



Оригинальная статья

Изменения электрокардиограммы у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями до и после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Потемкина Н.А.¹ • Глезер М.Г.¹ • Чомахидзе П.Ш.¹ • Зейналова П.А.¹ • Петрова Г.Д.² • Новикова А.И.¹ • Гасымов А.Н.¹ • Полтавская М.Г.¹

Актуальность. Электрокардиография (ЭКГ) – объективный и общедоступный метод диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, рекомендованный для выявления изменений, в том числе у пациентов со злокачественными новообразованиями. Опубликовано всего несколько работ, посвященных оценке динамики ЭКГ у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями (ГЗО) на фоне высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

Цель – изучить изменения на ЭКГ до и после ВДХТ с аутоТГСК и их связь с дисфункцией сердца у пациентов с ГЗО.

Материал и методы. В проспективное когортное наблюдательное исследование включили 71 пациента с подтвержденной ГЗО. До ВДХТ с аутоТГСК и в среднем через 20 нед. после нее проводили регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях, эхокардиографию и определение уровня кардиальных биомаркеров – тропонина Т (ТnТ) и N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP). Оценивали изменения зубца Р, продолжительность интервала PQ, комплекс QRS, сегмент ST, зубец Т. Отклонениями от нормы считали увеличение следующих показателей: зубца Р – более 110

мс, интервала PQ – более 210 мс, комплекса QRS – более 110 мс. Интервал QTc рассчитывали по формулам Базетта и Фридерика. Продолжительность QTc более 450 мс у мужчин и более 460 мс у женщин принимали за удлинненный интервал.

Результаты. После ВДХТ с аутоТГСК чаще регистрировали увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у пациентов с исходно удлинненным зубцом Р на ЭКГ (> 110 мс) ($\chi^2 = 7,214$; отношение шансов (ОШ) 4,179; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,425–12,250; $p = 0,015$), увеличение индекса объема левого предсердия (ИОЛП) – у больных с исходно двугорбым зубцом Р ($\chi^2 = 11,169$; ОШ 19,231; 95% ДИ 2,064–179,212; $p = 0,004$). До ВДХТ с аутоТГСК изменение зубца Т в виде сглаженности выявили у 14 (19,7%) исследуемых. После лечения у 8 (11,3%) пациентов отметили новое изменение зубца Т, при этом чаще наблюдали новое повышение ТnТ (> 14 пг/мл) ($\chi^2 = 7,945$; $p = 0,025$), а также увеличение ИОЛП ($p = 0,018$) и ИММЛЖ ($p = 0,018$). До ВДХТ с аутоТГСК у 10 (14,1%) исследуемых выявили удлинение QTc, которое коррелировало с повышенным уровнем NT-proBNP (> 125 пг/мл) ($r = 0,247$; $p = 0,038$). При оценке продолжительности QTc после ВДХТ с аутоТГСК установили, что повышение уровня NT-proBNP на 1 пг/мл сопровождается увеличением продолжительности QTc на 0,003 мс ($p = 0,027$).

Заключение. У пациентов с ГЗО исходное изменение зубца Р служит фактором риска роста ИММЛЖ и ИОЛП после ВДХТ с аутоТГСК. Новое изменение зубца Т и удлинение QTc после ВДХТ с аутоТГСК связаны с признаками повреждения и дисфункции миокарда.

Ключевые слова: трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, аутоТГСК, гематологические злокачественные опухоли, ГЗО, кардиоваскулотоксичность, электрокардиограмма, ЭКГ, удлинение QTc, изменение зубца Р, нарушение сегмента ST–T, высокодозная химиотерапия, проспективное когортное исследование

Для цитирования: Потемкина НА, Глезер МГ, Чомахидзе ПШ, Зейналова ПА, Петрова ГД, Новикова АИ, Гасымов АН, Полтавская МГ. Изменения электрокардиограммы у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями до и после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Альманах клинической медицины. 2024;52(2):55–65. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-010.

Поступила 15.04.2024; доработана 06.05.2024; принята к публикации 18.05.2024; опубликована онлайн 03.06.2024.



Потемкина Надежда Александровна – аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины¹, врач-кардиолог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5296-9313>
✉ 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Российская Федерация. E-mail: na_potemkina@mail.ru

Глезер Мария Генриховна – д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1924>. E-mail: 287ast@mail.ru

Чомахидзе Петр Шалвович – д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, врач-кардиолог отделения

функциональной диагностики Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1485-6072>. E-mail: petr7747@mail.ru

Зейналова Первин Айдыновна – д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии¹, врач-гематолог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>. E-mail: zeynalova3@mail.ru

Петрова Галина Дмитриевна – канд. мед. наук, заведующая отделением гематологии и трансплантации костного мозга², врач-гематолог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4207-2822>. E-mail: galina_petrova@bk.ru

Новикова Алена Игоревна – ассистент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой

диагностики Института клинической медицины¹, врач-кардиолог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2972-1795>. E-mail: novikova_a_i@staff.sechenov.ru

Гасымов Артур Намигович – студент 6-го курса лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9528-9578>. E-mail: gasymov.artur@yandex.ru

Полтавская Мария Георгиевна – д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, врач-кардиолог кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4463-2897>. E-mail: m.poltavskaya@yandex.ru

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 23, Российская Федерация

Раннее выявление кардиотоксичности – важный подход, способный предотвратить осложнения противоопухолевого лечения. В разных странах, в том числе и в России, создают специальные медицинские общества, выпускают рекомендации по контролю кардиотоксичности и методам ее коррекции [1, 2]. Электрокардиография (ЭКГ) входит в число рекомендованных методов обследования пациентов со злокачественными новообразованиями. Однако данные об изменениях ЭКГ после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) малоизучены и в основном касаются либо применения лекарственных препаратов, используемых при проведении химиотерапии, которые удлиняют интервал QT, либо нарушения ритма сердца [3–5].

Цель исследования – изучить до и после высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутоТГСК изменения на ЭКГ и их связь с дисфункцией сердца у пациентов с гематологическими злокачественными образованиями (ГЗО).

Материал и методы

Перспективное наблюдательное нерандомизированное исследование выполняли на базе кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра Сеченовского Университета. Набор пациентов проводили в период с июля 2019 по декабрь 2022 года. В исследование включали пациентов с подтвержденными ГЗО, которым планировалась и в дальнейшем

была проведена ВДХТ с аутоТГСК. Все пациенты предварительно были отобраны гематологом из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В отделении трансплантации костного мозга этого же центра проводили ВДХТ с аутоТГСК. В зависимости от вида ГЗО и статуса минимальной остаточной болезни гематолог назначал поддерживающую терапию.

