УДК 615.28(277.3)+616.127-008.1-006+616.12-073.43

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ КАРДИОТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ

© Татьяна Викторовна Найден, Светлана Юрьевна Бартош-Зеленая, Надежда Николаевна Ковалева

Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Татьяна Викторовна Найден — ассистент кафедры функциональной диагностики.
E-mail: tatianan1986@mail.ru

РЕЗЮМЕ. Настоящий обзор содержит современные представления о механизмах развития, проявлениях и способах своевременного выявления кардиотоксического эффекта химиопрепаратов, используемых, в первую очередь, в онкологии. Рассмотрены основные группы химиопрепаратов, оказывающих кардиотоксический эффект и основные «мишени» их воздействия на сердце. Приведены принципы раннего выявления кардиотоксичности с помощью эхокардиографии, представлен рекомендованный современный алгоритм исследования, ключевые параметры эхокардиографии, подлежащие обязательной оценке, а также дополнительные эхокардиографические маркеры, значение которых для диагностики кардиотоксичности сегодня уточняется.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиотоксичность; химиотерапия; эхокардиография; 3D-эхокардиография; глобальная продольная деформация; фракция выброса

MODERN POSSIBILITIESOF ECHOCARDIOGRAPHY IN DIAGNOSTIC OF CARDIOTOXIC EFFECTS OF CHEMOTHERAPY

© Tatyana V. Nayden, Svetlana Yu. Bartosh-Zelenaya, Nadezhda N. Kovaleva

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, St. Petersburg, ul. Kirochnaya, d.41
195067, St. Petersburg, Piskarevsky pr., d. 47

Contact Information: Tatyana V. Nayden — Assistant of the Department of Functional Diagnostics.
E-mail: tatianan1986@mail.ru

SUMMARY. Current review contains modern insights in pathophysiological mechanisms, clinical manifestations and diagnostic strategy for the timely detection of the carditoxic effect of chemotherapy drugs, used primarily in oncology. The main groups of chemotherapy drugs with cardiotoxic effect and its main targets in the heart are considered. The principles of early detection of cardiotoxicity, the recommended modern diagnostic algorithm, the main parameters for echocardiographic assessment and interpreting guidelines are detailed.

KEY WORDS: cardiotoxicity; chemotherapy; echocardiography; 3D-echocardiography; global longitudinal strain; ejection fraction

ВВЕДЕНИЕ

Достижения современной онкологии привели к повышению выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями, но вместе с тем и к увеличению частоты побочных эффектов применяемой терапии, которые, в свою очередь, могут влиять на заболеваемость и смертность пациентов-реконвалесцентов.

В частности, по данным Национального института онкологии США (NationalCancerInstitute, 2017), рак молочной железы диагностируется у каждой 8-й женщины, при этом до 95% пациенток с заболеванием, диагностированным на ранних стадиях проживают более 5 лет [15]. В России же за 2017-й год около 40% злокачественных новообразований были впервые выявлены на III–IV стадиях заболевания, что обуславливает достаточно высокий показатель одногодичной летальности (до 26%). Вместе с тем почти 2 млн пациентов (1958223) или 53,9% всех больных со злокачественными новообразованиями состоят на учете под наблюдением онкологических учреждений в течение 5 и более лет (в 2016 г. этот показатель составлял 53,3%) [5]. Одной из составляющих лечения, позволяющих снизить смертность этих пациентов, является химиотерапия, которая, в свою очередь, может вызвать ряд осложнений, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы. Кардиотоксичность включает в себя различные нежелательные явления (нарушения ритма и проводимости, сердечную недостаточность, ишемию миокарда, тромбоэмболии и пр.), осложняющие лекарственную терапию у онкологических больных. К примеру, по данным J.C. Plana с соавт. (2014) риск развития сердечной недостаточности или кардиомиопатии через 5 лет после химиотерапии (ХТ) увеличивается при использовании герцептина до 4 раз, а при комбинации его с антрациклинами — до 7 раз [7, 17]. Следовательно, возникает проблема определения баланса между эффектом противоопухолевой терапии и риском органотоксичности.

Кардиотоксический эффект химиопрепаратов, в частности, противоопухолевых, впервые был отмечен в 1960-е годы в связи с широким использованием антрациклинов [10]. До внедрения новых схем кардиотоксичность являлась одним из наиболее частых побочных эффектов радио-/химиотерапии злокачественных новообразований и достигала 89% [19]. По данным D.D. Von Hoffetal. (1979), в когорте из 4000 пациентов, получавших антрациклины, проявления сердечной недостаточности (СН) возникали в 2,2% случаев. В то же время кардиомиопатия, индуцированная антрациклиновой ХТ, приводила к летальности у 60–70% пациентов в течение 2 лет. Иные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе ухудшение течения ишемической болезни сердца (прогрессирование стенокардии, развитие инфаркта миокарда) и артериальной гипертензии, наблюдались у 15% пациентов [21]. Вместе с тем установлено, что у пациентов с рецидивом злокачественного заболевания патология сердца стоит на втором месте среди причин смертности [10].

Дозозависимый эффект ряда ХТ препаратов, в частности, антрациклинов, был продемонстрирован в работе D. Cardinaleetal. (2010), в которой среди пациентов, получавших антрациклины в дозе >500 мг/м^2, смертность от СН в течение 10 лет составила 63%; при дозе <500 мг/м^2, этот показатель был существенно ниже и составил 18% [19].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Согласно определению Европейского общества кардиологов (EuropeanSocietyofCardiology, ESC, 2016), кардиотоксичность устанавливают при снижении фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) более, чем на 10%, в абсолютных значениях — ниже 53%, подтвержденное повторным исследованием с интервалом в 2–3 недели [23].

Целесообразно упомянуть и другие диагностические критерии кардиотоксичности, такие как сочетание снижения глобальной продольной деформации (GLS) <19% и увеличение концентрации тропонина I>30 нг/мл [11]. Дополнительно, по данным современных рекомендаций Американской коллегии кардиологов (American CollegeofCardiologyFoundation, ACCF, 2018), в качестве раннего маркера систолической дисфункции ЛЖ предложено использовать снижение GLS<18% [16]. Необходимо отметить, что здесь и далее в статье во избежание разночтений значения GLS приведены без знака «–», т.е. уменьшение абсолютных значений соответствует снижению продольной деформации.

МЕХАНИЗМЫ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Различают два типа кардиотоксичности: I — необратимый, связанный с гибелью кардиомиоцитов, при котором степень повреждения миокарда зависит от кумулятивной дозы; II — обратимая дисфункция кардиомиоцитов, возникающая за счет митохондриальных и протеиновых повреждений, степень ее не за-

висит от кумулятивной дозы противоопухолевых препаратов (табл. 1) [17].

Обратимая кардиотоксичность подразумевает возвращение к исходной ФВ±5%, тогда как при *необратимой кардиотоксичности* наблюдается стойкое снижение ФВ более, чем на 10% от нижней границы нормы или более, чем на 5% от исходного значения. Промежуточное положение занимает *частично обратимая кардиотоксичность*, при которой восстановление ФВ происходит в пределах ±10% от нижней границы нормы, но не достигает исходного значения более, чем на 5%.

Следовательно, раннее выявление кардиотоксичности позволит предупредить неблагоприятные последствия: в случае необратимой кардиотоксичности — за счет отмены или замены токсичного препарата, изменения схемы ХТ, в случае с обратимой и частично обратимой кардиотоксичностью — за счет своевременного назначения пациентам кардиотропной терапии.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Разнообразие «точек приложения» кардиотоксичности может включать: собственно, миокард с развитием кардиомиопатии, перикард с формированием перикардита, проводящую систему (нарушения ритма и проводимости), ко-

Таблица 1

Типы кардиотоксического воздействия химиопрепаратов [17]

	Тип I	Тип II
Химиопрепарат	Доксорубицин	Трастузумаб
Клиническое течение и типичный ответ на кардиотропную терапию (β-адреноблокаторы, ИАПФ)	Необратимые нарушения	Высокая вероятность восстановления функции через 2–4 мес. после отмены химиопрепарата
Дозозависимость	Дозозависимый эффект, накопительный	Отсутствует
Риск кардиотоксичности при повторном назначении	Высокий риск усугубления дисфункции миокарда, СН, устойчивой к терапии, или летального исхода	Низкий риск (данные уточняются)
Ультраструктурные изменения	Есть	Нет (данные уточняются)
Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, СН — сердечная недостаточность		

Таблица 2

Частота и проявления кардиотоксичности при химиотерапии [17]

Группа химиопрепаратов	Показания	Частота формирования и проявления кардиотоксичности, %
Антрациклины (доксорубицин, эпирубицин)	Лимфома, лейкоз, рак МЖ, яичников, саркома	3–48 (СН, удлинение интервала QT)
Алкилирующие агенты (циклофосфамид, цисплатин)	Рак МЖ, урогенитального тракта	7–28 (тромбоз, миокардит, СН, удлинение интервала QT, Torsade de Pointes)
Антиметаболиты (клофарабин)	Лейкоз	27 (перикардиальный выпот, тахикардия)
Антимикротубулярные агенты (паклитаксел, доцетаксел)	Колоректальный рак, рак МЖ	1–13 (брадикардия, СН)
Антиваскулярные средства (комбретастатин)	Т-клеточная лимфома, рак МЖ	До 23 (удлинение интервала QT)
Моноклональные антитела (трастузумаб, пертузумаб)	Рак МЖ	0,7–20 (СН, удлинение интервала QT)
Ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, сунитиниб)	Почечноклеточный рак, рак ЖКТ	0,2–19 (артериальная гипертензия, СН, тромбоэмболии, удлинение интервала QT)
Ингибиторы протеасом (карфилзомиб, бортезомиб)	Миеломная болезнь	2–25 (СН, инфаркт миокарда, ишемия, удлинение интервала QT)
Триоксид мышьяка	Лейкоз	35–37 (удлинение интервала QT, Torsade de Pointes)
Другие (эверолимус, темзиролимус)	Почечноклеточный рак	<1
Примечание: МЖ — молочная железа, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, СН — сердечная недостаточность [17].		

ронарные артерии (прогрессирование ишемии), клапаны (усугубление тяжести стеноза или недостаточности). В табл. 2 приведены основные группы ХТ препаратов, а также соответствующие им кардиотоксические эффекты.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

С 1970-х годов в практику были введены две стратегии для выявления кардиотоксичности: оценка ФВ с помощью визуализирующих методов и эндомиокардиальная биопсия, которая первоначально считалась «золотым стандартом». С развитием неинвазивных диагностических технологий именно эхографическая оценка функции сердца приобрела первостепенное значение. Начиная с 2010 года при выявлении кардиотоксичности лечебная тактика заключалась в снижении дозы или в разделении двухкомпонентных схем на последовательные однокомпонентные схемы. В 2012 г. установлено, что кардиотоксичность на фоне применения некоторых групп препаратов носит обратимый характер, следовательно, можно контролировать СН, не прекращая и не изменяя режима лечения основного заболевания [4, 19].

Согласно данным современных рекомендаций Европейского общества кардиологов (European Societyof Cardiology, ESC, 2016) в ряду методов диагностики кардиотоксичности, эхокардиография (ЭхоКГ) стоит на первом месте ввиду своей доступности, неинвазивного характера и отсутствия ионизирующей радиации. При условии достаточного технического обеспечения лечебного учреждения ЭхоКГ-метод дает возможность комплексной структурно-функциональной оценки миокарда как левого (ЛЖ), так и правого желудочков (ПЖ).

Основные принципы предупреждения кардиотоксичности включают:

- обязательный скрининг всех пациентов на предмет наличия заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- регулярный мониторинг показателей сердечно-сосудистой системы (перед началом терапии, в ходе и после химиотерапии) с помощью объективных методов диагностики;
- определение биомаркеров (тропонин I, Pro-BNP, ST2-интерлейкин);
- использование химиопрепаратов с меньшей кардиотоксичностью;
- раннее назначение кардиотропной терапии.

На практике пациентам, получающим ХТ, назначается ряд диагностических обследований, начиная с биохимического определения биомаркеров (тропонина, pro-BNP) и ЭКГ покоя, где могут регистрироваться такие изменения, как тахикардия, нарушение процессов реполяризации, нарушения ритма и проводимости, а также удлинение интервала QT.

В исследованиях наших соотечественников подчеркивается несоответствие данных стандартной ЭКГ покоя и суточного мониторирования ЭКГ у женщин с раком молочной железы на этапе проведения химиолучевой терапии [2, 3, 9]. Среди результатов работы отмечено увеличение частоты встречаемости некоторых видов аритмий (наджелудочковой, политопной желудочковой экстрасистолии, синоатриальной, атриовентрикулярной блокады II степени Мобитц 1, фибрилляции предсердий) после окончания проведения лучевой терапии. Достоверное увеличение частоты встречаемости этих нарушений требует углубленного обследования для исключения ранней кардиотоксичности и соответствующего контроля ритма/частоты, профилактики тромбоэмболии и эффективного предупреждения инсульта с помощью пероральных антикоагулянтов [9].

Ряд визуализирующих методов у пациентов, получающих ХТ, непременно начинается с ЭхоКГ покоя, позволяющей определить объемы камер сердца, ФВ ЛЖ, оценить систолическую и диастолическую функцию желудочков в режиме тканевой допплерографии (TDI) с помощью показателей скорости движения митрального и трикуспидального кольца (S'_{MV}, S'_{TV}, E') и недопплеровских технологий (глобальная продольная деформация, Global Longitudinal Strain, GLS) [1, 13]. Перфузионная сцинтиграфия и магнитно-резонансная томография (МРТ) могут быть использованы для оценки систолической функции в случае неоднозначных результатов или при пограничных значениях ФВ, полученных при выполнении трансторакальной ЭхоКГ.

Наряду с неоспоримыми преимуществами эхокардиографической оценки ФВ в выявлении кардиотоксичности, к которым отнесены доступность, отсутствие ионизирующей радиации и возможность морфофункциональной оценки, приводятся также и ограничения, связанные, главным образом, со значительной внутри- и межлабораторной вариабельностью, зависимостью от качества визуализации и технического обеспечения (ЭхоКГ в 3D-режиме) [16, 22]. Ограничения применения ФВв качестве маркера дисфункции ЛЖ и способы их преодоления представлены в табл. 3. Как следует из таблицы, одним из способов преодоле-

Таблица 3

Ограничения применения ФВ как маркера дисфункции ЛЖ [17]

Ограничения применения ФВ для оценки функции ЛЖ	Причины	Пути преодоления
Физиологические	Зависимость от преднагрузки Высокая и низкая ЧСС Митральная регургитация Малый объем ЛЖ (переоценка)	Кривые «давление-объем» Высокая частота кадров Использование других маркеров (GLS)
Технические	Качество визуализации Геометрия ЛЖ Блокада ЛНПГ (диссинхрония) Нерегулярные интервалы R-R (фибрилляция-предсердий) Гипертрофия миокарда ЛЖ Компенсаторная гиперкинезия	Эхоконтрастирование 3D-ЭхоКГ Синхронизация с ЭКГ Фракция укорочения Оценка ИЛС
Клиническое значение	Субклиническая дисфункция ЛЖ Прогностическое значение, дозозависимость	Использование других маркеров (GLS)

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, GLS — глобальная продольная деформация, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, 3D-ЭхоКГ — трехмерная эхокардиография, ИЛС — индекс локальной сократимости.

ния описанных ограничений ФВ является использование параметров глобальной продольной деформации. На сегодняшний день определение GLS включено в международные рекомендации по ведению пациентов, получающих химиотерапию, с целью своевременного выявления дисфункции миокарда, назначения кардиопротективной терапии и/или изменения схемы основного лечения [8, 23].

В последних рекомендациях Американской коллегии кардиологов (ACCF, 2018) к нормативным значениям GLS отнесены значения, превышающие 18%, к сниженным — <16%, а значения GLS, находящиеся в интервале 16–18%, было предложено считать пограничными [22]. Другие исследователи предложили считать снижение GLS более 15% от исходного значения значимым, а менее 8% — незначимым снижением GLS [20]. KeramidaK. et al. (2019) изучали изменение GLS левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ) в ответ на терапию трастузумабом у HER-2 положительных пациенток с раком молочной железы, в результате чего предложили считать предиктором кардиотоксичности наряду со снижением GLS ЛЖ в пределах, указанных выше, также снижение GLS ПЖ<14,8% с чувствительностью и специфичностью 66,7 и 70,8%, соответственно [14].

В СЗГМУ им. И.И. Мечникова авторами настоящей статьи было проведено исследование систолической функции ЛЖ и ПЖ у18 молодых пациентов, получавших ХТ по поводу лимфомы Ходжкина (ЛХ) [6]. В исследование были включены 13 женщин (средний возраст 33±7 лет) и 5 мужчин (средний возраст 28±8 лет). С целью ранней диагностики кардиотоксичности использовались такие ЭхоКГ-показатели, как ФВ ЛЖ в 2D и 3D-режиме, GLS ЛЖ и ПЖ, а также амплитуда систолической экскурсии (TAPSE) и систолической скорости смещения (S') трикуспидального кольца. Оценка данных параметров производилась всем пациентам исходно до начала ХТ и далее через 3, 6, 9 и 12 мес. Значимое снижение сократимости миокарда было зарегистрировано уже на 9 мес. после начала химиотерапии и выражалось в снижении GLS ЛЖ и ПЖ на 11 и 13%, в абсолютных значениях — от 20,4 и 22% до 16,6 и 17,9%, соответственно, при отсутствии значимого изменения ФВ.

Согласно данным European Society of Medical Oncology (ESMO, 2012, 2020), снижение данных показателей можно классифицировать как умеренное (8–15% от исходных значений) (рис. 1).

Своевременное определение GLS ЛЖ и ПЖ в настоящем исследовании позволило выявить пограничную субклиническую дисфункцию миокарда у пациентов с ЛХ при отсутствии снижения ФВ и своевременно начать кардиотропную терапию.

Для оценки систолической функции ПЖ, помимо определения GLS ПЖ, использовалось измерение амплитуды систолической экскурсии (TAPSE) и систолической скорости смещения (S') трикуспидального кольца. Статистически

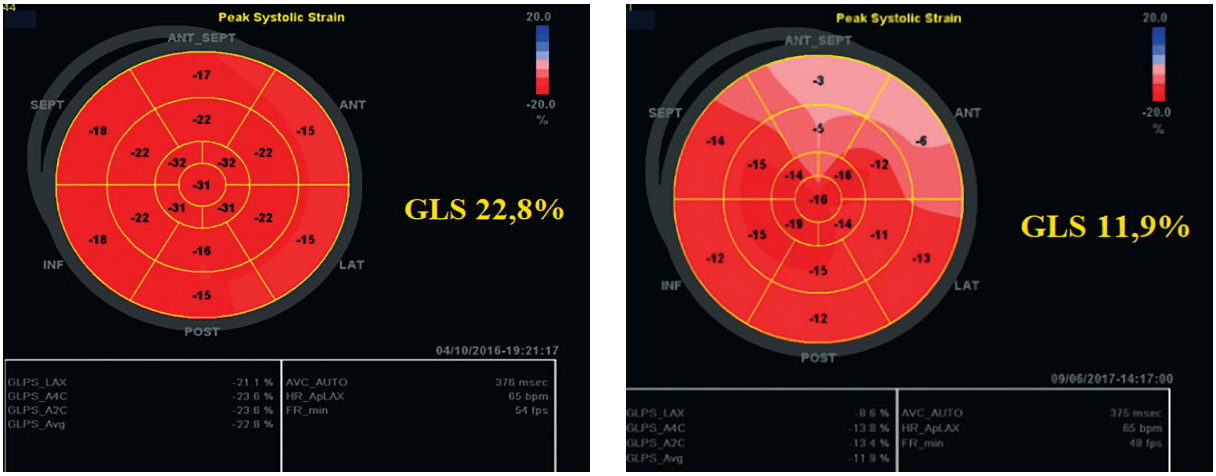


Рис. 1. Пример изменения глобальной продольной деформации левого желудочка на фоне химиотерапии у пациента К., 32 лет, с лимфомой Ходжкина: *слева* — исходно; *справа* — через 9 мес. от начала химиотерапии

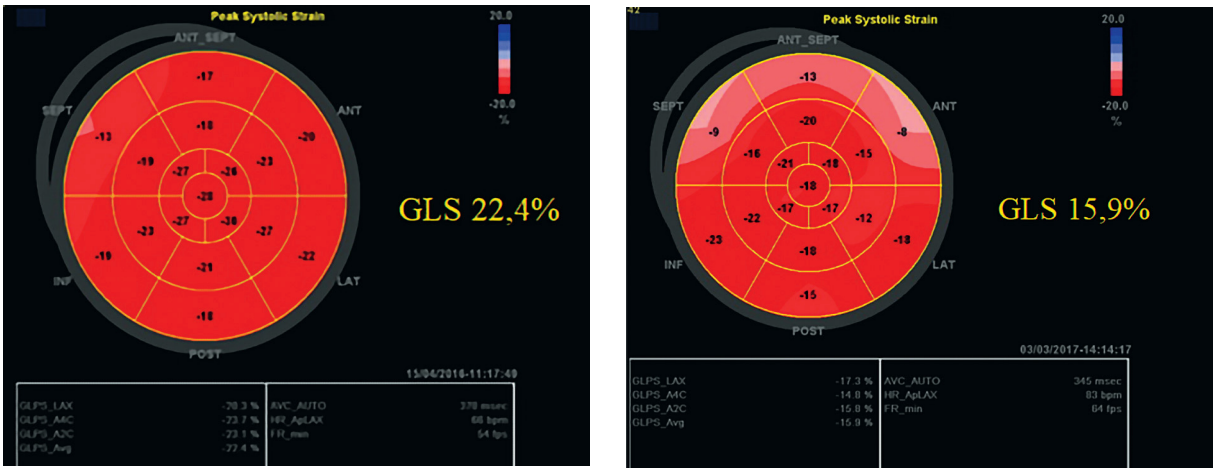


Рис. 2. Пример изменения параметров систолической функции левого желудочка у пациентки Л., 40 лет, с раком молочной железы: *слева* — исходное значение глобальной продольной деформации левого желудочка; *справа*– значение глобальной продольной деформации левого желудочка после 9 мес. терапии антрациклинами. GLS — глобальная деформация

значимое снижение GLS ПЖ наблюдалось через 9 мес. от начала терапии. В этот же период зарегистрировано значимое снижение TAPSE и S' на 21 и 20% от исходных значений (от 23,4 мм и 0,15 см/с до 18,5 мм и 0,12 см/с, соответственно). Следовательно, все приведенные параметры, характеризующие сократимость ПЖ, могут и должны быть использованы при ЭхоКГ-обследовании пациентов, получающих ХТ по поводу лимфомы Ходжкина.

В то же время, при проведении исследования систолической функции ЛЖ и ПЖу 7 женщин, получавших ХТ по поводу рака молочной железы (МЖ, средний возраст 39±5 лет, рис. 2), к концу года наблюдения зарегистрировано снижение ФВ ЛЖ, значимое — при измерении в трехмерном режиме (на 20% — от 64% до 51%, p=0,024), а также снижение глобальной продольной деформации ЛЖ на 12% (от 21,6 до 19%, p=0,016). Параметры систолической функции ПЖ у этих пациенток значимо не изменялись на протяжении всего периода наблюдения [6].

В поисках дополнительных ранних маркеров кардиотоксичности зарубежные авторы изучали показатели объема и деформации левого предсердия (ЛП). Так, в работе G. Dolci с соавт. 3 женщины с раком молочной железы (HER-2 «+») получали комбинированную ХТ антрациклинами страстузумабом. Контроль за состоянием сердца проводился с помощью ЭхоКГ один раз в 3 мес.; при этом определяли ФВ ЛЖ, GLS ЛЖ, индекс объема ЛП и пиковую деформацию ЛП. Выявлено независимое от изменения других параметров значительное снижение деформации ЛП на раннем этапе ле-

чения (3, 6 месяцев), что может свидетельствовать о раннем воздействии ХТ на миокард ЛП еще до появления дисфункции ЛЖ. Следовательно, определение объема и деформации ЛП может служить дополнительным маркером субклинической кардиотоксичности до значимого снижения ФВ и GLS ЛЖ [12].

F. Privitera с соавт. изучали влияние удлинения механической дисперсии (MD, времени от момента открытия митрального клапана/пика зубца R на ЭКГ до пика отрицательного стрейна в 16 сегментах ЛЖ) на функцию ЛЖ. Авторы предположили, что увеличение показателя механической дисперсии может служить ранним маркером субклинической левожелудочковой дисфункции еще до существенных изменений GLS ЛЖ у пациенток, получающих анти-HER2 терапию по поводу рака МЖ [18]. Конкретные пороговые значения для данного показателя в группах пациентов, получающих ХТ, на сегодняшний день не определены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения современной онкологии привели к увеличению выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями, но вместе с тем и к увеличению частоты побочных эффектов применяемой терапии, в том числе, со стороны сердца, которые, в свою очередь, могут влиять на заболеваемость и смертность пациентов-реконвалесцентов.

В данных условиях роль врача заключается в:

1) тщательной исходной оценке сердечно-сосудистой патологии и факторов риска;
2) мониторинге наиболее ранних и чувствительных параметров дисфункции сердца с целью своевременного принятия превентивных и терапевтических мер.

Для этих целей рекомендован комбинированный подход к серийной регистрации ЭКГ, биомаркеров (тропонин I) и проведение ЭхоКГ. Несмотря на описанные в настоящем обзоре ограничения оценка ФВ остается основополагающей в эхокардиографической диагностике кардиотоксического эффекта химиопрепаратов [11]. Определение же GLS ЛЖ сегодня становится перспективным инструментом для выявления субклинической дисфункции миокарда ЛЖ (рис. 3) [15]. Представляется целесообразным дополнить протокол эхографического обследования пациентов, получающих химиотерапию, определением следующих дополнительных параметров: GLS ПЖ, TAPSE и S' трикуспидального кольца, объема и деформации ЛП, механической дисперсии, которые в ряде исследований продемонстрировали прогностическое значение в качестве ранних маркеров кардиотоксичности [12, 14, 18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Васюк Ю.А., Несветов В.В., Ющук Е.Н., Щербак М.М. Клинические возможности и ограничения в применении современных технологий в эхокардиографии. Кардиология. 2019; 59 (7): 68–75. DOI: 10.18087/cardio.2019.7.2651.
2. Вологдина И.В., Жабина Р.М., Корытова Л.И., Красильникова Л.А., Маслюкова Е.А., Майстренко Д.Н., