се влияе от придаденото движение на сърцето (van den Bosch и сътр., 2017). Недостатъци на параметъра са зависимостта му от предварителния и насрещния товар, както и от ъгъла на интерогация (Rudski и сътр., 2010).

Динамиката на показателя TAPSE след ОТ е изследвана от множество научни колективи. Ранен спад на TAPSE докладват Tanindi и сътр. (2011) още след 1 курс на лечение с антрациклини, циклофосфамид и 5ФУ за РМЖ от 18.2 ± 2 mm до 17.8 ± 1.9 mm, $p = 0.002$. Chang и сътр. (2016) също откриват редукция на TAPSE след 1 цикъл с антрациклин-базиран режим от 19.4 ± 4.7 mm до 15.7 ± 6.1 mm и допълнително след 3 цикъла $p = 0.01$. Лъчетерапията също може да доведе до ранни нарушения в показателя, които са установени на 4-тата седмица, още в хода на провеждането ѝ, както и месец след завършването ѝ със съответни средни стойности от 21.8 ± 2.5 mm до 21.2 ± 2.1 3 и до 20.9 ± 1.2 mm, $p = 0.026$ (Li и сътр., 2021). Според Sławiński и сътр. (2024) ранно значимо понижение на TAPSE (от 22.1 mm до 20.3 mm, $p = 0.021$) настъпва при комбинирано лечение с ХТ и ЛТ, но не и само при ХТ. Някои учени намират сигнификантен спад на показателя в рамките на 6 месеца до година след началото на антрациклин-базирана ХТ, при наличие или липса на промяна на другите функционални параметри за ДК, RVFAC и S'ДК (Abdar Esfahani и сътр., 2016; Rossetto и сътр., 2024; Wang и сътр., 2021; Xu и сътр., 2021). Kılıçaslan и сътр. (2015) също откриват понижение на TAPSE на 6-тия месец от стартирането на HER2-таргетно лечение с трастузумаб при малък процент от пациенти с антрациклинова терапия. Налице са данни и за по-отдалечени във времето нарушения в TAPSE след 2 години проследяване на популация, третирана с антрациклини $\pm$ трастузумаб $\pm$ ЛТ (Del Bene и сътр., 2023). Дългосрочни деснокамерни поражения, доловими чрез различни показатели, в това число и TAPSE, се откриват и 13 години след антрациклин-базирана терапия и ЛТ (Murbraech и сътр., 2016).

Данните от други проучвания сочат, че няма промяна на TAPSE на фона на различни химиотерапевтични режими и ЛТ (Кръстев и сътр., 2010; Anqi и сътр., 2019; Chen и сътр., 2019; Cherata и сътр., 2019; Ferri и сътр., 2022; Keramida и сътр., 2019; Lange и сътр., 2012; Moustafa и сътр., 2016; Paraskevaïdis и сътр., 2017; Zhao и сътр., 2020).

В настоящото проучване не се открива статистическо достоверно понижение на TAPSE на различните етапи на проследяване в цялата популация. Налице е тенденция за спадане на показателя на 3-тия, 6-тия и 12-тия месец (Фигура 15).



Фигура 15. Оценка на промяната на TAPSE във времето от началото на ОТ чрез GEE регресионен анализ

Макар и да не се открива значима динамика в показателя TAPSE при отделните визити, след анализ на индивидуалната минимална стойност на TAPSE при 51 пациенти се открива, че при 25 пациенти показателят спада до патологични стойности ≤ 16 mm за целия период на проследяване, средно за 168 дни (Таблица 18). За отправна стойност е избрана 16 mm, по-ниска от посочената в ръководните правила стойност от 17 mm, с цел по-сигурна детекция на деснокамерната дисфункция. По време на достигане на максимално понижение на TAPSE се откриват и сигнификантно по-ниски стойности на S'ДК 10.51 cm/s (SD 1.43) в сравнение със S'ДК 12.55 cm/s (SD 2.03) при пациентите, при които минималната стойност на TAPSE е над 16 mm, $p < 0.001$ (Таблица 18). Девет пациенти (36%) с регистрирана минимална TAPSE ≤ 16 mm достигат минимална S'ДК ≤ 9.5 cm/s и 11 пациенти (44%) достигат минимална RVFAC $\leq 35\%$ за целия период на проследяване. За сравнение сред групата с минимална TAPSE над 16 mm само при двама пациенти (7.7%) се установява минимална стойност на S'ДК ≤ 9.5 cm/s, $p = 0.014$ и при 4 пациенти (15%) минимална RVFAC $\leq 35\%$, $p = 0.025$.

Таблица 18. Сравнение на някои показатели между пациентите с понижение на TAPSE ≤ 16 mm и пациентите с минимална стойност на TAPSE >16 mm

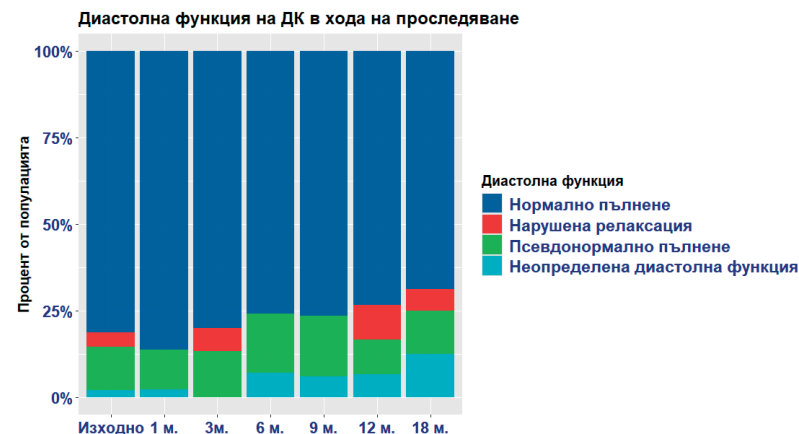
Показатели	TAPSE ≤ 16 N = 25	TAPSE > 16 N = 26	p ¹
Изходна TAPSE, mm (средна (SD))	17.36, (2.86)	20.46, (2.63)	<0.001
Миним, TAPSE, mm (средна (SD))	14.14, (1.45)	19.01, (1.81)	<0.001
RVFAC при измерване на миним. TAPSE, % (средна (SD))	41.0, (5.9)	43.6, (5.2)	0.14
Достигната минимална RVFAC $\leq 35\%$	n = 11 (44%)	n = 4 (15%)	0.025
S'ДК при измерване на миним. TAPSE, cm/s, (средна (SD))	10.51, (1.43)	12.55, (2.03)	<0.001
Минимална S'ДК ≤ 9.5 cm/s	n = 9 (36%)	n = 2 (7.7%)	0.014
Миним. септ. S' ЛК ≤ 6 cm/s	n = 8 (32%)	n = 2 (7.7%)	0.038
Време до мин. TAPSE от началото на ОТ, медиана (IQR)	168 (65, 268)	108 (44, 255)	0.5

¹Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

Тези находки се подкрепят и от корелационните зависимости между показателите TAPSE и RVFAC и S' ДК (Фигура 14). Съществува силна позитивна корелация между TAPSE и S' ДК ($R = 0.58$, $p < 0.001$), което вероятно се дължи на факта, че и двата параметъра отразяват надлъжната функция на ДК. Налице е корелационна зависимост, макар и слаба по степен, с показателя RVFAC ($R = 0.2$, $p = 0.001$). Делът на пациентите, при които е отчетена минимална септална S' ЛК ≤ 6 cm/s, е по-висок 32% ($n = 8$) в групата с минимална TAPSE ≤ 16 mm в сравнение със 7.7% ($n = 2$) в групата с минимална TAPSE > 16 mm.

5.2.4. Оценка на диастолната функция на ДК

Оценката на диастолната функция на ДК е направена според алгоритъма, предложен в препоръките за оценка на дясна камера на Европейското кардиологично дружество (Rudski и сътр., 2010). Разпределението на пациентите според диастолната функция на ДК е показано на Фигура 16 и Таблица 19.



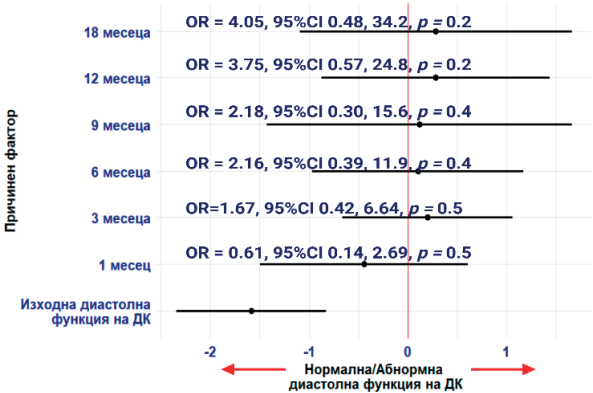
Фигура 16. Графично представяне на процентното съотношение на степените на диастолна дисфункция на ДК на всеки етап от проследяването на пациентите

Таблица 19. Диастолна функция на ДК на всяка от визитите на пациентите

Диастолна функция на ДК	Ден 1, N = 48	1 м., N = 44	3 м., N = 45	6 м., N = 29	9 м., N = 17	12 м., N = 30	18 м., N = 16
Нормална	39 (81%)	38 (86%)	36 (80%)	22 (76%)	13 (76%)	22 (73%)	11 (69%)
Нарушена релаксация	2 (4.2%)	0 (0%)	3 (6.7%) 2 нови случая	0 (0%)	0 (0%)	3 (10%) 3 нови случая	1 (6.3%) 1 нов случай
Псевдонормално пълнене	6 (13%)	5 (11%) 1 нов случай	6 (13%) 4 нови случая	5 (17%)	3 (18%) 2 нови случая	3 (10%)	2 (13%)
Неопределена	1 (2.1%)	1 (2.3%)	0 (0%)	2 (6.9%)	1 (5.9%)	2 (6.7%)	2 (13%)

Преобладават случаите на нормална диастолна функция на ДК на всеки етап от проследяването на пациентите. Няма регистриран случай на рестриктивен тип на пълнене на ДК. На 1-вия месец е диагностициран 1 случай на новоустановена диастолна дисфункция на ДК по типа на псевдонормален тип на пълнене. На 3-тия месец са регистрирани 2 случая на новодиагностицирана нарушена релаксация на ДК и 4 нови случая на псевдонормален тип на пълнене. На 9-тия месец се регистрират новоустановени 2 случая на псевдонормален тип на пълнене на ДК, на 12-тия месец – 3 нови случая на нарушена релаксация и на 18-тия месец – 1 случай на новоустановена нарушена релаксация на ДК.

Показателят диастолна функция на ДК е трансформиран в бинарен: патологична и нормална диастолна функция на ДК. В групата на диастолна дисфункция на ДК са обединени всички случаи на нарушена релаксация и псевдонормален тип на пълнене, елиминирани са случаите с неопределена диастолна функция. Анализирано е влиянието на времето от началото на ОТ върху промяната в диастолната деснокамерна функция (Фигура 17).



Фигура 17. Форестплот на GEE логистичен регресионен анализ за влиянието на времето от началото на ОТ върху динамиката на деснокамерната диастолна функция

Не се установява значимо влошаване на диастолната функция на ДК в изследваната популация от началото на ОТ на всеки етап от проследяването.

При анализиране на отделните параметри във времето (Таблица 20) се вижда, че единствено ранната диастолна скорост на е' ДК се понижава статистически значимо на 3-тия месец с 0.95 cm/s (95%CI -1.6, -0.2, p = 0.007) и на 12-ия месец с 1.2 cm/s (95%CI -2.2, -0.13, p = 0.027). С тенденция за понижение на 3-ти месец е показателят Е/А (p = 0.062), има тенденция за повишение и на показателя Е/е' (p = 0.075). Минималната стойност на е' ДК, която се наблюдава след започване на ОТ, е медиана 9.6 cm/s (IQR 8.15, 10.95) при изходна е' ДК – медиана 12.3 cm/s (IQR 10.4, 14.1), p < 0.001.

Таблица 20. GEE регресионен анализ за промяната на показателите Е/А, Децелерационно време (DecT), Е/е' и е' за ДК

Време	ДК Е/А			ДК DecT		
	Beta	95% CI	p	Beta	95% CI	p
Ден 1	—	—		—	—	
1 мес.	-0.02	-0.10, 0.07	0.7	14	-7.6, 35	0.2
3 мес.	-0.09	-0.19, 0.00	0.062	4.6	-15, 24	0.6
6 мес.	0.07	-0.06, 0.21	0.3	6.7	-19, 32	0.6
9 мес.	0.56	-0.48, 1.6	0.3	12	-20, 44	0.5
12 мес.	-0.01	-0.15, 0.13	0.9	12	-12, 36	0.3
18 мес.	-0.04	-0.26, 0.17	0.7	36	-6.7, 78	0.10
Време	ДК е'			ДК Е/е'		
	Beta	95% CI	p	Beta	95% CI	p
Ден 1	—	—		—	—	
1 мес.	-0.39	-1.1, 0.35	0.3	0.10	-0.31, 0.51	0.6
3 мес.	-0.95	-1.6, -0.26	0.007	0.29	-0.03, 0.61	0.075
6 мес.	-0.45	-1.5, 0.55	0.4	0.07	-0.37, 0.51	0.8
9 мес.	-0.75	-2.1, 0.63	0.3	0.50	-0.45, 1.4	0.3
12 мес.	-1.2	-2.2, -0.13	0.027	0.51	-0.15, 1.2	0.13
18 мес.	-0.45	-1.8, 0.92	0.5	-0.04	-0.53, 0.46	0.9

Диастолната функция на ДК е малко проучена при пациенти, подложени на ОТ. Наличните научни данни за диастолните деснокамерни нарушения при ОТ се базират на малко на брой проучвания, с малобройни популации, подложени на различни противотуморни терапевтични режими (Кръстев и сътр., 2010; Abdar Esfahani и сътр., 2016; Chang и сътр., 2016; Kılıçaslan и сътр., 2015; Lange и сътр., 2012; Moustafa и сътр., 2016; Tanindi и сътр., 2011; Xu и сътр., 2021; Zhao и сътр., 2022).

Изследванията докладват промяната в отделните параметри, но не определят степента на диастолните нарушения. Освен това, представените резултати са твърде разнопосочни. Проучването с най-голяма пациентска популация е на екипа на Хи и сътр. (2021) при 95 пациенти с РМЖ на лечение с 4 цикъла на антрациклин-базирани режими. Изследването не доказва значима промяна в параметрите за ДК, E/A и E/e' след края на ХТ и на 12-я месец. Подобни са и резултатите и на други изследователи, които също в условията на лечение с антрациклини не откриват ранна промяна в параметрите E/A ДК, E/e' ДК и e' ДК, като проследяват пациентите в хода и непосредствено след края на ХТ (Changi сътр., 2016, Zhaoni сътр., 2020). Abdar Esfahani и сътр. (2016) намират понижени показатели E ДК, E/A ДК, e' ДК, но не и на E/e' ДК на 6-я месец след антрациклин-базирана ХТ. Интересен факт от тяхното проучване е, че не се открива влошаване на систолните и диастолните показатели на ЛК (Abdar Esfahani и сътр., 2016). В популации, третирани с HER2-таргетна терапия, някои учени намират понижени само на e' ДК на 12-тия месец (Moustafa и сътр., 2016), а други докладват покачване на E/e' ДК, без промяна в e' ДК (Kılıçaslan и сътр., 2015). Проучвания върху влиянието на ЛТ не откриват промяна в деснокамерните диастолни параметри в краткосрочен и дългосрочен план (Tuohinen и сътр., 2015, Skyttä и сътр., 2019).

Според нашето изследване, в смесена популация по отношение на ОТ, от всички показатели за диастолна функция на ДК значимо понижение се регистрира за e' ДК на 3-тия месец и на 12-ия месец (Таблица 20). При другите показатели не се открива статистически значима промяна, подобно на Moustafa и сътр. (2016). Нашето проучване, за разлика от горесцитираните изследователи, представя оценка на степента на диастолна дисфункция, базирайки се на показателите E/A ДК, E/e' ДК, DecT ДК и препоръчания алгоритъм от ASE и ESC (Skyttä и сътр., 2019). В изследваната от нас популация не се открива диастолна дисфункция от рестриктивен тип на пълнене (Фигура 16, Таблица 19). На всеки етап от проследяването се установява основно нормална диастолна деснокамерна функция и единични случаи на диастолна дисфункция с нарушена релаксация и псевдонормален тип на пълнене. **Общо случаите на новодиагностицирана диастолна дисфункция на ДК са 13 (22%). Само при двама пациенти диастолните нарушения персистират до края на проследяването им.** При останалите диастолните нарушения са временни (n=6) или не са проследени (n=5).

5.2.5. Индекс за миокардната ефективност на ДК (RVMPI)

Индексът на миокардна ефективност на ДК (RVMPI) отразява нейната глобална систолна и диастолна функция. Може да бъде изследван с помощта на PW и тъканен Доплер. Проблемът при измерване на RVMPI с PW Доплер е, че изисква последователна регистрация на кръвотока на пълнене на ДК и на кръвотока на изходния тракт на ДК за получаване на времето на пълнене и на изпразване на ДК. Тези измервания се извършват в различни сърдечни цикли, което може да доведе до увеличаване на вариационността на показателя. За разлика от RVMPI-PW, измерването на RVMPI-TDI се осъществява в един и същ сърдечен цикъл, което прави грешката на метода по-малка.

Индексът за миокардна ефективност на ДК е изследван при разнообразна СС патология. Има доказателства, че показателят е с добра диагностична и прогностична стойност при различни форми на пулмонална хипертония, вродени сърдечни аномалии, деснокамерен инфаркт и хипертрофична кардиомиопатия (Blanchardi и сътр., 2009; Sebbag и сътр. 2001; Zhang и сътр., 2023). Малко са проучванията, които докладват динамиката на RVMPI след приложение на противотуморно лечение (Кръстев и сътр., 2010; Abdar Esfahani и сътр., 2016; Belham и сътр., 2006; Chang и сътр., 2016; Kılıçaslan и сътр., 2015; Moustafa и сътр., 2016; Murbraech и сътр., 2016). Някои от тях доказват влошаване на RVMPI под въздействие на ОТ. Abdar Esfahani и сътр. (2016) в условията на лечение с антрациклини установяват влошаване на RVMPI от 0.31 до 0.37, $p < 0.001$ за период от 6 месеца. При HER2-таргетна терапия Kılıçaslan и сътр. (2015) откриват значима промяна с около 20% на показателя на 6-я месец. Кръстев и сътр. (2010) доказват повишаване на Tei индекса и на ЛК, и на ДК (от 0.50 ± 0.23 до 0.64 ± 0.24 , $p = 0.028$) 6 месеца след терапия с различни химиотерапевтици. Лъчетерапията в областта на гръдния кош също има отражение върху показателя, според Li и сътр. (2021), които намират влошаването му рано още преди приключването ѝ. Други изследователи, обаче, не намират, че въздействието на различни видове ОТ водят до повишаване на RVMPI (Belham и сътр., 2006; Chang и сътр., 2016; Moustafa и сътр., 2016).

Резултатите от нашето изследване върху популация, третирана с различни химиотерапевтични режими, открива влошаване на Tei индекса на ДК, изследван чрез тъканен Доплер, едва на 18-я месец от началото на ОТ с гранична статистическа достоверност (с 0.07, 95% CI 0.00,

0.13, p = 0.051). Показателят RVMPI-PW не се променя сигнификантно за целия период от проследяване (Таблица 21).

Таблица 21. GEE регресионен анализ на промяната във времето на RVMPI, измерен с тъканен Доплер (вляво) и PW Доплер (вдясно)

Време	RVMPI TDI Beta	95% CI	p	RVMPI PW Beta	95% CI	p
Ден 1	—	—		—	—	
1-ви м.	−0.02	−0.04, 0.01	0.3	0.00	−0.05, 0.04	>0.9
3-ти м.	0.00	−0.04, 0.04	>0.9	0.05	−0.01, 0.10	0.087
6-ти м.	−0.01	−0.05, 0.02	0.6	0.06	−0.01, 0.14	0.10
9-ти м.	−0.04	−0.09, 0.02	0.2	0.03	−0.03, 0.09	0.3
12-ти м.	−0.03	−0.07, 0.01	0.13	0.05	−0.02, 0.12	0.13
18-ти м.	0.07	0.00, 0.13	0.051	0.01	−0.06, 0.08	0.8

При 14 пациенти (23%) се регистрира релативно покачване на RVMPI-TDI с над 20% до стойност > 0.55 на някакъв етап от проследяването (Таблица 22).

Таблица 22. Сравнителни характеристики между пациентите с патологично повишаване на RVMPI-TDI > 0.55 при над 20% релативно покачване и останалата част от популацията

Показатели	Δ RVMPI TDI>20% RVMPI TDI >0.55 N = 14	Останали пациенти N = 45	P ¹
Максимална RVMPI – TDI	0.66, (0.08)	0.43, (0.13)	<0.001
Минимална e’ ДК, cm/s	7.81, (1.22)	10.23, (2.17)	<0.001
Максимална E/e’ ДК	7.81, (2.15)	5.09, (0.85)	<0.001
Минимална S’ ДК	10.90, (1.80)	11.05, (1.72)	0.6
• S’ ДК ≤ 9.5 cm/s и Δ S’ ДК > 15%	1 (7.1%)	4 (8.9%)	>0.9
RVFAC (%)	44.9, (7.0)	45.2, (6.1)	0.7
• RVFAC ≤ 35%	5 (36%)	16 (36%)	>0.9
TAPSE, mm	19.6, (3.7)	19.3, (3.3)	0.4
Хипертония, n (%)	11 (79%)	16 (36%)	0.005
Диабет, n (%)	4 (29%)	2 (4.4%)	0.024

Показатели	Δ RVMPI TDI>20% RVMPI TDI >0.55 N = 14	Останали пациенти N = 45	P ¹
Дислипидемия, n (%)	5 (36%)	5 (11%)	0.047
Риск от СД-ОТ (N = 45), n (%)			0.001
• Висок	5 (56%)	2 (5.7%)	
• Умерен	3 (33%)	13 (37%)	
• Нисък	1 (11%)	20 (57%)	
Кардиопротекция, n (%)	12 (86%)	24 (53%)	0.030
Време на повишаване на RVMPI – TDI, дни (Медиана (IQR))	117 (64, 445)	88 (29, 53)	0.13

1 Wilcoxon rank sum exact test; Wilcoxon rank sum test; Fisher’s exact test; Pearson’s Chi-squared test

Показателят RVMPI-TDI, според нашите резултати, корелира с показателите за диастолна функция на ДК: E/e’ (R = 0.37, p < 0.001) и e’ ДК (R = −0.29, p < 0.001) (Фигура 14). Няма корелационна зависимост между параметъра RVMPI-TDI и систолните функционални показатели S’ на ДК, TAPSE и RVFAC. Това се потвърждава и от анализа на пациентите (n = 14 (23%)), при които RVMPI-TDI има релативно повишаване с над 20% до стойност > 0.55 (Таблица 22). При тези пациенти в сравнение с останалата популация ранната диастолна тъканна скорост e’ на ДК е статистически значимо по-ниска (7.8 (SD 1.22) cm/s срещу 10.23 (SD 2.17) cm/s, p < 0.001) и показателят E/e’ е значимо повишен (7.81(SD 2.15) срещу 5.09 (SD 0.85), p < 0.001). По отношение на функционалните параметри за систолна функция на ЛК и ДК няма разлика между групите. Тези находки насочват, че показателят RVMPI-TDI, макар и глобален, отразява в по-голяма степен диастолните нарушения на ДК. Рисковият профил на пациентите от групата с патологично повишение на RVMPI-TDI се различава значимо от рисковия профил на останалата част от популацията, като се установява по-голям процент на хипертонична болест, захарен диабет тип 2, дислипидемия и висок риск от СД-ОТ. Тези коморбидности са известни като рискови фактори за развитие на диастолна дисфункция на ЛК и СНзФИ (Obokata и сътр., 2020). В този ред на мисли съдово-ендотелните промени в резултат на

ЛТ, които се свързват с настъпване на диастолни нарушения, могат да обяснят влошаването на показателя непосредствено след ЛТ в проучването на Li и сътр. (2021). В нашето изследване ЛТ е проведена при част от пациентите (45%) след ХТ и това може да е причина за отложената промяна в показателя RVMPI-TDI.

Що се касае за показателя RVMPI-PW, регистрирани са 10 пациенти с релативно повишение след началото на ОТ с над 20% до стойности над 0.44. Няма значими корелации между този параметър и другите параметри на систолна и диастолна функция на ДК (Фигура 14).

5.2.6. Определяне на дисфункция на дясна камера

В ръководните правила по кардио-онкология на ESC от 2022 г. няма точни препоръки за диагностициране на дисфункция на ДК в резултат на ОТ. През м. август 2024 г. Асоциацията по сърдечна недостатъчност и Съветът по кардио-онкология към ESC публикуваха научна декларация, касаеща деснокамерното засягане при пациенти с онкологични заболявания (Keramida и сътр., 2024). Научната декларация предлага определение за дисфункция на ДК. Безсимптомна деснокамерна дисфункция е дефинирана като ехографски данни за субклинични отклонения във функцията на ДК при липса на симптоматика. Субклинични функционални отклонения научните организации определят като ново релативно понижение на RVFWLS с над 15%, без да са нарушени стандартните ехографски показатели RVFAC, S’ ДК, TAPSE, RVMPI и ДКФИ. Симптоматична деснокамерна недостатъчност е дефинирана като симптоматика, отговаряща на СН в комбинация със структурни и функционални нарушения на ДК (Keramida и сътр., 2024).

По времето на провеждане на нашето изследване дефиниция за деснокамерна увреда като резултат на ОТ не съществуваше, в допълнение, деформационни показатели не са изследвани. Поради това ние заимстваме подхода на Wang и сътр. (2021) и определяме дисфункция на ДК в случаите на едновременно патологично отклонение на поне два функционални показателя на ДК (Δ RVFAC > 20% и $\text{RVFAC} \leq 35\%$; Δ S’ ДК >15% и $\text{S’ ДК} \leq 9.5 \text{ cm/s}$; Δ TAPSE >15% и $\text{TAPSE} \leq 16 \text{ mm}$; Δ RVMPI-TDI >15% и $\text{RVMPI-TDI} > 0.55$). Въвеждането на изискването за определена релативна процентна промяна на даден показател е с цел доказване, че патологичните стойности са настъпили след започване на ОТ. Степента на релативна промяна е избрана да е над средната за даден

показател, като за параметъра RVFAC е избрана по-висока стойност, заради по-голямата му вариабилност.

Дисфункция на ДК, свързана с ОТ, е настъпила при **7 пациенти, 11.7% от популацията** (Таблица 23). При 4 пациенти диагнозата е поставена въз основа на значимо понижение на S’ ДК в комбинация с параметрите TAPSE или RVMPI-TDI. При 3 пациенти се открива едновременно патологично понижение на RVFAC и значима промяна на TAPSE или RVMPI-TDI. Времето за настъпване на дисфункция на ДК е в широк диапазон, средно 257 дни (около 9 месеца) след началото на ОТ. Нито един пациент не е проявил симптоматика на СН. Прави впечатление, че 3 пациенти са третирани с ХТ, несъдържаща антрациклини или трастузумаб. При всичките са прилагани химиотерапевтици от групата на таксаните. При 4 пациенти е проведена ЛТ. При нито един пациент не се установява понижена ЛКФИ, но 6 от пациентите достигат ниски систолни тъканни скорости на ЛК – септална, латерална и средна. Регистрира се и влошаване на диастолните параметри на ЛК и ДК (Таблица 24).

Таблица 23. Характеристики на пациентите с дисфункция на ДК

Показатели	Дисфункция на ДК n = 7	Показатели	Дисфункция на ДК n = 7
RVFAC + RVMPI-TDI	n = 2	Степен на риска	
RVFAC + TAPSE	n = 1	Нисък	n = 1
S’ ДК + TAPSE	n = 3	Умерен	n = 1
S’ ДК + RVMPI-TDI	n = 1	Висок	n = 2
Ден на установяване		Вид ХТ	
Медиана (IQR)	257 (126, 462)	Антрациклини	n = 3
Симптоми на СН	n = 0	Трастузумаб	n = 1
Възраст, години,		Антрац + траст.	n = 0
Медиана (IQR)	63 (61, 65)	Други	n = 3
Тютюнопушене	n = 3	Лъчетерапия	n = 4
BMI, kg/m², среден (SD)	26.3 (4.1)	ОЛД $\geq 50 \text{ Gy}$	n = 3
Хипертония	n = 5	Таксани	n = 7
Диабет	n = 2	Циклофосфамид	n = 5
Дислипидемия	n = 1	5 Флуороурацил	n = 0
Кардиопротекция	n = 6		

На Таблица 24 са показани стойностите на ехографските показатели в момента на установяване на дисфункция на ДК, изходните стойности за сравнение, както и минималните стойности за цялото време на проследяване. Данните показват, че са регистрирани ниски тъканни систолни скорости на ЛК – септална, латерална и средна. При 6 пациенти средната S’ ЛК достига патологична стойност < 7 cm/s. Налице е и понижение на диастолните параметри e’ ДК и e’ ЛК, както и повишение на E/e’ на ДК. Няма установено понижение на ЛКФИ под 50% при тези пациенти, макар и да има релативно намаление. Само при един пациент е регистрирана патологична стойност на hsTnT, но и при изходна повишена.

Таблица 24. Ехографски показатели при пациентите с дисфункция на ДК

Показатели	Дисфункция на ДК n = 7	Показатели	Дисфункция на ДК n = 7
Септална S’ на ЛК		Латерална S’ на ЛК	
• Изходна	7.4 (7.00, 8.00)	• Изходна	7.5 (5.8, 10.5)
• При дисфункция на ДК	6.2 (5.7, 7.0)	• При дисфункция на ДК	8.0 (6.5, 10.9)
• Минимална ≤ 6 cm/s	n = 6	• Минимална ≤ 8 cm/s	n = 6
Средна S’ на ЛК		ЛКФИ	
• Изходна	7.75 (6.6, 8.75)	• Изходна	72 (61, 75)
• При дисфункция на ДК	6.85 (6.3, 8.85)	• При дисфункция на ДК	61 (60, 63)
• Минимална ≤ 7cm/s	n = 6	• Минимална < 50%	0 (0%)
e’ ДК		E/e’ ДК	
• Изходна	12.4 (8.5, 13.0)	• Изходна	4.6 (4.3, 5.6)
• При дисфункция на ДК	8.5 (7.0, 9.80)	• При дисфункция на ДК	5.8 (5.7, 5.8)
e’ ЛК		E/e’ ЛК	
• Изходна	8.6 (7.50, 9.3)	• Изходна	9.8 (9.2, 13.1)
• При дисфункция на ДК	7.2(5.80, 8.5)	• При дисфункция на ДК	10.1 (7.2, 14.6)
MAPSE		hsTnT	
• Изходна	12.15 (12.0, 12.8)	• Изходна	10.5 (10.3, 13.2)
• При дисфункция на ДК	10.5 (9.3, 11.5)	• Максимална	11.5 (10.9, 14.5)
ЛК систолна дисфункция	n = 2	Диастолна дисфункция на ДК	n = 5

Точното определение на Wang и сътр. (2021) за дисфункция на ДК е патологична промяна в ≥ 2 параметъра на ДК – RVFAC < 35%, TAPSE < 17 mm, S’ < 9.5 cm/s, RVMPI > 0.54, RVFWLS < 20% и 3D ДКФИ < 45%. Учените докладват сходна с нашето изследване честота на деснокамерна дисфункция – при 9 пациенти (14.8%) от популация (n = 61), подложена на лечение с антрациклини за дифузен В-клетъчен лимфом за период от 10 месеца. При 4 от тези пациенти е налице и левокамерна систолна дисфункция (Wang и сътр., 2021). Тези данни посочват, че дисфункцията на ДК може да е самостоятелен феномен. Подобни наблюдения има и в нашата популация. От пациентите с дисфункция на ДК (n = 7) систолна дисфункция на ЛК е намерена само при двама, определена с релативно значимо понижение (>15%) на средната S’ ЛК до стойност под 7 cm/s. Все пак трябва да отбележим, че при допълнително 4 пациенти с дисфункция на ДК се регистрира понижение на средната систолна S’ ЛК < 7 cm/s, макар и с по-малък релативен спад спрямо изходната стойност, т.е. налице са някакви по степен нарушения в систолната функция на ЛК. Други изследователи съобщават за по-висока честота на дисфункция на ДК. Rossetto и сътр. (2024 г.) дефинират субклинична деснокамерна систолна дисфункция в резултат на ОТ като релативна редукция на 3D ДКФИ с 10% и на RVFWLS с над 15%. В популация с РМЖ (n = 83) учените намират систолна дисфункция на ДК в 28% от пациентите на лечение с антрациклин-базирани режими и в около 19% от пациенти, третирани с трастузумаб и лъчетерапия. При всички пациенти със субклинична систолна дисфункция на ДК е намерена и левокамерна субклинична систолна дисфункция (Rossetto и сътр., 2024).

5.3. Взаимоотношения на ехографските показатели за левокамерна и деснокамерна функция с биохимични маркери за миокардна увреда

Сърдечните тропонини (сTn) са проучени в условията на антрациклин-базирани режими, HER2-таргетна терапия, анти-VEGF – терапия, имунотерапия и тирозинкиназни инхибитори и всички изследвания показват, че те се повишават преди да настъпи функционална увреда, доловима с образните методи (Ananthan и Lyon, 2020). Научните доказателства за специфичността и сензитивността на сTn за улавяне на миокардна увреда в условията на ОТ наложи включването им като крите-

рий за поставяне на диагноза на безсимптомна СД-ОТ (Ananthan и Lyon 2020, Lyon и сътр., 2022). Повишените нива на сTn определят висок риск и предсказват настъпване на сърдечна дисфункция както при антрациклин-базирана, така и при HER2-таргетна терапия със сензитивност 69% и специфичност 87% (Cardinale и сътр., 2017; Michel и сътр., 2020). Липсата на покачване на сTn в хода на ОТ показва нисък риск от кардиотоксичност с висока негативна предсказваща стойност (93%), което е от значение за определяне на пациентите, при които не се налага проследяване на сърдечната функция с образни методи (Cardinale и сътр., 2017; Michel и сътр., 2020). Допълнително, стойността на тези биомаркери при ОТ се простира за предвиждане на бъдещи СС събития – смърт от сърдечна причина, белодробен оток и сърдечна недостатъчност, ритъмни нарушения (Cardinale и сътр., 2004). В условията на лечение с трастузумаб повишените серумни нива на сTn предсказват понижена вероятност за възстановяване на левокамерната функция след назначаване на кардиопротекция (Cardinale и сътр., 2017, Zardavas и сътр., 2017).

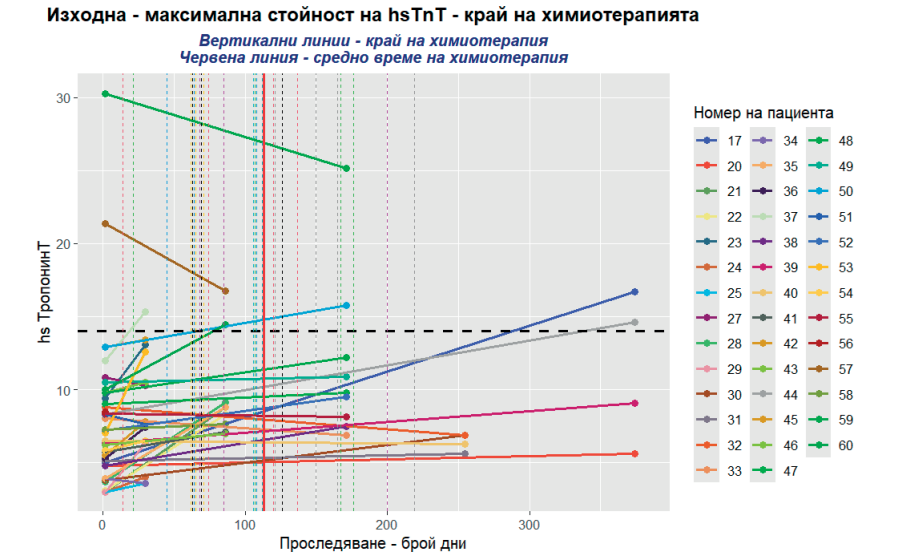
Ние изследвахме високочувствителен тропонин (hsTnT) при 41 пациенти в началото на ОТ, изходно, на 1-ви и 3-ти месец с оглед търсене на ранна миокардна увреда, като при една част от пациентите е налице информация за биомаркера на 6-ти, 9-ти и 12-ти месец. Оценката на динамиката на hsTnT чрез GEE регресионен анализ (Таблица 25) показва статистическо значимо покачване на стойностите на 3-тия и 6-тия месец.

Таблица 25. GEE регресионен анализ на промяната на hsТропонинТ на всяка визита от началото на ОТ

Време	Промяна на hsТропонинТ, ng/L		
	Beta	95% CI	p
Ден 1	—	—	
1 мес.	0.00	-1.3, 1.3	>0.9
3 мес.	1.2	0.35, 2.0	0.005
6 мес.	2.3	0.34, 4.3	0.021
9 мес.	-0.48	-2.3, 1.4	0.6
12 мес.	2.1	-2.5, 6.6	0.4

Само при 5 пациенти (12.2%) максималните стойности надвишават горната граница на нормата 14 ng/L, при изходна нормална (Фигура 18). При 1 пациент завишаването на hsTnT > 14 ng/L настъпва още след

1 цикъл ХТ, при двама пациенти на 106-я ден и при двама средно на 1-вата година.



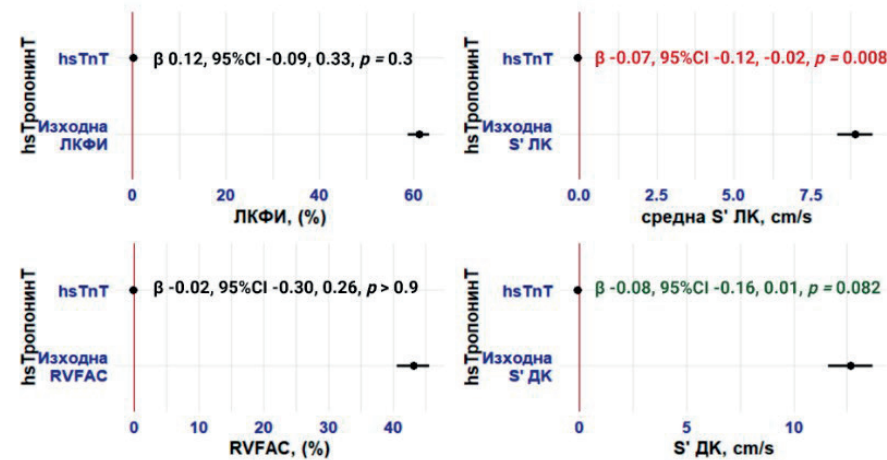
Фигура 18. Графично представяне на индивидуалните изходни и максимални стойности hsTnT, съпоставени с края на ХТ (черна прекъсната линия – горна граница на нормата на hsTnT, червена вертикална линия – край на ХТ средно за популацията, вертикални прекъснати линии – край на ХТ индивидуално за всеки пациент)

Средната (медиана) разлика между начална и максимална стойност на hsTnT е 1.20 ng/L (IQR 0.39, 3.30). Средното релативно процентно увеличение на hsTnT е с 23% (IQR 4%, 50%). От петте пациенти с повишаване на hsTnT над горната нормална граница 14 ng/L, при нито един не е установена систолна дисфункция на ЛК или дисфункция на ДК. Намира се обаче понижаване на систолните показатели за ЛК (ЛКФИ, систолните тъканни скорости) и на ДК (RVFAC и S' ДК). За сравнение, в сходна на нашата популация от 43 пациенти при терапия с антрациклини и/или трастузумаб, Sawaya и сътр. (2011 г.) откриват повишени нива на hsTnI на 3-я месец в по-висок процент, 28% от пациентите (Sawaya и сътр., 2011). Друго изследване на Кръстев и сътр. (2010) върху смесена популация (n = 44) по отношение на ОТ не откриват повишение

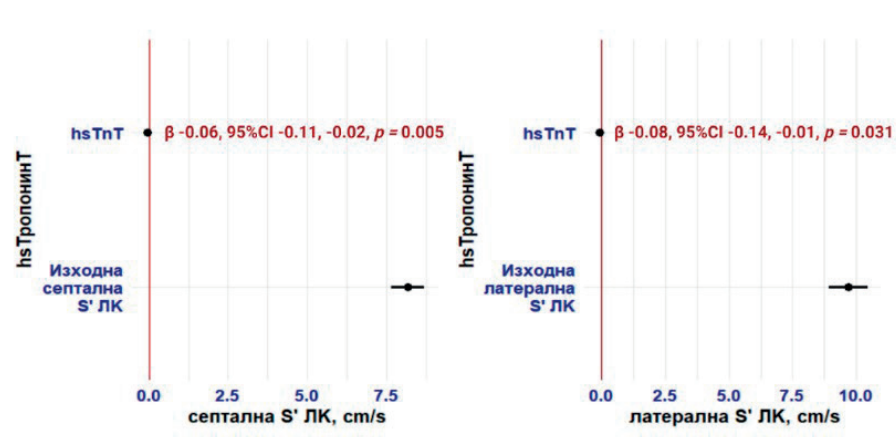
на серумния тропонин I на 6-я месец, измерван със стандартен анализ. Метаанализът на Michel и сътр. (2019), обхванал популация от 5691 пациенти на лечение с различни режими – високодозова, нискодозова ХТ и HER2-таргетна терапия, докладва покачване на cTn при 22% от пациентите. Разликата в честотата на повишените стойности на cTn между нашето и горепосочените проучвания се състои освен в дозите и вида на онкологичните медикаменти, но и във времето на вземане на пробите. При повечето проучвания кръвни проби се взимат непосредствено след съответния цикъл ХТ и в този случай нивата на тропонин отразяват остра кардиомиоцитна увреда (Pudil и сътр., 2020). В нашето изследване пробите са взети преди съответния цикъл на ОТ и повишените нива на тропонин показват персистираща кардиомиоцитна увреда в резултат на предшестващата доза ХТ (Pudil и сътр., 2020). Подобно на нашето изследване, Bannister и сътр. (2023) изследват hsTnT при 64 пациенти преди всеки цикъл от антрациклин-базирана терапия и установяват прогресивно нарастване на серумните нива с всеки пореден цикъл. Според тези учени, обаче, изходните стойности на показателя >10.5 ng/L са с най-точно прогностично значение за СД-ОТ (AUC 0.75, 75% сензитивност и 80% специфичност) (Bannister и сътр., 2023). Според Cardinale и сътр. (2017) времето на изследване на сърдечните тропонини е ключов момент за информативността на биомаркера. Базирайки се на кинетиката на биомаркера в условията на ОТ, научният екип на Cardinale през 2015 г. публикува препоръки за провеждане на стандартните тестове за тропонин изходно, преди и след всеки цикъл на ХТ. Необходимостта от серийно проследяване на cTn е лимитиращ фактор за възприемане на този подход в реалната клинична практика, въпреки че изследването е финансово оправдано, заради високата му негативна предсказваща стойност (Cardinale и сътр., 2017). Според Cardinale и сътр. (2017) са необходими още проучвания, които да покажат точното време на измерване на сърдечните тропонини, за да се повиши информативността на едно-единствено измерване.

Разглеждайки прогностичното значение на hsTn в изследването на Sawaya и сътр. (2011), тяхното повишаване е прогностичен фактор за настъпване на кардиотоксичност. Нашето проучване показва, че hsTnT е предиктор за понижаване на средната, септалната и латералната S' скорости на ЛК със съответно $\beta -0.07$ (95%CI $-0.12, -0.02$, $p = 0.008$), $\beta -0.06$ (95%CI $-0.11, -0.02$, $p = 0.005$) и $\beta -0.08$, (95%CI $-0.14, -0.01$,

$p = 0.031$) (Фигури 19 и 20). Интересно наблюдение е, че hsTnT няма прогностично значение за понижаване на деснокамерните систолни показатели RVFAC и S' ДК (Фигура 19). Не е изследвана зависимостта на по-глобални показатели като сърдечна дисфункция, левокамерна и деснокамерна, поради липса на информация за стойностите на биомаркера за цялата популация.



Фигура 19. Въздействие на hsTnT върху ехографски показатели за систолна функция на ЛК и ДК, оценено чрез GEE регресионен анализ



Фигура 20. Въздействие на hsTnT върху систолните тъканни скорости, септална и латерална на ЛК, оценено чрез GEE регресионен анализ

Ако се направи аналогия на систолните миокардни тъканни скорости на ЛК и ДК със съответните деформационни показатели LVGLS и RVFWS, то трябва да се спомене проучването на Song и сътр. (2017). В тяхното изследване при пациенти с антрациклин-базирана ХТ за дифузен В-клетъчен лимфом нивата на hsTnT корелират с 3D LVGLS ($R = 0.12$, $p = 0.03$) и с 3D RVGLS ($R = 0.20$, $p < 0.01$), т.е. учените намират връзка не само с надлъжната систолна функция на ЛК, но и с надлъжната систолна функция на ДК. Не се откриват други научни данни за връзката между деснокамерната функция и нивата на сърдечните тропонини.

На базата на стойностите на hsTnT и определението за СД-ОТ на ESC от 2022 г. идентифицираме **17 пациенти (28.3% от популацията) със СД-ОТ**, от които 12 пациенти със систолна дисфункция на ЛК (виж т. 5.1.3.) и 5 пациенти с патологично повишение на hsTnT > 14 ng/L.

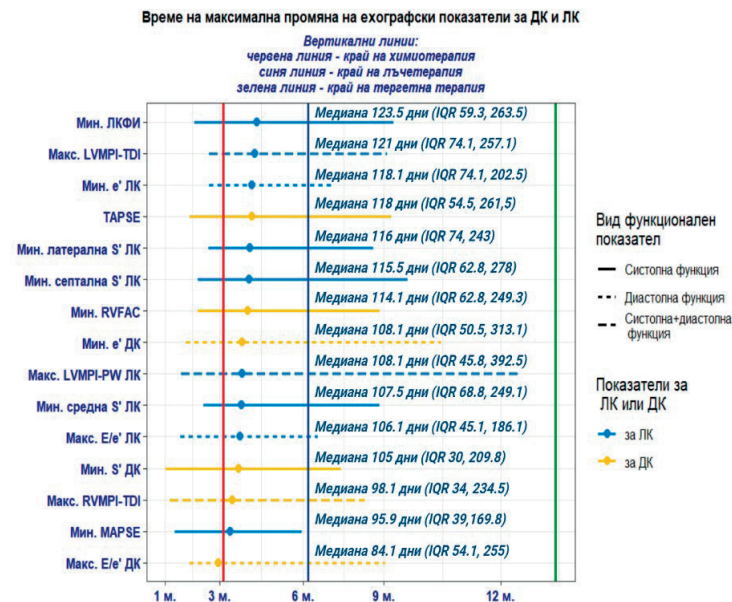
5.4. Взаимоотношения между показателите за ДК и ЛК

5.4.1. Времени взаимоотношения между функционалните ехографски показатели за ЛК и ДК

Промяната на показателите за систолна и диастолна функция на ЛК и ДК във времето представляват интерес с оглед намиране на най-чувствителните показатели за миокардна функционална увреда. Едновременно с това се търси и способността на показателите да предскажат бъдеща СД-ОТ, за да се аргументира своевременното назначаване на кардиопротективна терапия.

Редица научни изследвания показват по-ранни нарушения в миокарда на ДК или синхронни с тези на ЛК, уловени чрез конвенционални систолни и диастолни ехографски параметри или чрез 3D или деформационни показатели (Abdar Esfahani и сътр., 2016; Boczar и сътр., 2016; Chang и сътр., 2016; Ferri и сътр., 2022; Labib и сътр., 2021; Planek и сътр., 2020; Rossetto и сътр., 2024; Sławiński и сътр., 2024; Song и сътр., 2017; Tanindi и сътр., 2011; Tuohinen и сътр., 2015; Wang и сътр., 2021; Zhao и сътр., 2020). Но трябва да се отбележи, че според други изследователи деснокамерните промени са по-късни от левокамерните или дори не се регистрират отклонения в параметрите на ДК в резултат на ОТ (Anqi и сътр., 2019; Belham и сътр., 2006; Keramida и сътр., 2019; Lange и сътр., 2012; Nakano и сътр., 2016). Доказателствата са разнопосочни и

трудно могат да бъдат съпоставени, поради разнообразието на изследванията по отношение на големината на популациите, продължителността на проследяване, онкологичните терапевтични режими и изследваните параметри.



Фигура 21. Сравнение на времената на максимална промяна на някои ехографски показатели за систолна и диастолна функция на ЛК и ДК (точка – медиана, линия – интерквартилен обхват). С различен вид линия са разграничени показателите за систолна, диастолна и комбинирани показатели за систолна и диастолна функция. С различен цвят са отбелязани показателите за ЛК и ДК. Вертикални линии: червена – край на ХТ, синя – край на ЛТ, зелена – край на таргетна терапия

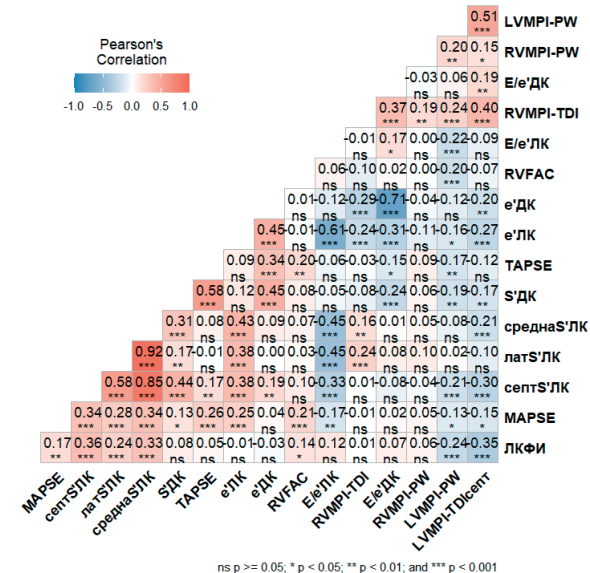
Анализът на времето за максимално отклонение във функционалните показатели за ЛК и ДК (Фигура 21) показва, че някои показатели достигат пик на промяна по-рано от други, но най-общо за всички той настъпва около 3-ти–4-ти месец, малко след завършване на ХТ. Това е в потвърждение на синхронната миокардна увреда на ЛК и ДК. Сistol-

ната тъканна скорост S' на ДК се понижава до минимални стойности за средно (медиана) 105 дни (IQR 30, 209.8 дни), преди максималното влошаване на всички левокамерни систолни и диастолни параметри, с изключение на MAPSE. Всички параметри от ДК, които претърпяват статистически значими отклонения, S' ДК, e' ДК, RVFAC, достигат минимални стойности преди съответните параметри от ЛК – систолни средна, септална и латерална тъканни скорости, e' на ЛК и ЛКФИ. Тези наблюдения дават основания да се търси дали деснокамерните показатели могат да предскажат левокамерните функционални нарушения. Освен това, прави впечатление, че тъканните скорости на релаксация на ДК и ЛК достигат своите минимални стойности преди максималното понижаване, съответно на RVFAC и ЛКФИ. Това насочва към търсене на прогностичната стойност на тези диастолни параметри. Трябва да се отбележи, че максималните отклонения във всички изследвани функционални показатели за ЛК и ДК настъпват в края или след приключване на ХТ, преди завършване на радио- и таргетната терапии.

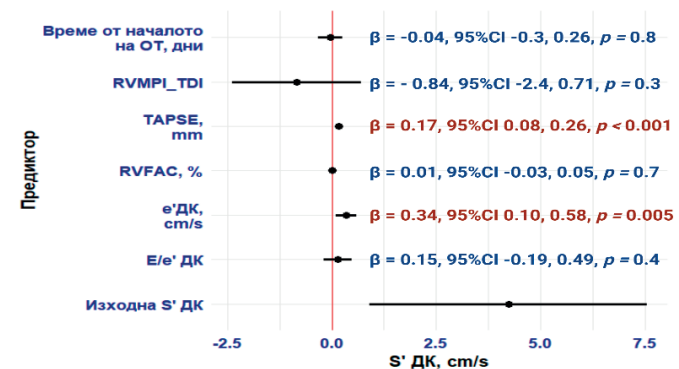
5.4.2. Корелационни и прогностични взаимоотношения между функционалните ехографски показатели за ЛК, ДК и клинични фактори

Анализът на корелационните взаимоотношения между показателите за ЛК и ДК показва, че най-значима корелация има между систолната тъканна скорост S' на ДК и септалната S' на ЛК ($R = 0.44$, $p < 0.001$) и между диастолните тъканни скорости на релаксация e' на ДК и e' на ЛК ($R = 0.45$, $p < 0.001$) (Фигура 22).

Тези данни се подкрепят и от регресионните анализи. S' ДК е прогностичен фактор за промяна в систолната средна тъканна скорост S' ЛК (β 0.18, 95%CI 0.11, 0.25; $p < 0.001$) и за систолна дисфункция на ЛК (OR 0.73, 95%CI 0.58, 0.91, $p = 0.006$) (Фигури 26 и 27). Освен това минималната стойност на S' ДК изпреварва по време достигането на минималните стойности на систолните тъканни скорости на ЛК (Фигура 21). Това дава основание да се извършва оценка на тъканните систолни скорости на ДК и ЛК, заради възможността те да прогнозира настъпваща систолна дисфункция на противоположната сърдечна камера.



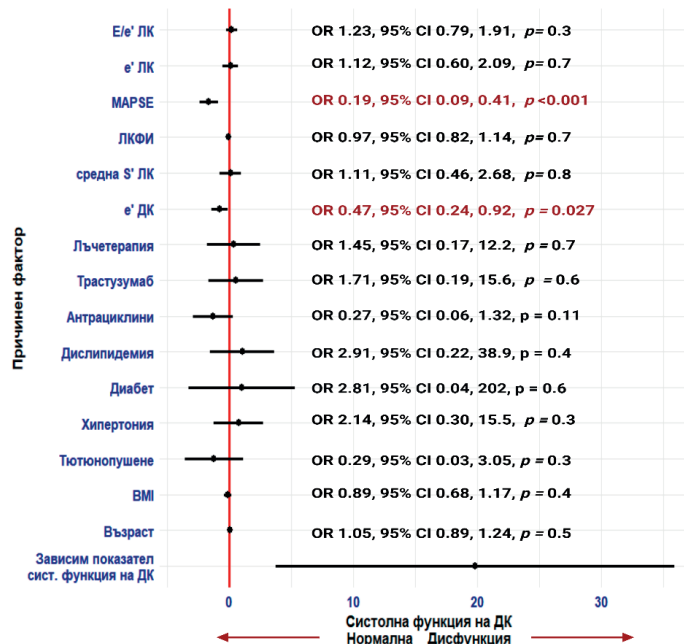
Фигура 22. Корелационни зависимости между показателите за систолна и диастолна функция на ЛК и ДК (метод на Pearson). Показани са коефициентите на корелация за всяка двойка показатели и степента на сигнификантност (ns – несигнификантна, * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.001$ и *** – $p < 0.001$)



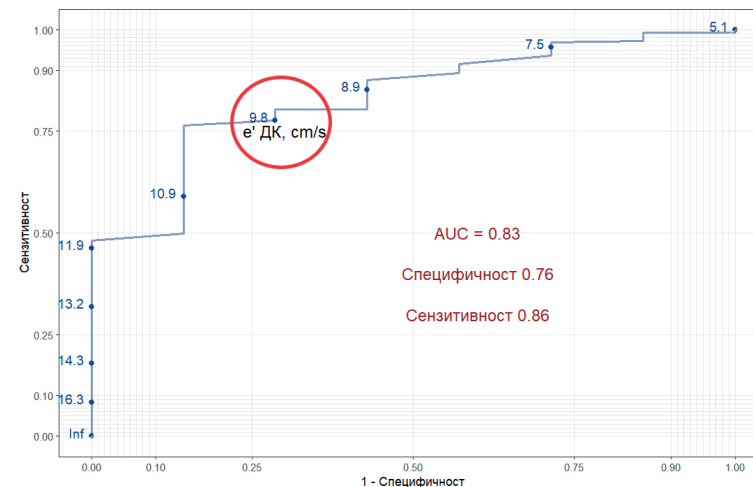
Фигура 23. GEE регресионен анализ за прогностичната стойност на времето от началото на ОТ и функционални показатели за ДК върху зависимата променлива S' ДК. Предиктори се явяват TAPSE (β 0.17, 95%CI 0.09, 0.26, $p = 0.001$) и e' на ДК (β 0.34, 95%CI 0.1, 0.98, $p = 0.005$). Повишаването на двата показателя е свързано с повишаване на S' ДК

Интересно наблюдение е, че в нашата популация съществуват корелационни и прогностични взаимоотношения между диастолни и систолни функционални параметри както за ДК, така и за ЛК. Открива се умерена значима корелация между тъканната систолна скорост S' и ранната диастолна тъканна скорост e' на ДК ($R = 0.45$, $p < 0.001$) (Фигури 14 и 22). В същото време e' ДК е прогностичен фактор за промяна на S' на ДК (β 0.34, 95%CI 0.1, 0.98, $p = 0.005$) (Фигура 23).

Освен това, ранната диастолна e' ДК е независим предиктор и за дисфункция на ДК (OR 0.47, 95%CI 0.24, 0.92, $p = 0.027$) (Фигура 24). Нещо повече, ROC анализът показва, че този при стойност ≤ 9.8 cm/s може самостоятелно да предскаже дисфункцията на ДК със специфичност 76% и сензитивност 86% (AUC 0.83), въпреки множеството фактори, имащи влияние върху миокардната функция в условията на ОТ (Фигура 25).



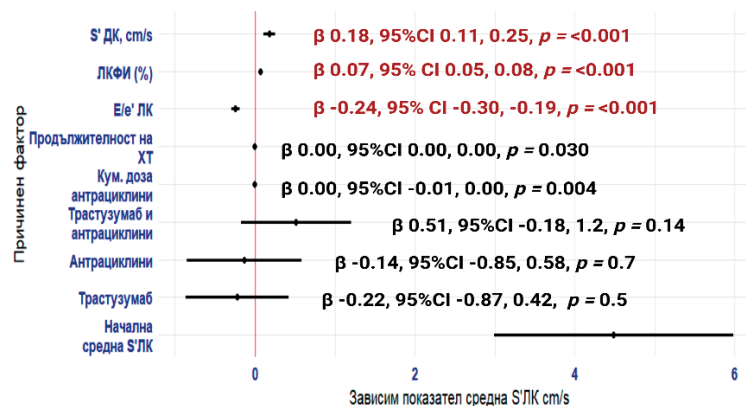
Фигура 24. GEE логистичен регресионен анализ за предиктивната стойност на клинични и ехографски показатели за поява на дисфункция на ДК. Параметрите MAPSE (OR 0.19, 95% CI 0.09, 0.41, $p < 0.001$) и e' ДК (OR 0.47, 95%CI 0.24, 0.92, $p = 0.027$) са прогностични фактори със статистическа значимост



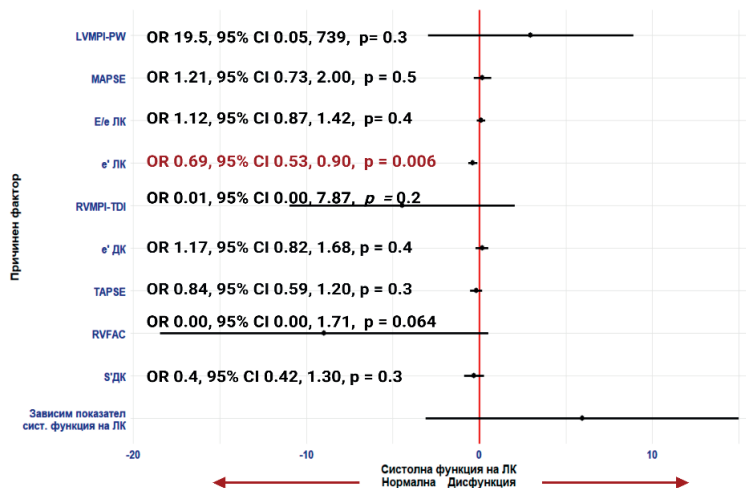
Фигура 25. ROC анализ на диастолния деснокамерен параметър e' ДК за предикция на дисфункция на ДК

Корелационни и прогностични зависимости между систолни и диастолни параметри се наблюдават и за ЛК. Между средната систолна тъканна скорост S' ЛК и ранната диастолна тъканна скорост e' на ЛК съществува умерена значима корелация ($R = 0.43$, $p < 0.001$) (Фигура 22). Диастолният показател E/e' ЛК е предиктор за понижаване на средната S' ЛК с 0.24 cm/s (95% CI -0.30, -0.19, $p < 0.001$), а тъканната скорост e' на ЛК (средната e' стойност на медиален и латерален митрален анулус) е прогностичен фактор за систолна дисфункция на ЛК (OR 0.69, 95%CI 0.53, 0.90, $p = 0.006$) и за СД-ОТ (OR 0.79, 95%CI 0.65, 0.97, $p = 0.025$) (Фигури 26, 27, 28).

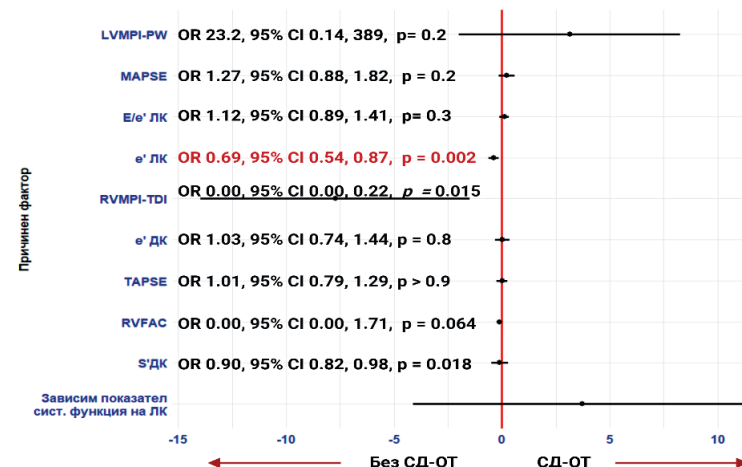
Зависимостите между диастолни и систолни нарушения дават основание те да бъдат оценявани при проследяването на пациенти на онкологично лечение. Може да се направи аналогия между наблюдаваните в нашата популация корелационни и предиктивни взаимоотношения между диастолните и систолните тъканни скорости и докладваната от Obokata и сътр. (2020) връзка на диастолната дисфункция с нарушения в миокардната механика. И тази зависимост се обяснява с микросъдови нарушения, водещи не само до отклонения в диастолната функция, но и до миокардна исхемия и съответно до систолни нарушения (Obokata и сътр., 2020).



Фигура 26. Форестплот на GEE линеен регресионен анализ за предикция на промяната на средна S' ЛК

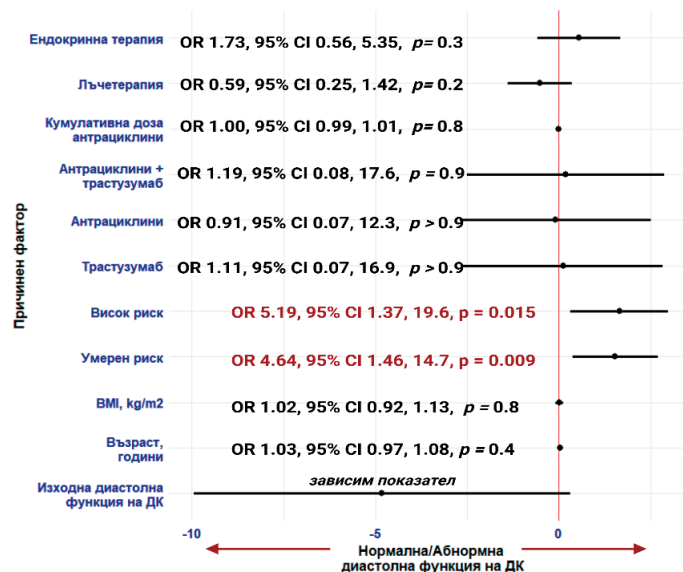


Фигура 27. Форестплот на GEE логистичен регресионен анализ за прогностичната стойност на ехографски показатели за поява на систолна дисфункция на ЛК. Значим прогностичен фактор е е' ЛК (OR 0.69, 95%CI 0.53, 0.9, $p = 0.006$)



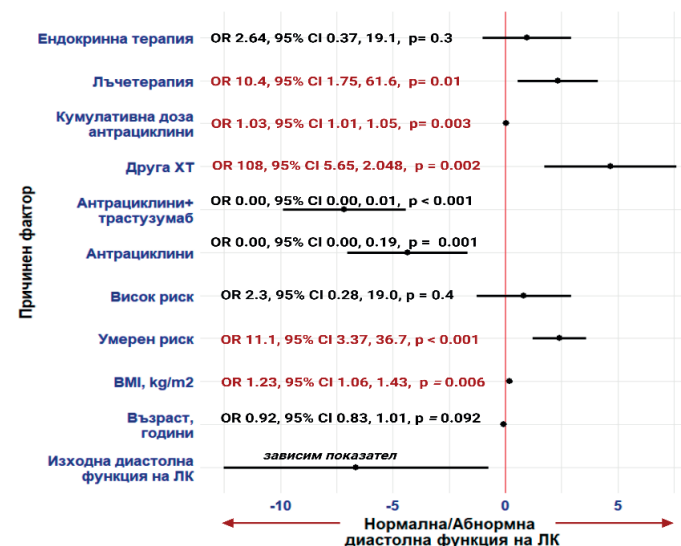
Фигура 28. Форестплот на GEE логистичен регресионен анализ за прогностичната стойност на ехографски показатели за настъпване на СД-ОТ. Значим прогностичен фактор е е' ЛК. Понижаването е свързано с повишена вероятност за поява на СД-ОТ (OR 0.69, 95%CI 0.54, 0.87, $p = 0.002$).

Анализирайки факторите, отговорни за настъпване диастолна дисфункция на ДК, се установява, че умереният и високият по степен риск за развитие на СД-ОТ увеличават приблизително 5 пъти вероятността за диастолни деснокамерни нарушения (Фигура 29). В оценката на риска за СД-ОТ влизат показатели като хипертонична болест, захарен диабет, възраст, повишен ВМІ, дислипидемия, които са утвърдени рискови фактори за развитие на диастолна дисфункция на ЛК и СНЗФИ (Obokata и сътр., 2020).



Фигура 29. Форестплот на GEE логистичен регресионен анализ за въздействието на клинични параметри за поява на диастолна дисфункция на ДК (Area Under ROC Curve = 0.453, 95% CI (0.277, 0.629))

Клинични прогностични фактори за поява на диастолна дисфункция на ЛК в изследваната популация са ЛТ (OR 10.4, 95%CI 1.75, 61.6, $p = 0.01$) (Фигура 30). Открива се връзка с кумулативната доза антрациклини (OR 1.03, 95% CI 1.01, 1.05, $p = 0.003$). Умереният риск от СД-ОТ и повишеният BMI също са прогностични фактори за поява на диастолни нарушения на ЛК, съответно OR 11.1 (95%CI 3.37, 36.7, $p < 0.001$) и OR 1.23 (95%CI 1.06, 1.43, $p = 0.006$). Интересна находка е, че се открива повишена вероятност за диастолна дисфункция на ЛК при системна терапия с медикаменти, различни от антрациклини и трастузумаб (OR 108, 95%CI 5.65, 2048, $p = 0.002$) (Фигура 30). В настоящото изследване тази група пациенти е третирана с флуоропиримидини, платинови съединения и таксани. Този факт осмисля периодичната кардиологична оценка на пациентите, дори и когато те не са третирани с най-честите виновници за СД-ОТ.



Фигура 30. Форестплот на GEE смесен логистичен регресионен анализ за въздействието на клинични параметри за възникване на диастолна дисфункция на ЛК (Area Under ROC Curve = 0.851, 95% CI: (0.726, 0.975))

Диастолните нарушения на ЛК и ДК са обект на множество изследвания (Abdar Esfahani и сътр., 2016; Camilli и сътр., 2024; Del Bene и сътр., 2023; Kılıçaslan и сътр., 2015; Xu и сътр., 2021; Zhao и сътр., 2022). Проучванията върху диастолните нарушения на ДК в резултат на ОТ докладват промяната в отделните параметри, без да определят степента на диастолна дисфункция на ДК (Abdar Esfahani и сътр., 2016; Kılıçaslan и сътр., 2015; Moustafa и сътр., 2016). Въпреки че някои изследвания доказват нарушения в диастолните параметри, те не показват връзката им със систолните нарушения или въобще какво е прогностичното им значение (Abdar Esfahani и сътр., 2016; Kılıçaslan и сътр., 2015; Moustafa и сътр., 2016).

Диастолните нарушения на ЛК в хода на ОТ са по-добре проучени и съществуват данни за по-ранното им настъпване спрямо систолните нарушения на ЛК (Upshaw и сътр., 2020). Някои научни изследвания сочат за по-голям процент на диастолни в сравнение със систолни левокамерни нарушения както при терапия с антрациклини, така и при

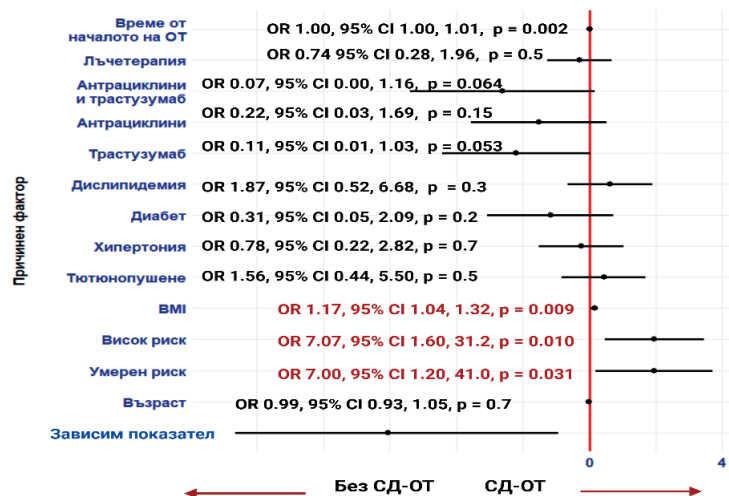
HER2-таргетна терапия (Cao и сътр., 2015; Camilli и сътр., 2024; Honda и сътр., 2017; Klein и сътр., 2019, Rashid и сътр., 2024). Нещо повече, според някои учени диастолните нарушения са по-чувствителен маркер за миокардна увреда от деформационните показатели (Del Bene и сътр., 2023). Нашето изследване не доказва прогностичната стойност на диастолната деснокамерна и левокамерна дисфункция за поява на систолна дисфункция на ДК или ЛК. Но намирането на прогностичното значение на ранната диастолна тъканна скорост e' на ДК и ЛК за изява на систолна дисфункция, съответно, на ДК и ЛК е в съгласие с находките от горецитираните проучвания. Нарушенията в миокардната релаксация рано в хода на системната ОТ имат своето обяснение в патологичните вътреклетъчни процеси на нарушена калциева хомеостаза, нарушено калциево обратно поемане от ендоплазмения ретикулум, нарушения във функцията на титина и ендотелните микросъдови нарушения под въздействието на ОТ (Camilli и сътр., 2024). Научни данни сочат за персистиране на диастолни миокардни нарушения години след ОТ и за развитие на СН със запазена ФИ (Camilli и сътр., 2024; Chang и сътр., 2021, Upshaw и сътр., 2020; Yu и сътр., 2020). От всичко казано, оценката на диастолните параметри трябва да е част ехографската оценка на всеки етап от проследяването след ОТ. Все още няма достатъчни доказателства за значението на диастолните нарушения за назначаване на кардиопротективна терапия (Camilli и сътр., 2024). Диастолните нарушения не са включени в дефиницията на СД-ОТ, посочена от препоръките по кардио-онкология от 2022 г. (Lyон и сътр., 2022). В протоколите на една от първите кардио-онкологични служби в Европа, изградена през 2011 година в болница Бромптън, Лондон, диастолната дисфункция на ЛК е заложена като критерий за субклинична кардиотоксичност (Pareek и сътр., 2018).

Рисковата стратификация на пациентите преди започване и на следващите етапи от ОТ е задължителен елемент от кардиологичната оценка. Множество рискови фактори са уточнени и по-специално при ОТ с антрациклини, HER2-таргетни и други таргетни медикаменти (Lyон и сътр., 2022). Най-общо, традиционните СС рискови фактори са свързани и с повишен риск от СС събития при онкологичните пациенти. Пациентите с много висок риск са тези с вече известни сърдечни заболявания – коронаро-съдова болест, СН, КМП, клапна сърдечна увреда. Сред високорисковите фактори, свързани с онкологичното лече-

ние са предходна и настояща ХТ с антрациклини, кумулативната доза на антрациклини, предходна ЛТ в областта на лявата гръдна половина (Lyон и сътр., 2022). Рисковите фактори за настъпване на дисфункция на ДК са слабо проучени, налице са данни за влиянието на кумулативната доза антрациклини, лъчетерапията и някои групи таргетни медикаменти (Keramida и сътр., 2024).

В нашата популация се установява, че няма клиничен параметър, касаещ рисковата характеристика на пациентите или вида и продължителността на ОТ, който да е предиктор за отклонение в деснокамерните показатели RVFAC и S' ДК или на обобщения показател дисфункция на ДК (Фигура 24).

Разглеждайки влиянието на клиничните показатели за влошаване на левокамерните функционални параметри, многофакторните регресионни анализи потвърждават някои от посочените в научната литература прогностични фактори. Клинични предиктори за понижаване на ЛКФИ са ОТ с антрациклини ($\beta = -8.3$, 95% CI $-15, -1.9$, $p = 0.011$) и секвенциалната терапия с антрациклини и трастузумаб ($\beta = -6.3$, 95% CI $-11, -1.3$, $p = 0.013$), както времето от началото на ХТ, което съдържа в себе си различните модалности на ОТ и тяхната продължителност ($\beta = -2.8$, 95% CI $-4.6, -0.93$, $p = 0.003$). Терапията с антрациклини ($\beta = -1.9$, 95% CI $-3.6, -0.28$, $p = 0.022$) и времето от началото на ОТ ($\beta = -0.40$, 95% CI $-0.76, -0.04$, $p = 0.028$) са също независими прогностични фактори за понижаване на средната систолна тъканна скорост S' на ЛК (Фигура 26). Прогностични фактори за настъпване на левокамерна систолна дисфункция се явяват високият риск от СД-ОТ (OR 14.1, 95%CI 3.01, 66.6, $p < 0.001$), BMI (OR 1.29, 95%CI 1.06, 1.56, $p = 0.01$) и наличието на дислипидемия (OR 4.88, 95%CI 1.19, 20.00, $p = 0.027$). Степента на риска за възникване на СД-ОТ и BMI са също и независимо прогностични фактори за поява на СД-ОТ в нашата популация, дефинирана чрез модификация на определението в препоръките от 2022 г. (Фигура 31).



Фигура 31. GEE регресионен анализ за предиктивната стойност на клинични показатели за поява на СД-ОТ

5.5. Алгоритъм за ранна предикция на миокардна увреда и рискова стратификация на пациентите

Към датата на стартиране на нашето проучване през м.06.2019 г. не съществуваша препоръки за поведение и наблюдение на пациентите с онкологични заболявания, нещо повече, различните научни общности определяха различни критерии за СД-ОТ. Ръководството от 2022 г. по кардио-онкология не само унифицира определението за СД-ОТ, но и дава конкретни насоки за рискова стратификация и проследяването на пациентите (Lyон и сътр., 2022). Препоръките посочват като приоритетен метод ехокардиографията за първоначална оценка и проследяване на сърдечната функция, тъй като е широкодостъпен и предоставя бърза информация. Разбира се, като по-точен метод за определяне на ЛКФИ и ДКФИ се посочва 3D ЕхоКГ (Lyон и сътр., 2022). Препоръчва се оценка на лявата камера чрез систолните параметри, конвенционалните (RVFAC, TAPSE, S'ДК) и деформационния показател RVFWS. За оценка на левокамерната функция са посочени някои систолни и диастолни показатели ЛКФИ, E/e', обем на ЛП. Препоръчва се изследването на GLS на ЛК, който носи информация за субклинична ранна миокардна увреда и нещо повече, предсказва появата на клинично изявена СД-ОТ (Lyон и сътр., 2022).

Без да пренебрегваме значението на деформационните показатели, ние предлагаме при рутинното наблюдение да се публикуват изходно и при проследяване систолните S' и ранните диастолни тъканни скорости е' от септален и латерален митрален анулус и от латерален трикуспидален анулус. Аргументите за това са няколко: 1.) изследването с тъканен Доплер е лесно и бързо осъществимо и е свързано с малка вариабилност при поредни измервания; 2.) интерогацията с тъканен Доплер дава едновременно информация за систолните и диастолните тъканни скорости и допълнително позволява получаването на индексите за миокардна ефективност на ЛК и ДК; 3.) може да подпомогне клиничното решение при долно-гранични стойности на ЛКФИ; 4.) Тъканните скорости, систолни и диастолни, носят не само функционална информация, но и прогностична такава за бъдеща СД-ОТ и деснокамерна дисфункция, според нашето изследване. След стъпаловидна оценка на допълнителни GEE регресионни модели чрез критериите за подбор на променливите QIC (Quasi-likelihood under Independence model Criterion), AGPC (Akaike-type penalized Gaussian Pseudo-likelihood Criterion), SGPC (Schwarz-type penalized Gaussian Pseudo-likelihood Criterion) и теста на Wald установяваме, че деснокамерните и левокамерните систолни тъканни скорости и ранна диастолна тъканна скорост имат най-голяма стойност. Прогностични фактори за понижаване на S' ДК в нашето изследване са септалната систолна тъканна S' скорост на ЛК и ранната диастолна тъканна е' скорост на ДК (съответно, $\beta = 1.1 \text{ cm/s}$ (95% CI -1.9, -0.31, $p = 0.007$) и $\beta = 0.36$ (95% CI 0.25, 0.46, $p < 0.001$). От друга страна, S' ДК е предиктор за понижението на средната S' ЛК ($\beta 0.18$, 95%CI 0.11, 0.25; $p < 0.001$), а тя от своя страна е прогностичен фактор за понижаване на ЛКФИ (средна S' ЛК $\leq 7 \text{ cm/s}$ – на ЛКФИ $\beta = -4.3$ (95% -6.6, -2.0. $p < 0.001$)). Сistolната тъканна S' скорост на ДК е предиктор и за поява на систолна дисфункция на ЛК, която обединява патологичното отклонение на ЛКФИ и средната S' ЛК (OR 0.7, 95%CI 0.53, 0.91, $p = 0.008$). Диастолният левокамерен параметър е' ЛК също е предиктор за дефинираната от нас систолна дисфункция на ЛК и на СД-ОТ съответно (OR 0.76, 95%CI 0.6, 0.97, $p = 0.025$ и OR 0.7, 95%CI 0.65, 0.95, $p = 0.025$). Диастолният параметър е' ДК е прогностичен фактор за дефинираната от нас дисфункция на ДК (OR 0.56, 95%CI 0.41, 0.77, $p < 0.001$). В нито един от крайните регресионни модели не попада степента на риска от кардиотоксичност, възрастта, коморбидностите, лъчетерапията и ендокринната терапия, което е валидно за конкретната изследвана популация.

Когато разглеждаме деформационните показатели за ЛК и ДК, те несъмнено имат много предимства, но съществено ограничение е необходимостта от изходна стойност преди започване на ОТ и това на практика не е приложимо при всички пациенти. При пациентите с мастектомия и ЛТ в областта на гръдния кош често ехографският образ е недостатъчно добър, за да могат да бъдат обхванати всички сегменти на ЛК и ДК и да се оцени адекватно глобалният лонгитудинален стрейн. Тези обстоятелства са и лимитиращ фактор за измерване и на ЛКФИ и RVFAC. Тук отново идват в съображение систолните тъканни скорости на ДК и ЛК.

Все повече науката обръща внимание и на диастолните нарушения в резултат на ОТ, които се смята, че могат да се появят рано в хода на ОТ или да останат като късни последици с потенциал за възникване на СНзФИ (Camilli и сътр., 2024; Chang и сътр., 2021; Palmer и сътр., 2023). Това е друг довод в полза на проследяване на показателите е'ЛК и ДК и Е/е' ЛК и ДК, наред с другите параметри за диастолна функция.

В предложението от нас алгоритъм за оценка и проследяване на сърдечната функция в хода и след ОТ влизат в съображение всички препоръки по кардио-онкология от 2022 г. Неизменна част от оценката е рисковата стратификация на пациентите, която обединява анамнестичните, лабораторни и ехографски данни за СС рискови фактори, СС заболявания и изходното функционално състояние на ЛК, ДК и сърдечните клапи. При липсата на възможност или качествено изследване на деформационните показатели, като задължителен елемент на функционалната сърдечна оценка са систолните и диастолните параметри от тъканен Доплер на митрален и трикуспидален анулус – S', e' и комбинираният параметър E/e' за ЛК и ДК (Фигура 32).



Фигура 32. Алгоритъм за оценка на пациентите, подложени на онкологично лечение (създадена от Светослава Славчева с помощта на biorender.com)

5.6. Ограничения на проучването

Проучването е проведено в малка популация, която не включва пациенти с много висок риск от СД-ОТ. Изследваната популация е представена предимно от пациенти от женски пол, без значими СС коморбидности. Продължителността на проследяване е 18 месеца, поради което няма информация за по-дългосрочни нарушения в сърдечната функция. Не всички пациенти са проследени за целия заложен период – 70% от популацията е проследена за 12 и повече месеца. Затова резултатите за по-острите ранни функционални нарушения са с по-голяма тежест. Директна съпоставка между показателите за надлъжна систолна функция на ЛК и ДК, систолните тъканни скорости и надлъжен стрейн не е извършена. Поради това изследването не установява релативната промяна на тези параметри във времето. Динамиката на проследените параметри е резултат на действието на ОТ, но отразява и въздействието на кардиопротективното лечение, проведено при близо половината от популацията.

6. ИЗВОДИ

1. Конвенционалните ехографски показатели могат да уловят ранни отклонения още в първите 1–3 месеца в систолната и диастолната функция на ЛК в резултат на действието на ОТ.
2. Деснокамерните конвенционални функционални ехографски показатели показват статистически значими отклонения в първите 1–3 месеца от началото на ОТ.
3. Систолната тъканна скорост S' ДК е по-подходящ параметър в сравнение с RVFAC за проследяване на деснокамерната функция, поради ранно настъпващо отклонение и малка вариабилност.
4. Онкологичната терапия дава отражение върху систолната и диастолната функция на ДК, които могат да са безсимптомни и да не са придружени от увреда на ЛК.
5. Изследването на hsTnT може да подпомогне диагностицирането на миокардна увреда, индуцирана от ОТ.
6. Ранните промени в деснокамерните конвенционални параметри, функционалната им и прогностична информативност са силен аргумент за проследяването им при пациенти, подложени на ОТ.
7. Корелационните и прогностични взаимоотношения между ехографските показатели от тъканен Доплер за ДК и ЛК дават основание за рутинното им проследяване в условията на ОТ.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящото проучване потвърждава настъпването на бивентрикулни нарушения от въздействието на ОТ. Деснокамерната увреда в резултат на ОТ е реалност и може да бъде диагностицирана със стандартните ехографски параметри. Тя може да е самостоятелно явление или да бъде съпътствана от диастолна деснокамерна дисфункция или

левокамерни систолни нарушения. Дясната камера се различава от лявата камера по много характеристики – клетъчен произход, миокарден строеж, геометрия, вегетативен контрол и по-ниска кислородна потребност при по-висок коронарен резерв. Именно тези ѝ качества, според някои учени, определят по-малката чувствителност на кардиотоксично въздействие (Lenčová-Popelová и сътр., 2014). От друга страна, според други автори, именно миокардният строеж и по-тънката стена на ДК я правят по-податлива на увреда от противотуморна терапия (Barthur и сътр., 2017). Множество клинични проучвания, използвали различни образни методи, потвърждават увредата на ДК под въздействието на онкологично лечение.

Изследването на дясната камера и надеждното ѝ функционално проследяване чрез 2D ЕхоКГ е лимитирано от сложната ѝ геометрия и структура. Намирането на сигурен показател за проследяване на ДК е важно за установяване и сравняване на функционалното ѝ състояние във времето с възможностите на повечето ехографски апарати и при избягване на едно основно ограничение на метода – необходимост от добър ехографски прозорец. Задължителен минимум, според нашето изследване, при ехографската сърдечна оценка в хода на и след ОТ е измерването на тъканните скорости на ДК. Систолната тъканна скорост на ДК показва нейното функционално състояние с добра надеждност и ниска вариабилност. Трябва да се отбележи, че скъсяването на ДК в надлъжна посока отговаря за 75% от контракцията (Sanz и сътр., 2019). В този смисъл оценката на надлъжната функция на ДК чрез показателя S' ДК е задължителна. Освен това показателят има и прогностична стойност за влошаване на надлъжната систолна функция на ЛК, измерена със септалната систолна тъканна скорост. В допълнение, от практическа гледна точка, интерогацията с тъканен PW Доплер на латералния трикуспидален анулус може да ни даде информация и за диастолните скорости и за глобалния показател RVMPI на ДК. Ранната диастолна тъканна скорост е' ДК със стойности под 9.8 cm/s е предиктор за дисфункция на ДК в изследваната от нас популация. Намерените от нас функционални промени в ДК, корелационните и прогностични зависимости с функционалните нарушения на ЛК потвърждават необходимостта за регулярната ехографска оценка на ДК.

8. ПРИНОСИ

С оригинален характер:

1. За първи път в България са проследени промените в систолната функция на ДК чрез конвенционални ехокардиографски показатели за период от 18 месеца в популация на системна ОТ.
2. Извършена е оценка на диастолната функция на ДК в хода на и след ОТ за период от 18 месеца.
3. За първи път в България са проследени промените във функцията, систолна и диастолна, на ЛК чрез конвенционални ехокардиографски показатели в популация на системна ОТ за период от 18 месеца.
4. За първи път в България е проучено прогностичното значение на различни ехографски показатели за настъпване на сърдечна дисфункция (левокамерна и деснокамерна) в рамките на 18 месеца след започване на ОТ.
5. За първи път в Медицински университет – Варна и УМБАЛ „Св. Марина“ е проведено проследяване на пациенти, подложени на ОТ, което поставя теоретични и практични основи за бъдеща колаборация между онколози и кардиолози.

С потвърдителен характер:

1. Установени са отклонения, съпоставими с научните данни, в ехографските систолни конвенционални показатели на ДК под въздействието на ОТ.
2. Установени са отклонения в ехографските диастолни конвенционални показатели на ДК под въздействието на ОТ.
3. Установена е честотата на дисфункция на ДК в популация, подложена на ОТ.
4. Установени са систолни и диастолни нарушения на ЛК под въздействието на ОТ и те са съпоставими с научните данни.

9. ПУБЛИКАЦИИ И ДОКЛАДИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации:

1. Slavcheva S. Anthracycline-induced cardiotoxicity – primary preventive options. An overview. Bulgarian Cardiology. 2024 May 15; 30(1): 20-40. <https://doi.org/10.3897/bgcardio.30.e120496>.
2. Бакалска С, Ангелов А, Славчева С, Георгиев Р. Остра обратима сърдечна недостатъчност след химиотерапия с 5-флуороурацил. Българска кардиология. 2017; 23 (3), 58–63.

Доклади:

1. XVI национален конгрес по кардиология, Октомври 04-07, 2018; Албена, България: Славчева С, Ангелов А., Бакалска С. Остра кардиотоксичност след приложение на 5-флуороурацил. Българска кардиология том XXII, 2018, Приложение 5 стр. 29; УД-VI.1.
2. Seventh „Black Sea Symposium for Young Scientists in Biomedicine”, November 22-24, 2019: Kalvachev NB, Slavcheva S, Vetkova M, Petrov P, Angelov A. Diagnostic tools for detection of cardiotoxicity – a methodological review. Scripta Scientifica Vox Studentium, vol. 3, suppl. 1, 2019.
3. Варненски кардиологични дни, 14 – 16 февруари 2020 г.; к.к. „Св. Св. Константин и Елена“. Славчева С. Ангелов А. Перикардит и карцином на млечна жлеза. Клиничен случай.
4. XXVII-ма конференция на Асоциация „Сърце-бял дроб“, 10 – 12 ноември 2023 г., к.к. „Албена“ „Трастузумаб от гледна точка на кардиолога – баланс полза/риск“.
5. XVIII Национален конгрес по кардиология 2024, 10 – 13 октомври 2024 г.; Международен панаир – Пловдив, България. Славчева С. Ангелов А. Параметри на деснокамерна функция в хода на противотуморна терапия.

БЛАГОДАРНОСТИ

За осъществяването на научната работа основни заслуги имат моят научен ръководител доц. д-р Атанас Ангелов, чиято идея беше изследването на дясната камера в условията на антитуморна терапия и който ме напътстваше икуражаваше през целия изследователски процес.

Сърдечно благодаря, доц. Ангелов!

Благодаря за съдействието и доверието на колегите от Клиника по медицинска онкология към УМБАЛ „Св. Марина“, начело с проф. д-р Николай Цонев, д.м.

Благодаря на моето семейство за търпението!