Исследование одобрено комитетом по этике Сеченовского Университета (протокол № 10–19 от 17.07.2019) и зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT05508087, номер 2409). Работу выполняли в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты, участвующие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте 18–65 лет с подтвержденными ГЗО, имеющие показания к ВДХТ с аутоТГСК. Критерии невключения: противопоказания к ВДХТ с аутоТГСК, по мнению гематолога; повторная ВДХТ с аутоТГСК; кандидаты на аллогенную ТГСК; фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 50%; подтвержденный амилоидоз сердца; нескорректированные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ); период менее 3 мес. после перенесенного острого сосудистого события или коронарного вмешательства; наличие психического заболевания, затрудняющего участие в исследовании; беременность. Критерии исключения: выполненная аллогенная ТГСК,



не выполненная ВДХТ с аутоТГСК, смерть до ВДХТ с аутоТГСК, а также отказ от продолжения участия в исследовании.

При первичном и повторном (после ВДХТ с аутоТГСК) кардиологическом обследовании проводили сбор анамнеза и жалоб, анализ медицинской документации, данных лабораторных и инструментальных исследований, физикальное исследование. Выполняли регистрацию ЭКГ, трансторакальную ЭхоКГ с тканевой доплерографией и оценкой глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS), исследование биомаркеров – тропонина Т (TnT) и N-концевого мозгового пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP). Развитие дисфункции сердца и ее степень определяли в соответствии с критериями европейских клинических рекомендаций по кардиоонкологии (2022) [1]. Верхний референтный предел для NT-proBNP составлял 125 пг/мл, для TnT – 14 пг/мл. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали двухмерным методом. Увеличенным считали ИММЛЖ более 94 г/м² для мужчин и более 90 г/м² для женщин. На значительную гипертрофию миокарда ЛЖ указывало значение ИММЛЖ более 130 г/м² для мужчин и более 112 г/м² для женщин. За увеличение индекса объема левого предсердия (ИОЛП) приняли его значение более 34 мл/м² как для мужчин, так и для женщин [6]. В 12 общепринятых отведениях регистрировали ЭКГ в покое на аппарате SHILLER CARDIOVIT AT-2plus CS-200 Office (SCHILLER AG, Швейцария). Оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС), источник ритма, длительность и морфологию зубца Р, интервала PQ, комплекса QRS, сегмента ST, зубца Т, изменения конечной части желудочкового комплекса, включающие отрицательный, слабоотрицательный, сглаженный или изоэлектричный зубец Т (далее – изменение зубца Т), а также наличие желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, блокады в системе пучка Гиса. Отклонением от нормы считали увеличение зубца Р более 110 мс, интервалов PQ более 210 мс и QRS более 110 мс [7]. Интервал QTc рассчитывали по формулам Базетта и Фридерика. За удлиненный QTc приняли показатель с продолжительностью более 450 мс у мужчин и более 460 мс у женщин [8].

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 26.0. Нормальность распределения для выборки более 50 человек определяли по методу Колмогорова – Смирнова, менее 50 человек – методом Шапиро – Уилка. Количественные данные представили в виде среднего арифметического

и стандартных отклонений для нормального распределения, медианы и верхнего и нижнего квартилей для ненормального распределения, а также в виде процентов от общего количества. Корреляционный анализ выполняли для выявления взаимосвязи признаков с использованием коэффициента Спирмена. Для определения статистической значимости различий между номинальными переменными использовали χ^2 и точный тест Фишера, между количественными переменными – U-критерий Манна – Уитни для несвязанных выборок и критерий Уилкоксона для связанных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выявления линейной зависимости одного количественного показателя от другого использовали парную линейную регрессию, модель принимали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование проведено у 71 пациента с подтвержденным ГЗО, среди них 32 (45,1%) было с множественной миеломой (ММ) и 39 (54,9%) – с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ). Возраст в среднем по общей группе составил $43,8 \pm 12,6$ года. Пациенты с ММ были старше, чем пациенты с ЛПЗ (53 ± 10 vs 36 ± 10 лет; $p < 0,001$), в анамнезе чаще имели артериальную гипертензию ($59,3$ vs $10,3\%$; $p < 0,001$), больший индекс массы тела ($28,3 \pm 4,3$ vs $25,7 \pm 3,8$ кг/м²; $p = 0,019$), чаще принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторы ($59,3$ vs $25,7\%$; $p = 0,004$). У больных с ЛПЗ длительность заболевания была больше, чем у пациентов с ММ ($2,9 \pm 3$ vs $1,7 \pm 1,6$ года; $p = 0,024$). Не выявлено различий между группами по следующим параметрам: соотношение мужчин и женщин; величина TnT, NT-proBNP и число больных, имевших исходные изменения этих биомаркеров. В группе ЛПЗ пациенты получили больше циклов полихимиотерапии, чем в группе ММ (12 ± 12 vs 5 ± 1 ; $p < 0,001$), значимо чаще получали полихимиотерапию антрациклинами ($87,2$ vs $6,25\%$; $p < 0,001$) и комбинированное лечение антрациклинами с циклофосфамидом ($66,6$ vs $3,1\%$; $p < 0,001$). Доза доксорубина при ЛПЗ в среднем была существенно больше, чем при ММ (220 [150; 300] vs 126 [108; 126] мг/м²; $p < 0,001$), доза циклофосфамида в группах не различалась и составила в среднем 7246 [4669; 9224] мг. Среди пациентов с ЛПЗ было больше больных, которым проводилась лучевая терапия на область грудной клетки ($38,5$ vs $6,25\%$; $p = 0,002$). Поддерживающую терапию после ВДХТ с аутоТГСК получили 42 (59,2%)

**Таблица 1.** Схемы высокодозной химиотерапии в группах пациентов с множественной миеломой и лимфопролиферативными заболеваниями

Схема ВДХТ	Группа пациентов, абс. (%)			p
	Общая (n = 71)	ММ (n = 32)	ЛПЗ (n = 39)	
Мелфалан	30 (40,54)	30 (93,8)	0	< 0,001
Мелфалан + митоксантрон	9 (12,16)	0	9 (23,1)	< 0,001
ВеЕАМ	7 (9,46)	0	7 (17,9)	< 0,001
СЕАМ	20 (27,03)	0	20 (51,3)	< 0,001
Мелфалан + бендамустин	1 (1,35)	1 (3,125)	0	0,451
Ломустин + тиотепа	1 (1,35)	0	1 (2,6)	1,000
NEAM	2 (2,7)	0	2 (5,1)	0,498
ВеЕАС	1 (1,35)	0	1 (2,6)	1,000

ВеЕАС – бендамустин, цитозар, этопозид, циклофосфан; ВеЕАМ – бендамустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; СЕАМ – ломустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; NEAM – митоксантрон, этопозид, цитарабин, мелфалан; ВДХТ – высокодозная химиотерапия; ЛПЗ – лимфолиферативные заболевания; ММ – множественная миелома; абс. (%) – абсолютное число пациентов и их доля от общего числа в группе; p – статистическая значимость различий между показателями в группах ММ и ЛПЗ

пациента. Между группами больных с ММ и ЛПЗ выявили значимое различие по частоте использования различных типов ВДХТ и поддерживающей терапии после ВДХТ с аутоТГСК (табл. 1, 2).

Как видно из данных таблицы 3, существенных различий в ЭКГ-параметрах между группами пациентов до проведения ВДХТ с аутоТГСК не было. Так, синусовый ритм с нормальной ЧСС регистрировали у всех обследованных, а желудочковую экстрасистолию – только у 3 (4,2%). Продолжительность зубца Р в среднем в общей группе была в пределах нормальных значений, однако широкий (более 110 мс) зубец Р выявлен у 21 (29,6%), а двугорбый – у 18 (25,4%) пациентов. Длительность интервала

PQ находилась в пределах нормальных значений. Ни у кого из исследуемых исходно не было атриовентрикулярных блокад. Продолжительность комплекса QRS в среднем не превышала нормальных значений, максимальная длительность составила 110 мс, минимальная – 60 мс. Исходное удлинение интервала QTc по Базетту отмечено у 10 (14,1%) пациентов. Максимальное значение QTc составило 480 мс. У 6 (8,5%) исследуемых выявлена блокада правой ножки пучка Гиса. Изменения зубца Т зарегистрированы у 14 (19,7%) пациентов, из них 9 (28,1%) было с диагнозом ММ.

В среднем в общей группе обследованных не зафиксировано существенных нарушений

Таблица 2. Схемы поддерживающей терапии после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в группах пациентов с множественной миеломой и лимфолиферативными заболеваниями

Поддерживающая терапия	Группа пациентов, абс. (%)			p
	Общая (n = 42)	ММ (n = 28)	ЛПЗ (n = 15)	
Леналидомид	27 (38)	27 (96,4)	0	< 0,001
Ниволумаб	2 (2,8)	0	2 (6,3)	0,498
Ритуксимаб	3 (4,2)	0	3 (9,4)	0,247
Брентуксимаб	7 (9,9)	0	7 (21,9)	0,012
Темозоломид	1 (1,4)	0	1 (3,1)	1,000
Ибрутимиб	1 (1,4)	0	1 (3,1)	1,000
Даратумумаб	1 (1,4)	1 (3,7)	0	1,000

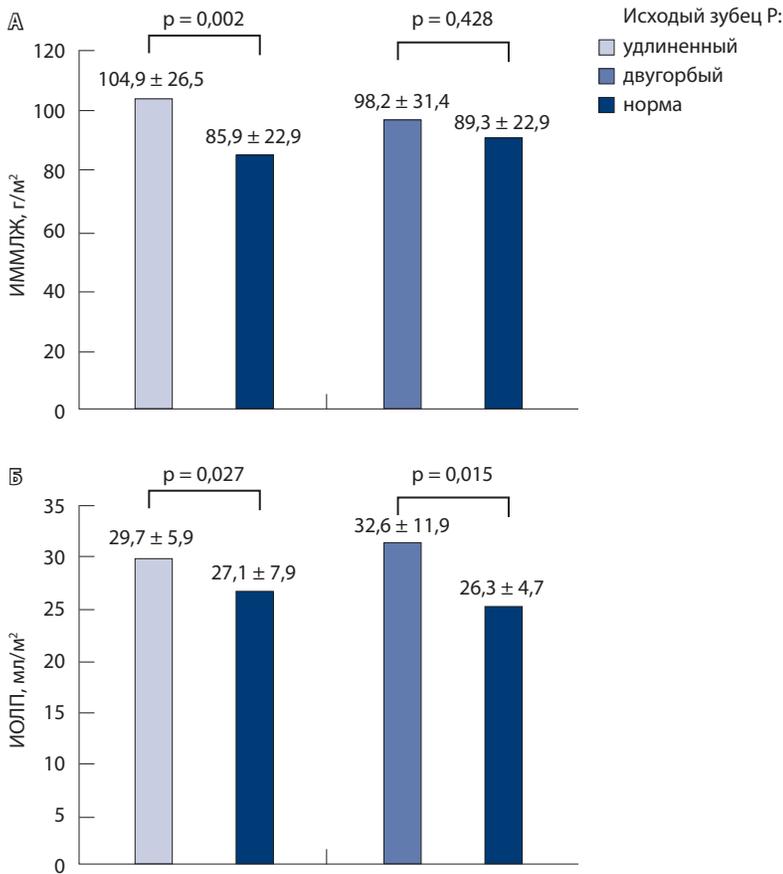
ЛПЗ – лимфолиферативные заболевания; ММ – множественная миелома; абс. (%) – абсолютное число пациентов и их доля от общего числа в группе; p – статистическая значимость различий между показателями в группах ММ и ЛПЗ



Таблица 3. Данные электрокардиографии и эхокардиографии до проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в группах пациентов с множественной миеломой и лимфопролиферативными заболеваниями

Показатель исследования	Группа			p
	Общая (n = 71)	ММ (n = 32)	ЛПЗ (n = 39)	
ЭКГ:				
ЧСС, уд/мин	77 ± 12	75 ± 10	78 ± 13	0,477
зубец Р, мс	103,1 ± 17,6	105,0 ± 13,9	101,5 ± 20,0	0,456
Р > 110 мс, абс. (%)	21 (29,6)	10 (31,3)	11 (28,2)	0,800
двугорбый Р, абс. (%)	18 (25,4)	11 (34,4)	7 (17,9)	0,170
РQ, мс	146 ± 32	144 ± 33	147 ± 32	0,934
QRS, мс	89,1 ± 8,6	89,1 ± 7,7	89,1 ± 9,3	0,803
QTc (по Базетту), мс	425 ± 30	429 ± 33	422 ± 27	0,611
удлиненный QTc (по Базетту), мс	10 (14,1)	5 (15,6)	5 (12,8)	0,746
QTc (по Фридериду), мс	407 ± 27	411 ± 31	405 ± 24	0,341
удлиненный QTc (по Фридериду), абс. (%)	1 (1,4)	1 (3,1)	0	0,443
блокада правой ножки пучка Гиса, абс. (%)	6 (8,5)	2 (6,3)	4 (10,3)	0,690
ЖЭС, абс. (%)	3 (4,2)	2 (6,3)	1 (2,6)	0,684
изменения Т, абс. (%)	14 (19,7)	9 (28,1)	5 (12,8)	0,130
комбинированный показатель: удлиненный QTc и (или) изменение Т, абс. (%)	21 (29,6)	12 (37,5)	9 (23,1)	0,188
ЭхоКГ:				
КДИ, мл/м ²	40 [35; 49]	42 [37; 49]	39 [35; 47]	0,165
КСИ, мл/м ²	16 [13; 19]	16 [13; 19]	16 [13; 19]	0,894
ФВЛЖ, %	60 [57; 64]	62 [59; 68]	60 [58; 65]	0,087
GLS, %	19 [18; 20]	18,2 [17; 20,8]	18,8 [18; 20,3]	0,791
ИММЛЖ, г/м ²	86 [69; 97]	92 [80; 101]	75 [65; 91]	0,002
VTI, см	20,0 [18; 22]	20,5 [18,0; 21,8]	19 [16,6; 21,6]	0,128
ИОЛП, мл/м ²	25 [21; 30]	29 [25; 34]	23 [20,5; 28]	0,112
Е, см/с	72 [61; 85]	67 [57; 85]	74 [63; 85]	0,298
А, см/с	70 [60; 84]	77 [65; 85]	68 [56; 82]	0,171
Е/А	1 [0,8; 1,3]	1 [0,7; 1,2]	1 [0,9; 1,5]	0,026
Е'med, см/с	9 [8; 11]	8 [7; 9]	11 [9; 13]	< 0,001
Е'lat, см/с	13 [11; 15]	12 [9,25; 13]	14 [12; 18]	< 0,001
Е/Е'med	8 [6; 9]	9 [8; 10]	7 [6; 8]	0,001
Е/Е', среднее	6,4 [5,6; 7,7]	7,6 [6,1; 8,5]	6,1 [5; 6,8]	0,002

А – пик, характеризующий активную фазу диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ); Е – пик, характеризующий пассивную фазу диастолического наполнения ЛЖ; Е'lat – скорость движения митрального кольца в начале диастолы, измеренная в боковом базальном сегменте; Е'med – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в начале диастолы, измеренная в перегородочном базальном сегменте; Е/Е' среднее – отношение пика Е к среднему арифметическому значению суммы Е'med и Е'lat; GLS – глобальная продольная деформация ЛЖ; VTI – интеграл линейной скорости кровотока; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; КДИ – конечный диастолический индекс; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; КСИ – конечный систолический индекс; ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания; ММ – множественная миелома; ФВЛЖ – фракция выброса ЛЖ (по Симпсону); ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография. Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и их доли от общего числа в группе (абс. (%)), среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± SD), медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [Q1; Q3]); p – статистическая значимость различий между показателями в группах ММ и ЛПЗ



Сравнительная характеристика показателей эхокардиографии, проведенной после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в зависимости от исходных изменений зубца P (удлинённый, двугорбый): ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка (А); ИОЛП – индекс объема левого предсердия (Б). Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± SD)

в структуре и функции сердца по данным ЭхоКГ-исследования. Однако у пациентов с ММ, по сравнению с пациентами с ЛПЗ, выявлены большие ИММЛЖ, меньшая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в начале диастолы, измеренная как в перегородочном базальном сегменте (E^{med}), так и в боковом базальном сегменте (E^{med}), и, соответственно, большие величины соотношений E/E^{med} и E/E^{lat}, где E – пик, характеризующий пассивную фазу диастолического наполнения ЛЖ (см. табл. 3).

Продолжительность зубца P статистически значимо коррелировала с наличием любого из классических факторов риска ССЗ (r = 0,281; p = 0,018): с мужским полом (r = 0,298; p = 0,012), возрастом (r = 0,366; p = 0,002), уровнем систолического

(r = 0,306; p = 0,010) и диастолического (r = 0,280; p = 0,019) артериального давления, а также с размерами сердца – конечным диастолическим размером (r = 0,325; p = 0,006), конечным диастолическим индексом (r = 0,315; p < 0,001), конечным систолическим индексом (r = 0,242; p = 0,044), ИММЛЖ (r = 0,345; p = 0,003), ИОЛП (r = 0,322; p = 0,008). Вместе с тем статистически значимой связи удлинения зубца P более 110 мс с вышеописанными показателями не установлено. Двугорбый зубец P чаще встречался у пациентов с повышенным ИММЛЖ ($\chi^2 = 4,828$; p = 0,038) и имел статистически значимую связь с увеличенным ИОЛП (r = 0,238; p = 0,049).

При оценке прогностической значимости исходных нарушений ЭКГ в отношении динамики показателей ЭхоКГ после ВДХТ с аутоТГСК установлено, что у пациентов с исходно удлинённым зубцом P (> 110 мс) чаще обнаруживалось увеличение ИММЛЖ (ОШ 4,179; 95% ДИ 1,425–12,250; p = 0,015). Исходно двугорбый зубец P предсказывал увеличение ИОЛП (ОШ 19,231; 95% ДИ 2,064–179,212; p = 0,004) после проведенной ВДХТ с аутоТГСК. На рисунке отражены показатели ИММЛЖ и ИОЛП после лечения в зависимости от исходного изменения зубца P, при этом связи других показателей ЭКГ с изменением ЭхоКГ не выявлено.

Мы не обнаружили связи исходно удлинённого QTc с типом ГЗО, демографическими показателями, наличием или отсутствием факторов риска ССЗ и кардиальной терапией, с предшествующей химио- или лучевой терапией и временем, прошедшим после нее. У пациентов с удлинённым QTc статистически значимо ниже оказалась ФВЛЖ, большие значения толщины стенок ЛЖ и ИММЛЖ, а также чаще отмечался повышенный уровень NT-proBNP (табл. 4). Связи изменений зубца T в исходном состоянии ни с одним из исследуемых ЭхоКГ-показателей не выявлено.

Комбинированный показатель ЭКГ-изменений (удлинённый интервал QTc и/или изменение зубца T) зарегистрирован у 21 (29,6%) пациента. Он слабо, но статистически значимо был ассоциирован с уровнем систолического и диастолического артериального давления (r = 0,297; p = 0,012), с наличием артериальной гипертензии (r = 0,276; p = 0,023) и с толщиной межжелудочковой перегородки (r = 0,262; p = 0,027). Комбинированный показатель ЭКГ-изменений (удлинённый интервал QTc и/или изменение зубца T) имел обратную связь со временем, прошедшим после окончания полихимиотерапии (r = -0,252; p = 0,036).

В отдаленном периоде после ВДХТ с аутоТГСК отмечено снижение ЧСС (от 77,0 ± 12,0 до 72,9 ±



Таблица 4. Сравнительная характеристика исходных показателей эхокардиографии и биомаркера NT-proBNP в зависимости от наличия исходного удлинения QTc на электрокардиограмме пациентов с гематологическими злокачественными опухолями

Показатель	Группа		p
	Удлиненный QTc (n = 10)	Нормальный QTc (n = 61)	
ЭхоКГ:			
ФВЛЖ, %	57,6 ± 3,9	62,1 ± 5,4	0,024
GLS, %	18,4 ± 2,2	18,9 ± 2,3	0,487
МЖП, см	1,030 ± 0,095	0,936 ± 0,14	0,026
ЗСЛЖ, см	1,020 ± 0,092	0,898 ± 0,11	0,002
ИММЛЖ	94,5 ± 12,2	81,9 ± 20,7	0,051
TnT, пг/мл	0,1 [0,05; 6,5]	5,0 [0,1; 7,9]	0,142
повышение TnT, абс. (%)	0	2 (3,3)	1,000
Биомаркер:			
NT-proBNP, пг/мл	112,5 [34,4; 178,0]	71,0 [27,3; 112,5]	0,178
повышение NT-proBNP, абс. (%)	5 (50)	12 (19,7)	0,039

GLS – глобальная продольная деформация левого желудочка (ЛЖ); NT-proBNP – натрийуретического гормона N-концевой пропептид; TnT – тропонин T; ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ (толщина); ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; МЖП – межпредсердная перегородка (толщина); ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка по Симпсону; ЭхоКГ – эхокардиография. Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и их доли от общего числа в группе (абс. (%)), среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [Q1; Q3]); p – статистическая значимость различий показателей в зависимости от наличия исходного удлинения QTc на ЭКГ

13,4 уд/мин; $p = 0,021$), увеличение продолжительности зубца P (от $103,1 \pm 17,6$ до $109,3 \pm 19,4$ мс; $p = 0,022$) и интервала PQ (от 146 ± 32 до $155,6 \pm 30,1$ мс; $p = 0,007$). Остальные ЭКГ-параметры существенно не отличались до и после ВДХТ с аутоТГСК: QRS – $89,1 \pm 8,6$ и $90,2 \pm 9,6$ мс ($p = 0,729$), QTc (по Базетту) – $425 \pm 30,0$ и $422,7 \pm 26,3$ мс ($p = 0,548$), QTc (по Фридрику) 407 ± 27 и 409 ± 20 мс ($p = 0,854$) соответственно.

После проведения ВДХТ с аутоТГСК в общей группе обследованных показатели ЭКГ в среднем значимо не изменились, но динамика на ЭКГ была разнонаправленной – у части пациентов исходно имевшиеся изменения исчезали: изменения зубца T регрессировали у 9 из 24, нормализовалась исходно удлиненная величина QTc у 8 из 10 больных. Но у части пациентов были зарегистрированы вновь возникшие изменения на ЭКГ: у 11 (14,9%) выявлена увеличенная продолжительность зубца P, у 3 (4,1%) – появление двугорбого зубца P, у 5 (7%) – удлинение QTc по Базетту, у 2 (2,8%) – вновь возникшая блокада правой ножки пучка Гиса, у 8 (11,3%) – новые изменения зубца T, соответственно, у 13 (18,3%) человек – комбинированный показатель.

Проведен анализ динамики показателей ЭхоКГ в зависимости от выявленных изменений на ЭКГ, в том числе вновь возникших. Так, вновь зарегистрированное изменение зубца T после ВДХТ

с аутоТГСК не было связано ни с одним из демографических и клинических факторов, но у этих больных чаще происходило и новое повышение уровня TnT ($\chi^2 = 7,945$; $p = 0,025$). У пациентов с вновь выявленными изменениями зубца T на ЭКГ отмечено статистически значимое увеличение среднего значения ИММЛЖ с $90,5$ до $102,8$ г/м² ($p = 0,018$) и среднего значения ИОЛП с $22,4$ до $26,9$ мл/м² ($p = 0,018$). Новое увеличение продолжительности зубца P чаще происходило у больных старше 50 лет ($p = 0,044$). Связи с биомаркерами и показателями ЭхоКГ не установлено.

У 5 (7,0%) пациентов с новым удлинением QTc средний его прирост составил $37,2 \pm 20,6$ мс. У 1 исследуемого прирост продолжительности QTc после ВДХТ с аутоТГСК составил 66 мс и достиг 471 мс. Наличие удлиненного QTc после ВДХТ с аутоТГСК было ассоциировано с повышенным уровнем NT-proBNP (> 125 пг/мл; $\chi^2 = 7,192$; $p = 0,021$).

Методом линейной регрессии выявлена связь продолжительности QTc с уровнем NT-proBNP, описываемая уравнением: $Y_{QTc} = 420,3 + 0,003 \times X_{NT-proBNP}$. При увеличении NT-proBNP на 1 пг/мл следует ожидать удлинения продолжительности QTc на 0,003 мс ($p = 0,027$). Ни один из демографических, клинических, инструментальных и лабораторных показателей, включая состав ВДХТ, не имел прогностического значения в отношении



удлинения QTc, за исключением поддерживающей терапии моноклональным антителом брентуксимабом, с которой имелась слабая, но статистически значимая корреляционная связь ($r = 0,276$; $p = 0,022$). При индивидуальном анализе выявлено, что у одного пациента с новым удлинением QTc имелись явные признаки дисфункции ЛЖ: значимое снижение ФВ на 18% и до 50% от исходного уровня, которое сопровождалось снижением GLS на 24,5% и до 14,8% от исходного уровня и соответствующим повышением NT-proBNP более 125 пг/мл, а также впервые возникшей блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса.

Обсуждение

Выявление предикторов кардиотоксичности и соответствующее предварительное обследование пациентов имеет важное значение в успешном лечении больных с ГЗО. Согласно рекомендациям по кардиоонкологии оценка ЭКГ показана всем исследуемым до ВДХТ с аутоТГСК, а также после нее [1]. Это обусловлено тем, что исходно выявляемые изменения могут влиять на течение заболевания в посттрансплантационном периоде и на прогноз, определять изменения характера терапии.

Наряду с известными факторами риска (пожилой возраст, сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания, электролитные нарушения, структурные изменения сердца) аутоТГСК и химиотерапевтические препараты могут увеличивать частоту развития аритмий у пациентов с ММ [9]. Более высокий уровень NT-proBNP и креатинина отмечается у больных с нарушениями ритма по сравнению с теми, у кого таких нарушений нет [10].

Параметры ЭКГ могут служить не только предикторами развития ССЗ после ТГСК, но и быть ассоциированы с прогнозом. Так, у пациентов с ММ интервал QTc и ЧСС независимо оказались связаны с общей смертностью [11].

Во время проведения ВДХТ с аутоТГСК пациенты подвергаются не только специфическому химиотерапевтическому вмешательству, но и нередко антигрибковой и антибактериальной терапии, которая часто вызывает удлинение QT [12]. В исследовании R.Moghnieh и соавт. частота развития удлинения QTc после ТГСК наблюдалась у 15 (22%) пациентов, 8 (53,3%) из которых подвергались аутоТГСК [13].

В нашем исследовании наиболее часто зафиксированы изменения зубца Т, удлинённый QTc по Базетту и, соответственно, изменения комбинированного показателя. Интерпретируя данные, мы рассчитывали QTc не только по Базетту, но и по формуле Фридерика – это преимущественный метод,

рекомендованный в случае онкологических заболеваний [14, 15]. По нашим данным, при коррекции QT по Фридерика существенно меньше пациентов имели удлинённый интервал QT. Это согласуется с результатами, полученными другими исследователями [16, 17]. В исследовании D.R. Richardson и соавт. средние QTc по формуле Базетта на 26,4 мс превышали показатель по Фридерика [17]. В нашей работе данное превышение составило 18,2 мс. В реальной клинической практике чаще используется показатель QTc (рассчитывается по формуле Базетта), поскольку большинство современных аппаратов ЭКГ автоматически делают расчет по этой формуле. Однако неточность измерения скорректированного интервала QT может приводить к необоснованному отказу от противораковой терапии [17]. Это особенно важно, поскольку у онкологических пациентов в последнее время набирает популярность дистанционный мониторинг ЭКГ, в том числе и с оценкой QTc, при помощи специализированных устройств и приложений для смартфона. Следует учитывать, что такой мониторинг позволяет вовремя заподозрить различные нарушения ритма и скорректировать схемы лечения [18], но он может завышать число пациентов с удлинённым интервалом QTc.

Другое значимое изменение на ЭКГ, выявленное в ходе проведенного нами исследования, – изменение зубца Т. Появление новых изменений зубца Т на ЭКГ после ВДХТ с аутоТГСК было ассоциировано с новым повышением TnT и более высокими ИОЛП и ИММЛЖ, что может отражать повреждение миокарда.

Следует обратить внимание на исходные изменения зубца Р (удлинение, раздвоение), которые обладали прогностической значимостью в отношении увеличения ИММЛЖ и ИОЛП после ВДХТ с аутоТГСК, понимая, что увеличение ИОЛП может быть предиктором развития нарушений сердечного ритма, в том числе фибрилляции предсердий. Вместе с тем у многих пациентов, исходно имевших ЭКГ-изменения, после проведения ВДХТ с аутоТГСК они регрессировали. Это может указывать на устранение неблагоприятного влияния именно опухолевого процесса. Аналогичные данные получены нами при анализе влияния ВДХТ с аутоТГСК на структурно-функциональное состояние сердца и сосудов [19].

Ограничения исследования

Ограничение данного исследования: регистрацию ЭКГ проводили в разные сроки после ВДХТ с аутоТГСК, а также не оценивали уровень электролитов в крови.



Заключение

Полученные нами результаты подтверждают необходимость проведения ЭКГ до ВДХТ с аутоТГСК, а также после нее. Перед планируемой ВДХТ с аутоТГСК у пациентов с ГЗО целесообразно оценивать продолжительность и конфигурацию зубца Р, так как его удлинение более 110 мс (или) раздвоение может служить фактором риска увеличения

ИММЛЖ и ИОЛП после ВДХТ с аутоТГСК. Найденные изменения зубца Т и удлинение QTc после ВДХТ с аутоТГСК связаны с признаками повреждения и дисфункции миокарда. Во избежание необоснованного отказа от противоопухолевой терапии в случаях удлиненного QTc, рассчитанного по Базетту, считаем целесообразным рекомендовать пересчет по формуле Фридерика.

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование проводилось в рамках диссертационной работы «Кардиоваскулярные методы исследования в оценке риска высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с гемобластомами» за счет средств, выделенных Сеченовским Университетом на утвержденные научно-исследовательские работы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Н.А. Потемкина, ответственный исполнитель исследования – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, статистический анализ, концепция и дизайн статьи, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта

текста статьи; М.Г. Глезер – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных, утверждение окончательной версии статьи для публикации; П.Ш. Чомахидзе – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, утверждение окончательной версии статьи для публикации; П.А. Зейналова – ресурсное обеспечение исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи; Г.Д. Петрова – ресурсное обеспечение исследования, утверждение окончательной версии статьи для публикации; А.И. Новикова – дизайн методологии; А.Н. Гасымов – поиск, анализ и обобщение данных литературы; М.Г. Полтавская, руководитель исследования – статистический анализ, концепция и дизайн статьи, написание и редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи для публикации. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, Cosyns B, Cutter DJ, de Azambuja E, de Boer RA, Dent PS, Farmakis D, Gevaert SA, Gorog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter TM, Szmit S, Tamaro J, Thavendiranathan P, Tocchetti CG, van der Meer P, van der Pal HJH; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- Васюк ЮА, Гендлин ГЕ, Емелина ЕИ, Шупенина ЕЮ, Баллузек МФ, Барнинова ИВ, Виценыя МВ, Давыдкин ИЛ, Дундуа ДП, Дупляков ДВ, Затеищиков ДА, Золотовская ИА, Конради АО, Лопатин ЮМ, Моисеева ОМ, Недогода СВ, Недошивин АО, Никитин ИГ, Полтавская МГ, Потиевская ВИ, Репин АН, Сумин АН, Зотова ГА, Тумян ГС, Шляхто ЕВ, Хатков ИЕ, Якушин СС, Беленков ЮН. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, Shupenina EYu, Ballyuzek MF, Barinova IV, Vitsenya MV, Davydkin IL, Dundua DP, Duplyakov DV, Zateishchikov DA, Zolotovskaya IA, Konradi AO, Lopatin YuM, Moiseeva OM, Nedogoda SV, Nedoshivin AO, Nikitin IG, Poltavskaya MG, Potievskaya VI, Repin AN, Sumin AN, Zotova LA, Tumyan GS, Shlyakhto EV, Khatkov IE, Yakushin SS, Belenkov YuN. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703.
- Емелина ЕИ, Гендлин ГЕ, Никитин ИГ. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечение кардиотоксичности, направления реабилитации. *Клиническая онкогематология*. 2021;14(2):239–61. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-239-261. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. Cardio-oncology and oncohematology: examination algorithms, prophylactic and treatment of cardiotoxicity, trends in rehabilitation. *Clinical oncohematology*. 2021;14(2):239–61. Russian. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-239-261.
- Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62–67. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415.
- Davydkin IL, Dundua DP, Duplyakov DV, Zateishchikov DA, Zolotovskaya IA, Konradi AO, Lopatin YuM, Moiseeva OM, Nedogoda SV, Nedoshivin AO, Nikitin IG, Poltavskaya MG, Potievskaya VI, Repin AN, Sumin AN, Zotova LA, Tumyan GS, Shlyakhto EV, Khatkov IE, Yakushin SS, Belenkov YuN. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703.
- Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62–67. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415.
- Armenian SH, Chow EJ. Cardiovascular disease in survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2014;120(4):469–479. doi: 10.1002/cncr.28444.
- Бобров АЛ. Клинические нормы. Эхокардиография. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 80 с. doi: 10.33029/9704-5893-8-KLI-2020-1-80. Bobrov AL. Clinical standards. Echocardiography. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 80 p. Russian. doi: 10.33029/9704-5893-8-KLI-2020-1-80.
- Дроздов ДВ, Макаров ЛМ, Баркан ВС, Газашвили ТМ, Ефимова ВП, Жук МЮ, Иртыга ОБ, Калинин ЛА, Ковалёв ИА, Комолятова ВН, Пармон ЕВ, Рогоза АН, Стручков ПВ, Татаринова АА, Терегулов ЮЭ, Трешкур ТВ, Шутов ДВ. Регистрция электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведениях взрослым и детям 2023. Методические рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5631. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5631. Drozdov DV, Makarov LM, Barkan VS, Gazashvili TM, Efimova VP, Zhuk MYu, Irtyuga OB, Kalinin LA, Kovalev IA, Komolyatova VN, Parmon EV, Rogozha AN, Struchkov PV, Tatarinova AA, Teregulov YuE, Treshkur TV, Shutov DV. Resting 12-lead



- electrocardiography for adults and children. 2023 Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(10):5631. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5631.
8. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, Thavendirathan P. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e007724. doi: 10.1161/JAHA.117.007724.
9. Singla A, Hogan WJ, Ansell SM, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Gastineau DA, Gertz MA, Hayman SR, Inwards DJ, Johnston PB, Lacy MQ, Litzow MR, Micallef IN, Porrata LF, Kumar SK. Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(8):1233–1237. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.05.019.
10. Li Y, Tang M, Zhong L, Wei S, Song J, Liu H, Sun C, Wang J. Incidence of arrhythmias and their prognostic value in patients with multiple myeloma. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:753918. doi: 10.3389/fcvm.2021.753918.
11. Wang J, An J, Tse G, He P, Liu H, Zhang A, Li G, Li Y, Sun C, Yan Y. Prognostic potential of electrocardiographic parameters in patients with multiple myeloma: a retrospective analysis of the multiple myeloma population. *Adv Ther.* 2020;37(6):2946–2955. doi: 10.1007/s12325-020-01343-9.
12. Azanza JR, Mensa J, Barberán J, Vázquez L, Pérez de Oteyza J, Kwon M, Yáñez L, Aguado JM, Curbillo Gracian A, Solano C, Ruiz Camps I, Fortún J, Salavert Lletí M, Gudíol C, Olave Rubio T, Solano C, García-Vidal C, Rovira Tarrats M, Suárez-Lledó Grande M, González-Sierra P, Dueñas Gutiérrez C. Recommendations on the use of azole antifungals in hematology-oncology patients. *Rev Esp Quimioter.* 2023;36(3):236–258. doi: 10.37201/req/013.2023.
13. Moghnieh R, Khalil A, Bizri N, Francis N, Imad S, Mezher M, Mrad Z, Ibrahim J, Zahran K, Farroukh F, Itani M, Assaad A, Sinno L, Abdallah D, Ibrahim A. QTc prolongation during levofloxacin and triazole combination chemoprophylaxis: prevalence and predisposing risk factors in a cohort of hematopoietic cell transplantation recipients. *J Oncol Pharm Pract.* 2023;29(3):534–542. doi: 10.1177/10781552221074016.
14. Fradley MG, Moslehi J. QT prolongation and oncology drug development. *Card Electro-*

Electrocardiogram abnormalities in patients with hematological malignancies before and after high dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

N.A. Potemkina¹ • M.G. Glezer¹ • P.S. Chomakhidze¹ • P.A. Zeynalova¹ • G.D. Petrova² • A.I. Novikova¹ • A.N. Gasymov¹ • M.G. Poltavskaya¹

Rationale: Electrocardiography (ECG) is an objective and widely available method for the diagnosis of cardiovascular disorders recommended for identification of abnormalities, including those in patients with malignancies. A few studies have been published on the assessment of changes in ECG over time in patients with hemoblastoses under high-dose chemotherapy (HDCT) with subsequent transplantation of autologous hematopoietic stem cells (autoHSCT).

Aim: To study ECG abnormalities before HDCT with autoHSCT and after treatment and their association with cardiac dysfunction in patients with hematological malignancies.

Materials and methods: This prospective cohort observational study included 71 patients with confirmed hemoblastoses. Before HDCT with autoHSCT and at the average of 20 weeks thereafter, a 12-lead standard ECG, echocardiography, and measurement of cardiac biomarkers (troponin T [TnT] and N-terminal pro-peptide of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were performed. We assessed P wave abnormalities, PQ duration, QRS,

ST segment, and T wave. The following cut-off values were considered abnormal: duration of P wave above 110 ms, of PQ interval above 210 ms, of QRS above 110 ms. The QTc intervals were calculated according to Bazett and Fridericia. QTc above 450 ms in men and above 460 in women was considered as prolonged.

Results: After HDCT with autoHSCT, increased left ventricular myocardial mass index (LVMMI) was more commonly found in the patients with prolonged P wave (> 110 ms) at baseline ($\chi^2 = 7.214$; odds ratio (OR) 4.179; 95% confidence interval [CI] 1.425–12.250; $p = 0.015$), and increased left atrial volume index (LAVI) was more common for those with initially two-humped P wave ($\chi^2 = 11.169$; OR 19.231; 95% CI 2.064–179.212; $p = 0.004$). Before HDCT with autoHSCT, flattened T wave was present in 14 (19.7%) of the study patients. After the treatment, 8 (11.3%) of the patients demonstrated a new T wave abnormalities, associated with more frequent new TnT increase (> 14 pg/mL) ($\chi^2 = 7.945$; $p = 0.025$), as well as with increased LAVI ($p = 0.018$) and LVMMI ($p = 0.018$). Before HDCT

with autoHSCT, 10 (14.1%) of the study patients had a prolonged QTc interval, which correlated to the increased NT-proBNP level (> 125 pg/mL) ($r = 0.247$; $p = 0.038$). The assessment of the QTc length after HDCT with autoHSCT showed, that the increase of NT-proBNP levels by 1 pg/mL was associated with an increase of the QTc duration by 0.003 mc ($p = 0.027$).

Conclusion: In patients with hematological malignancies, baseline P wave abnormalities are the risk factor for increased LVMMI and LAVI after HDCT with autoHSCT. New T wave abnormalities and QTc prolongation after HDCT with autoHSCT are associated with the signs of myocardial injury and dysfunction.

Key words: autologous hematopoietic stem cell transplantation, autoHSCT, hematological malignancies, cardiovascular toxicity, electrocardiogram, ECG, QTc prolongation, P wave abnormality, ST-T segment abnormality, high dose chemotherapy, prospective cohort study



- physiol Clin. 2015;7(2):341–355. doi: 10.1016/j.ccep.2015.03.013.
15. Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, Ector J, Willems R. Which QT correction formulae to use for qt monitoring? *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e003264. doi: 10.1161/JAHA.116.003264.
16. Chaverri-Fernández JM, Díaz-Madriz JP, Zavaleta-Monestel E, Cordero-García E, Falas-Mora A, Escalona-Rodríguez R. The risk of treatment-induced QT interval prolongation. *Farm Hosp.* 2022;46(3):116–120. doi: 10.7399/fh.11791.
17. Richardson DR., Parish PC, Tan X, Fabricio J, Andreini CL, Hicks CH, Jensen BC, Muluneh B, Zeidner JF. Association of QTc formula with the clinical management of patients with cancer. *JAMA Oncol.* 2022;8(11):1616–1623. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.4194.
18. Фашафша 33, Чомахидзе ПШ, Меситская ДФ, Новикова АИ, Потемкина НА, Суворов АЮ, Тюканова ЕС, Фатьянова АС, Агакина ЮС, Секачева МИ, Поддубская ЕВ, Копылов ФЮ. Дистанционный мониторинг интервала QT электрокардиограммы на фоне полихимиотерапии. *Кардиология.* 2023;63(5):12–18. doi: 10.18087/cardio.2023.5.n2261. Fashafsha ZZ, Chomakhidze PSh, Mesitskaya DF, Novikova AI, Potemkina NA, Suvorov AYU, Tyukanova ES, Fatyanova AS, Agakina YuS, Sekacheva MI, Poddubskaya EV, Kopylov PYu. Remote monitoring of the QT interval during polychemotherapy. *Kardiologija.* 2023;63(5):12–18. Russian. doi: 10.18087/cardio.2023.5.n2261.
19. Потемкина НА, Глезер МГ, Зейналова ПА, Чомахидзе ПШ, Новикова АИ, Петрова ГД, Полтавская МГ. Структурно-функциональное состояние артерий у пациентов с гемобластомами до и после высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Альманах клинической медицины.* 2023;51(5):259–269. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-034. Potemkina NA, Glezer MG, Zeynalova PA, Chomakhidze PS, Novikova AI, Petrova GD, Poltavskaya MG. Arterial structure and function in patients with hemoblastoses before and after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(5):259–269. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-034.

For citation: Potemkina NA, Glezer MG, Chomakhidze PS, Zeynalova PA, Petrova GD, Novikova AI, Gasymov AN, Poltavskaya MG. Electrocardiogram abnormalities in patients with hematological malignancies before and after high dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Almanac of Clinical Medicine.* 2024;52(2):55–65. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-010.

Received 15 April 2024; revised 06 May 2024; accepted 18 May 2024; published online 3 June 2024

Funding

The study was performed as a part of the thesis “Cardiovascular investigation methods in the assessment of the risk of high dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with hemoblastoses” supported by funds allocated by the Sechenov University for the approved research projects.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests related to publication of this manuscript.

Authors' contributions

N.A. Potemkina, Principal investigator, the study concept and design, data collection and management, analysis and interpretation of the results, statistical analysis, the paper concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; M.G. Glezer, the study concept and design, analysis and interpretation of the results, approval of the final version of the manuscript; P.S. Chomakhidze, the study concept and design, data collection and management, analysis and interpretation of the results, approval of the final version of the manuscript; P.A. Zeynalova and G.D. Petrova, provision of the study supplies, approval of the final version of the manuscript; A.I. Novikova, the methodology design; A.N. Gasymov, literature search, analysis and summarization; M.G. Poltavskaya, the study Director, statistical analysis, the paper concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the paper before submission, agreed to be responsible for all aspects of the study and ensure that they have properly considered and solved all issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Nadezhda A. Potemkina – Cardiologist, Postgraduate Student, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5296-9313>

✉ Ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119048, Russian Federation. E-mail: na_potemkina@mail.ru

Maria G. Glezer – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1924>. E-mail: 287ast@mail.ru

Petr S. Chomakhidze – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine; Cardiologist, Department of Functional Diagnostics, University Clinical Hospital No. 1, Clinical Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1485-6072>. E-mail: petr7747@mail.ru

Pervin A. Zeynalova – MD, PhD, Hematologist, Professor, Chair of Oncology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>. E-mail: zeynalova3@mail.ru

Galina D. Petrova – MD, PhD, Hematologist, Head of Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4207-2822>. E-mail: galina_petrova@bk.ru

Alena I. Novikova – Cardiologist, Assistant Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2972-1795>. E-mail: novikova_a_i@staff.sechenov.ru

Artur N. Gasymov – Student¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9528-9578>. E-mail: gasymov.artur@yandex.ru

Maria G. Poltavskaya – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine; Cardiologist, Department of Cardiology for Patients with Myocardial Infarction, University Clinical Hospital No. 1, Clinical Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4463-2897>. E-mail: m.poltavskaya@yandex.ru

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119048, Russian Federation

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe shosse 23, Moscow, 115522, Russian Federation