

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY

Современные аспекты ранней диагностики кардиотоксических осложнений лекарственной терапии в онкологии (обзор литературы)

Current Aspects in Early Diagnosis of Cardiotoxic Complications of Drug Therapy in Oncology: A Literature Review

Г.Р. Гиматдинова, О.Е. Данилова, И.Л. Давыдкин, Р.К. Хайретдинов, Л.А. Рогозина

GR Gimatdinova, OE Danilova, IL Davydkin, RK Khairtadinov, LA Rogozina

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Российская Федерация, 443099

Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara, Russian Federation, 443099

РЕФЕРАТ

Аналізу подвергнуты данные литературы, представленные в открытых достоверных медицинских источниках, о современных методах наиболее ранней диагностики кардиотоксических осложнений, в особенности в период их субклинических проявлений. Изучены возможности и трудности диагностики указанных осложнений с помощью предложенных методов на этапе субклинической дисфункции миокарда. Результаты анализа представлены в виде сравнительной таблицы с освещением положительных сторон и сложностей, возникающих в реальной клинической практике. Современные методы визуализации, отражающие состояние сердечной ткани и функциональные возможности миокарда, более точно характеризуют заданные параметры. Кроме того, они позволяют уловить минимальные изменения в сравнении со стандартной 3D-эхокардиографией с исследованием фракции выброса левого желудочка. Это служит основанием для внедрения в реальную клиническую практику более новых методов исследования кардиотоксичности.

Ключевые слова: кардиотоксичность, ПЭТ/КТ, ЭхоКГ, миокард, маркеры кардиотоксичности, сердечная недостаточность.

Получено: 5 августа 2021 г.

Принято в печать: 22 ноября 2021 г.

Для переписки: Гелия Рифкатовна Гиматдинова, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Российская Федерация, 443099; тел.: +7(919)809-68-56; e-mail: gimatdinova1995@icloud.com

Для цитирования: Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л. и др. Современные аспекты ранней диагностики кардиотоксических осложнений лекарственной терапии в онкологии (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2022;15(1):107–13.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-107-113

ABSTRACT

This analysis presents literature data, derived from open authoritative medical sources, dealing with current methods for earliest diagnosis of cardiotoxic complications, especially in the period of their subclinical manifestations. Opportunities and difficulties of diagnosing these complications are studied using the methods suggested, at the stage of subclinical myocardial dysfunction. The analysis results are presented in the form of a comparison chart covering positive aspects as well as the challenges occurring in real clinical practice. The current imaging methods showing the heart tissue condition and myocardial competence, characterize the relevant parameters more accurately. In addition to that, they enable to detect minimal changes as compared with standard 3D-echocardiography with the analysis of left ventricular ejection fraction. Therefore, many more new methods for studying cardiotoxicity should be implemented in real clinical practice.

Keywords: cardiotoxicity, PET/CT, EchoCG, myocardium, markers of cardiotoxicity, heart failure.

Received: August 5, 2021

Accepted: November 22, 2021

For correspondence: Geliya Rifkatovna Gimatdinova, 89 Chapaevskaya str., Samara, Russian Federation, 443099; Tel.: +7(919)809-68-56; e-mail: gimatdinova1995@icloud.com

For citation: Gimatdinova GR, Danilova OE, Davydkin IL, et al. Current Aspects in Early Diagnosis of Cardiotoxic Complications of Drug Therapy in Oncology: A Literature Review. Clinical oncohematology. 2022;15(1):107–13. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-107-113

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ряд противоопухолевых лекарственных средств, используемых для лечения пациентов в онкологии, включая онкогематологию, обладают высокой кардиотоксичностью. Спектр кардиотоксичных лекарственных агентов довольно широкий. Это антрациклины, трастузумаб, алкилирующие агенты, антиметаболиты, ингибиторы тирозинкиназ, ангиогенеза, иммунных контрольных точек, протеасом и др. При этом для одних препаратов характерны временные и дозозависимые проявления кардиотоксичности, для других, по всей вероятности, имеет значение период полувыведения, степень выраженности накопления препарата в организме, наличие сопутствующих заболеваний у пациента, степень декомпенсации общего соматического статуса и другие возможные факторы.

Число пациентов с опухолевыми заболеваниями в анамнезе имеет тенденцию к увеличению из года в год. Однако, несмотря на это, уже совершившееся в период активного противоопухолевого лекарственного лечения повреждение миокарда, вызвавшее его дисфункцию, остается одной из главных причин ухудшения качества жизни и смертности у данной категории пациентов в период безрецидивного течения злокачественного новообразования.

Повреждение кардиомиоцитов, вызванное противоопухолевыми препаратами, делает сердечную мышцу уязвимой ко многим агентам, увеличивая риск возникновения ишемического повреждения и вероятность развития поздних кардиомиопатий в более молодом возрасте [1]. Кардиотоксические проявления у онкологических пациентов способствовали объединению врачей разных специальностей, в т. ч. терапии, кардиологии, онкологии, гематологии, функциональной диагностики, радиологии и др., с целью сформировать определенный единый алгоритм ранней диагностики еще на этапе доклинических проявлений кардиотоксических осложнений.

Кардиотоксичность — один из основных и лидирующих побочных эффектов противоопухолевой лекарственной терапии, повышающих частоту возникновения неблагоприятных отсроченных клинических проявлений и, как следствие, летальности у изучаемой группы пациентов.

Под термином «кардиотоксичность» подразумеваются следующие проявления: симптомы сердечной недостаточности (СН); снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) от исходного уровня до менее 55 % при наличии симптомов СН; снижение ФВЛЖ ≥ 10 % или ФВЛЖ < 55 % без симптомов СН [2].

Вероятность развития кардиотоксичности предсказать сложно. Дисфункция миокарда может развиваться как на одном из этапов противоопухолевого лечения, так и после его окончания, а может и не развиваться вовсе. Токсический эффект препаратов, используемых в онкологической, в т. ч. онкогематологической, практике, можно разделить на два основных типа. Первый тип кардиотоксичности отражает непосредственную гибель кардиомиоцитов за счет уже наступившего некроза или путем апоптоза. Второй

тип кардиотоксичности характеризуется обратимой дисфункцией кардиомиоцитов [3].

Старт проявлений дисфункции миокарда индивидуален для каждого пациента, получающего кардиотоксичные агенты в качестве лечения опухолевого заболевания. В зависимости от времени появления признаков кардиотоксичности выделяют три типа: I тип — возникновение симптомов после однократного приема препарата или однократного курса противоопухолевого лечения, клинически проявляющихся в течение 2 нед. после окончания терапии; II тип — хроническая сердечная недостаточность (ХСН), развивающаяся в течение 1 года, с ранним началом; III тип — ХСН, развивающаяся в течение нескольких лет, т. е. позднее начало [4].

Следует отметить, что варианты проявления кардиотоксичности расширились. У пациентов из группы повышенного риска чаще стали диагностировать состояния, при которых значительно удлиняется интервал QT, увеличивается частота возникновения миокардитов и вторичных кардиомиопатий, часто сопровождающихся нарушениями ритма и проводимости, а также тромботическими осложнениями [5].

В настоящее время тесно связанным с кардиотоксичностью понятием признается эндотелиотоксичность. Кардиотоксичность и эндотелиотоксичность — это процессы, которые зачастую идут параллельно, взаимодействуя и отягощая друг друга [6]. Именно поэтому кардиотоксичность может не только проявляться по варианту развития ХСН на фоне вторичной кардиомиопатии, но и выражаться появлением артериальной гипертензии или других вариантов сердечно-сосудистой недостаточности, которых до терапии противоопухолевыми препаратами у пациента не было [7].

Известно несколько крупных исследований, посвященных изучению кардиотоксичности у онкологических, в т. ч. онкогематологических, пациентов. Одним из них является анализ баз данных Pubmed, Cochrane, EMBASE и Web of Science, а также отчета по элементам для систематического метаанализа PRISMA, проведенный М. Totzeck и соавт. в 2019 г. [8]. Метаанализ включал рандомизированные исследования, в которых анализировалась ФВЛЖ с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) после 6 мес. противоопухолевой лекарственной терапии. В анализ вошло 14 исследований, в которых прицельно изучались пациенты, получавшие антрациклиновые антибиотики. Помимо изменений функции миокарда ученые исследовали возможность кардиопротективной терапии. Как показали промежуточные результаты, оцененные спустя 6 мес. наблюдения, ФВЛЖ умеренно или значительно снижалась в контрольной группе исследования без сопроводительной кардиопротективной терапии, тем самым свидетельствуя о субклинической дисфункции миокарда.

Аналогичные исследования по изучению кардиотоксичности и кардиопротекторных препаратов проведены Х. Li и соавт. в 2021 г. Работа выполнялась с использованием модели случайных эффектов для проведения попарного метаанализа. В результате исследования в группе пациентов, не получавших кар-

диопротективной терапии, выявлена значительная дисфункция миокарда [9].

Другой значимый метаанализ проведен в 2019 г. Е.К. Oikonomou и соавт. [10], которые также обследовали пациентов, получавших полихимиотерапию, с прицельным изучением изменений, происходящих в сердечной мышце, акцентируя внимание на оценке функции левого желудочка с помощью трехмерной (3D) ЭхоКГ. Анализ включал 21 исследование с участием 1782 пациентов целевой группы. Частота развития субклинической дисфункции миокарда у онкологических пациентов варьировала от 9,3 до 43,8 % в течение периода наблюдения 4,2–23 мес. (общая частота 21 %), что увеличивает ценность анализа функции миокарда левого желудочка и изучение его оптимальных пороговых значений в крупных проспективных многоцентровых исследованиях [10].

Основой для указанных выше работ послужило исследование, выполненное еще в 2015 г., в котором проводился мониторинг 2625 больных, получавших терапию, в состав которой входили антрациклины. Тщательный динамический анализ ФВЛЖ во время и после применения противоопухолевой терапии выявил 98 % случаев кардиотоксичности в течение 12 мес. наблюдения у исследуемых пациентов [11].

В настоящее время с учетом анализа представленных данных крайне важно выявить и предотвратить на раннем этапе неблагоприятные кардиологические токсические проявления у пациентов, получающих кардиотоксичные противоопухолевые препараты.

В реальной клинической практике для диагностики сердечно-сосудистых осложнений, в т. ч. анализа кардиотоксичности, как правило, используют оценку ФВЛЖ, что обусловлено доступностью метода и опытом нескольких поколений врачей [12].

Учитывая актуальность исследуемой темы, ученые разных стран выявили и предложили внедрить для использования в качестве рутинного множество других скрининговых методов раннего выявления кардиотоксичности. Однако решение вопроса об использовании одного или нескольких методов зачастую зависит от дополнительных факторов, таких как технические и профессиональные ресурсы лечебного учреждения, финансовые затраты и их оправданность, предпочтения пациента, индивидуальные ограничения. Остается нераскрытым вопрос о выявлении оптимального биомаркера кардиотоксичности и способа его определения. По своим основным характеристикам метод должен отвечать следующим требованиям: быть безопасным для пациента, иметь достаточную чувствительность и специфичность, давать определенное представление о патофизиологии возникновения кардиотоксичности и позволять выявлять признаки дисфункции миокарда до того, как они станут клинически очевидными [13].

Учитывая наличие большого количества современных способов диагностики кардиотоксичности, в т. ч. улучшенных визуализирующих методов, изучение только ФВЛЖ недостаточно в плане максимально раннего выявления неблагоприятных исходов. Как правило, сердечная недостаточность устанавливается уже после констатации клинических проявлений,

а существующие рутинные, часто используемые в реальной клинической практике методы ее выявления не всегда демонстрируют достаточный уровень достоверности. Увеличение арсенала препаратов для лечения онкогематологических заболеваний, к сожалению, сопровождается повышением вероятности нежелательных последствий, в т. ч. кардиологических.

В настоящем обзоре представлены данные из открытых достоверных медицинских литературных источников, в которых описываются современные методы максимально ранней и своевременной диагностики кардиотоксичности еще до появления клинических симптомов у пациентов, получающих противоопухолевое лекарственное лечение по поводу онкогематологических заболеваний.

МЕТОДЫ РАБОТЫ С ЛИТЕРАТУРНЫМИ ИСТОЧНИКАМИ

Данные литературы изучались по поисковому запросу «современные методы ранней диагностики кардиотоксичности».

Представленный обзор составлен на основании: 1) достоверности медицинского источника; 2) прицельного изучения данных, опубликованных в период с января 2019 г. по май 2021 г.; 3) изучения исследований, содержащих метаанализ с когортным контролем, случай-контролем или вложенным дизайн-случай-контролем; 4) исследований, содержащих систематический обзор; 5) изучения кардиотоксичности и эндотелиотоксичности у пациентов с опухолевыми, в т. ч. онкогематологическими, заболеваниями, получающих противоопухолевую лекарственную терапию с вероятностью развития субклинической дисфункции миокарда, а также методов наиболее раннего ее выявления; 6) анализа оценки рисков, обсуждаемых в публикациях (таких, как относительный риск, отношение шансов или отношение рисков), которые могут быть преобразованы в относительные риски с 95%-ми доверительными интервалами.

К настоящему времени несколько методов по раннему выявлению кардиотоксичности вызывают максимальный интерес и множество дискуссий среди ученых разных специальностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПУБЛИКОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ АНАЛИЗ

Одним из самых первых предложенных учеными методов диагностики кардиотоксичности стало исследование сердечных тропонинов у целевой группы пациентов. К настоящему времени данный способ является наиболее изученным, считается одним из популярных биомаркеров повреждения миокарда и, безусловно, широко применяется в реальной клинической практике. Сердечные тропонины в целом характеризуют ишемию или некроз миокарда, но не отражают этиологию их возникновения [14]. В то же время мы не обладаем достоверной информацией об идеальном временном промежутке для обнаружения данных биомаркеров кардиотоксичности, о точных интервалах динамического

мониторинга, необходимости проведения повторной оценки показателей, соответствии состояния сердечной мышцы и прогнозе в отношении сердечной недостаточности у конкретного пациента [15]. К тому же высвобождение тропонина вследствие кардиотоксичности противоопухолевых препаратов может быть минимальным или не повышаться вовсе [16].

Аналогичные противоречивые результаты получены при оценке состояния миокарда путем изучения натрийуретического мозгового пептида (BNP) и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [17]. В недавнем исследовании, проведенном в группе с включением 100 пациентов, которые получали кардиотоксичные агенты при лечении опухолевого заболевания, колебания уровня тропонина и BNP не были значительными, в то время как отмечалось значительное снижение ФВЛЖ с $67,75 \pm 5,53$ до $64,7 \pm 5,6$ % и с $64,5 \pm 3,83$ до $61,85$, что отражало субклинические изменения в миокарде [18]. Данная работа подтверждает сомнения относительно возможности использования указанных биомаркеров в качестве предикторов развития кардиотоксичности.

Изучение ФВЛЖ с целью диагностики субклинической дисфункции миокарда в результате кардиотоксичности противоопухолевых агентов весьма популярно и является наиболее используемым методом диагностики изменений миокарда в ходе лечения онкогематологических пациентов. 3D-ЭхоКГ признана более усовершенствованным методом визуализации, чем рутинное использование 2D-модели, которая отражает наименьшую вариабельность измерений в динамике. Широкое применение оценки ФВЛЖ объясняется рядом факторов: простотой расчетов анализируемых показателей, разумными профессиональными и техническими ресурсами метода, безопасностью и доступностью применения. Однако оценка ФВЛЖ не всегда позволяет обнаружить небольшие изменения функциональной способности миокарда, как это часто бывает у женщин, а региональные различия сократимости представляются усредненными, что ставит под сомнение абсолютную достоверность данного метода исследования [19].

«Золотым стандартом» диагностики кардиотоксичности, связанной в т. ч. с широко используемыми противоопухолевыми препаратами, является МРТ сердца, которая предоставляет достаточную визуализацию для отслеживания малейших изменений в органе в динамике [20]. В своей работе С. Galan-Arriola и соавт. при исследовании кардиотоксичности после применения доксорубина на модели животных зафиксировали характерные ранние проявления кардиотоксичности в виде выявляемого отека миокарда без расширения внеклеточного пространства, а также увеличение времени релаксации T_2 , что предшествовало прогнозируемому снижению ФВЛЖ [21]. МРТ сердца практически безопасна для пациента, не требует специализированной подготовки перед выполнением исследования, имеет ограниченные противопоказания и высокую точность. Программа компьютерного моделирования помогает создать 3D-модель органа в реальном времени для оценки динамических изменений в сердце по отношению к предыдущему курсу кардиотоксичных агентов, установить при наличии точную локализацию патологии.

В недавнем исследовании с участием 20 пациентов сравнивались параметры 3D-ЭхоКГ и МРТ. Согласно анализу, существует небольшое расхождение между результатами измерений, полученными двумя указанными методами. Они легли в основу обоснования более частого использования 3D-ЭхоКГ для оценки сердечной функции и предполагаемых изменений в миокарде по сравнению с МРТ [22].

В последние годы проанализированы микроРНК, регулирующие экспрессию генов, относительно их значения в прогнозе кардиотоксичности. Показано, что уровни miR-200, miR-34, miR-29, miR-30, miR-21, miR-1, miR-133, miR-208a/b, miR-499, miR-221/222 и miR-320a коррелируют с изменениями ФВЛЖ, в связи с чем были выдвинуты предположения об их роли в раннем выявлении кардиотоксического действия лекарственных средств [23]. В одном недавнем исследовании генетических причин «аритмического фенотипа» у 170 пациентов сообщалось, что у 86,7 % из них присутствовали изменения нуклеотидной последовательности. Обнаружены мутации в генах саркомерных белков (26,9 %), белков ионных каналов (23,1 %), в генах, кодирующих структурные белки (11,5 %). У большого числа исследуемых пациентов выявлено сочетание нескольких мутаций [24]. Вопрос о новых маркерах кардиотоксичности остается открытым для дискуссии ученых многих смежных специальностей.

Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) в реальной клинической практике применяется гораздо реже, поскольку имеет ряд ограничений, а инвазивность метода часто вызывает незапланированные осложнения. Необходимость для лечебного учреждения иметь в арсенале соответствующий инструментарий, высококвалифицированных специалистов для проведения ЭМБ, патологоанатомов, адекватно интерпретирующих гистологический материал, также ставит применение метода под сомнение. Неспособность выполнить биопсию диагностически значимого участка миокарда может привести к ложному результату [25]. Нерешенным остается вопрос применения данного метода диагностики кардиотоксичности у пациентов с субклиническим течением заболевания, когда риски осложнений несопоставимы с диагностической ценностью метода [26].

Актуален вопрос изучения состояния миокарда с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), которая помогает специалистам разных областей лучше понять структурные, патологические и метаболические изменения миокарда. Ранняя идентификация дисфункции миокарда, изменения его микроструктур, оценка ишемии у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, которая потенциально может вызывать спазм сосудов или ускоренный атеросклероз, отражают главный интерес в изучении данного метода [27].

Совмещенная ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) позволяет оценивать миокард с дополнительным предоставлением метаболической информации о воспалительных явлениях в тканях в виде повышенного поглощения ФДГ миокардом [28]. Сигналы, обнаруженные ПЭТ, представляют поглощение и использование глюкозы клетками. КТ совмещается с ПЭТ, чтобы определить анатомическое расположение изучаемых структур [29].

Таблица 1. Сравнительная характеристика методов раннего выявления кардиотоксичности при опухолевых заболеваниях

Критерий	Метод						
	Тропониновый тест	BNP, NT-proBNP	ЗД-ЭхоКГ	MPT	ПЭТ/КТ	Эндомиокардиальная биопсия	Генетические мутации
Оценка объема миокарда	–	–	+	++	+++	–	–
Диагностика воспаления ткани	+	+/-	+/-	+++	+++	++	++
Оценка клапанного аппарата	–	–	+	++	+++	–	–
Диагностика заболеваний перикарда	–	–	+	+++	+++	+/-	+/-
Оценка состояния сосудов	–	+	+	++	+++	–	+/-
Специфичность	Высокая	Низкая	НД	НД	НД	НД	НД
Чувствительность	Высокая	Высокая	НД	НД	НД	НД	НД
Технические ресурсы	+	+	++	+++	+++	++	++
Профессиональные ресурсы	+	+	++	+++	+++	++	+++
Финансовые затраты	+	+	++	+++	+++	+	++
Безопасность	+	+	+	+/-	–	–	+
Степень ионизирующего излучения	–	–	+/-	+/-	+	–	–

Оценка результатов

Оценка миокарда, воспаления, клапанного аппарата, перикарда, сосудов: «+++» — высокая достоверность; «++» — промежуточная достоверность; «+» — умеренная достоверность; «–» — неточный метод в отношении показателя; «+/-» — сомнительные данные в отношении показателя. Технические ресурсы: «+++» — высокие технические требования; «++» — существенные технические требования; «+» — умеренные технические требования. Профессиональные ресурсы: «+++» — высокие профессиональные требования; «++» — существенные профессиональные требования; «+» — умеренные профессиональные требования. Финансовые затраты: «+++» — высокая стоимость; «++» — существенная стоимость; «+» — умеренная стоимость. Безопасность: «+» — метод безопасный; «–» — метод небезопасный; «+/-» — сомнительные данные в отношении безопасности. Степень ионизирующего излучения: «+» — умеренное; «–» — отсутствует; «+/-» — нет достоверных данных об излучении.

BNP — мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; MPT — магнитно-резонансная томография; НД — нет данных; ПЭТ/КТ — совмещенная позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография; ЭхоКГ — эхокардиография.

ФДГ-ПЭТ/КТ в основном используется для визуализации онкологических процессов, поскольку большинство злокачественных опухолевых клеток характеризуется повышенным поглощением глюкозы. Данный метод опирается на особенности метаболизма глюкозы в миокарде, также вполне может использоваться для визуализации инфекции, воспаления, ишемии, начальной стадии ремоделирования сосудов сердца [30]. ПЭТ/КТ-визуализация с ^{18}F -ФДГ у онкологических пациентов с целью качественной дифференцировки патологического поглощения ^{18}F -ФДГ от нормального фонового выполняется минимум в течение 4 ч натощак для получения изображений в условиях метаболизма жирных кислот [31]. Интерпретация и анализ изменения структур миокарда согласно захвату кардиомиоцитами радиофармпрепарата — особо сложные задачи, учитывая наблюдаемые широкие нормальные вариации метаболической активности ^{18}F -ФДГ [32]. Применение ПЭТ/КТ в кардиологической практике достаточно ново и имеет ряд ограничений, несмотря на возможность во время одного исследования оценить функциональные (нарушения перфузии или метаболизма) и структурные изменения в определенных органах и тканях. Для проведения данного исследования существуют достаточно высокие требования к квалификации специалистов и подготовки пациента в условиях реальной клинической практики.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

В настоящем обзоре мы осветили вопрос о современных методах наиболее раннего выявления

кардиотоксичности у пациентов, получающих противоопухолевое лекарственное лечение. Доступность и трудности, связанные с методами раннего выявления кардиотоксичности на этапе субклинической дисфункции миокарда, отражены в табл. 1.

Предлагаемые к рассмотрению методы сравнивались по следующим параметрам: возможность оценить объем миокарда, диагностировать воспаление сердечной ткани, охарактеризовать состояние клапанного аппарата, подтвердить или опровергнуть наличие заболеваний перикарда, проанализировать состояние сосудов. Кроме того, критериями обоснования применения предложенных методов послужили показатели специфичности и чувствительности, а также требуемый уровень технических и профессиональных ресурсов, финансовых затрат. Особо изучалась безопасность представленных методов для пациента, включая анализ радиоактивных и ионизирующих проявлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кардиотоксические осложнения у онкологических больных, получающих лекарственное противоопухолевое лечение, значительно отягощают соматический статус каждого пациента и ухудшают качество его жизни. Ранняя диагностика и профилактика нежелательных явлений противоопухолевых лекарственных средств «облегчают» течение основного заболевания, укорачивают реабилитационный период и улучшают качество жизни самого пациента. Современные методы визуализации миокарда и оценки его

функциональных возможностей предлагают более точные варианты диагностики, чем стандартная 3D-эхокардиография с исследованием ФВЛЖ. Современные способы визуализации состояния сердечной мышцы демонстрируют некоторые преимущества перед стандартными: возможности глубокой оценки объема ткани, клапанного аппарата, перфузионной способности миокарда. Зачастую клинические проявления сердечной дисфункции существенно запаздывают по отношению к уже развившимся изменениям в миокарде. Потребность в поиске и обнаружении новых биомаркеров кардиотоксичности как никогда высока, что предполагает расширение применения новых технологий и совершенствование знаний по интерпретации минимальных кардиологических изменений.

Совершенно очевидно, что только комплексный мультидисциплинарный подход к ранней диагностике кардиотоксических осложнений у пациентов с опухолевыми заболеваниями, включая онкогематологические, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, позволит улучшить результаты лечения и качество жизни этой категории больных.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Г.Р. Гиматдинова, О.Е. Данилова, Р.К. Хайретдинов, Л.А. Рогозина.

Обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания: И.Л. Давыдкин, О.Е. Данилова.

Сбор и обработка данных: Г.Р. Гиматдинова.

Анализ и интерпретация данных: Г.Р. Гиматдинова, О.Е. Данилова.

Подготовка рукописи: Г.Р. Гиматдинова, О.Е. Данилова.

Окончательное одобрение рукописи: И.Л. Давыдкин.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bhagat A, Kleiner ES. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1257:181–92. doi: 10.1007/978-3-030-43032-0_15.
2. Ganatra S, Nohria A, Shah S, et al. Upfront dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults with preexisting cardiomyopathy and cancer: a consecutive case series. *Cardiooncology.* 2019;5(1):1–12. doi: 10.1186/s40959-019-0036-7.
3. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(8):474–502. doi: 10.1038/s41569-020-0348-1.
4. Asnani A. Cardiotoxicity of Immunotherapy: Incidence, Diagnosis, and Management. *J Curr Oncol Rep.* 2018;20(6):44. doi: 10.1007/s11912-018-0690-1.

5. Graffagnino J, Kondapalli L, Arora G, et al. Strategies to Prevent Cardiotoxicity. *J Curr Treat Options Oncol.* 2020;21(4):32. doi: 10.1007/s11864-020-0722-6.
6. Давыдкин И.Л., Наумова К.В., Осадчук А.М. и др. Кардиоваскулярная токсичность ингибиторов тирозинкиназы у пациентов с хроническим миелодисплазией. *Клиническая онкогематология.* 2018;11(4):378–87. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-378-387.
[Davydkin IL, Naumova KV, Osadchuk AM, et al. Cardiovascular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology.* 2018;11(4):378–87. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-378-387. (In Russ)]
7. ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России. Протокол клинической апробации «Метод раннего выявления кардиотоксичности у больных с индолентными неходжкинскими лимфомами» от 04.2021 г. (электронный документ). Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/517/original/2021-1-3_%D0%A1%D0%B0%D0%BC%D0%B0%D1%80%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D0%93%D0%9C%D0%A3.pdf?1618911910. Ссылка активна на 15.09.2021.
8. Totzeck M, Mincu RI, Heusch G, Rassaf T. Heart failure from cancer therapy: can we prevent it? *ESC Heart Fail.* 2019;6(4):856–62. doi: 10.1002/ehf2.12493.
9. Li X, Li Y, Zhang T, et al. Role of cardioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2020;151:104577. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104577.
10. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktis PN, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *JAMA Cardiol.* 2019;4(10):1007–18. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2952.
11. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
12. Кузьмина Т.П., Давыдкин И.Л., Терешина О.В. и др. Кардиотоксичность и методы ее диагностики у пациентов гематологического профиля (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019;39(1):34–42. doi: 10.15372/SSMJ20190105.
[Kuzmina TP, Davydkin IL, Tereshina OV, et al. Cardiotoxicity and methods of its diagnosis in hematology patients (review). *Siberian scientific medical journal.* 2019;39(1):34–42. doi: 10.15372/SSMJ20190105. (In Russ)]
13. Awadalla M, Hassan Z, Alvi R, Neilan T. Advanced imaging modalities to detect cardiotoxicity. *J Curr Probl Cancer.* 2018;42(4):386–96. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2018.05.005.
14. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109(22):2749–54. doi: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC.
15. Berliner D, Beutel G, Bauersachs J. Echocardiography and biomarkers for the diagnosis of cardiotoxicity. *HERZ.* 2020;45(7):637–44. doi: 10.1007/s00059-020-04957-5.
16. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:26. doi: 10.3389/fcvm.2020.00026.
17. Caspi O, Aronson D. Surviving Cancer without a Broken Heart. *Rambam Maimonides Med J.* 2019;10(2):e0012. doi: 10.5041/RMMJ.10366.
18. Bouhlel I, Chabchoub I, Hajri E, et al. Early screening of cardiotoxicity of chemotherapy by echocardiography and myocardial biomarkers. *Tunis Med.* 2020;98(12):1017–23.
19. Dessalvi CC, Pepe A, Penna C, et al. Sex differences in anthracycline-induced cardiotoxicity: the benefits of estrogens. *Heart Fail Rev.* 2019;24(6):915–25. doi: 10.1007/s10741-019-09820-2.
20. Seraphim A, Westwood M, Bhuvana AN, et al. Advanced imaging modalities to monitor for cardiotoxicity. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(9):73. doi: 10.1007/s11864-019-0672-z.
21. Galan-Arriola C, Lobo M, Vilchez-Tschischke JP, et al. Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(7):779–91. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.046.
22. Benameur N, Arous Y, Ben Abdallah N, Kraiem T. Comparison Between 3D Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CMRI) in the Measurement of Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction. *Curr Med Imaging Rev.* 2019;15(7):654–60. doi: 10.2174/1573405614666180815115756.
23. Pellegrini L, Sileno S, D'Agostino M, et al. MicroRNAs in cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Cancers.* 2020;12(3):704. doi: 10.3390/cancers12030704.
24. Комиссарова С.М., Чакова Н.Н., Ринейская Н.М. и др. Генетические причины аритмического фенотипа некомпактной кардиомиопатии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2021;2:62–9. doi: 10.38109/2225-1685-2021-2-62-69.
[Komissarova SM, Chaikova NN, Rineyskaya NM, et al. Arrhythmic phenotype of non-compact cardiomyopathy. *Eurasian heart journal.* 2021;2:62–9. doi: 10.38109/2225-1685-2021-2-62-69. (In Russ)]
25. Upshaw JN. The Role of Biomarkers to Evaluate Cardiotoxicity. *Curr Treat Options Oncol.* 2020;21(10):79. doi: 10.1007/s11864-020-00777-1.

26. Gramatyka M, Sokol M. Radiation metabolomics in the quest of cardiotoxicity biomarkers: the review. *Int J Radiat Biol.* 2020;96(3):349–59. doi: 10.1080/09553002.2020.1704299.

27. Plana J, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C, Lancellotti P. Multi-Modality Imaging in the Assessment of Cardiovascular Toxicity in the Cancer Patient. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(8):1173–86. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.003.

28. Kim J, Feller ED, Chen W, et al. FDG PET/CT for early detection and localization of left ventricular assist device infection: impact on patient management and outcome. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(4):722–9. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.01.024.

29. Chen W, Jeudy J. Assessment of Myocarditis: Cardiac MR, PET/CT, or PET/MR? *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(8):76. doi: 10.1007/s11886-019-1158-0.

30. Tam M, Patel V, Weinberg R, et al. Diagnostic Accuracy of FDG PET/CT in Suspected LVAD Infections: A Case Series, Systematic Review, and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(5):1191–202. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.04.024.

31. Cuellar SLB, Palacio D, Benveniste M, et al. Pitfalls and Misinterpretations of Cardiac Findings on PET/CT Imaging: A Careful Look at the Heart in Oncology Patients. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2019;48(2):172–83. doi: 10.1067/j.cpradiol.2018.02.002.

32. Valenta I, Pacher P, Dilsizian V, Schindler T. Novel Myocardial PET/CT Receptor Imaging and Potential Therapeutic Targets. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(7):55. doi: 10.1007/s11886-019-1148-2.

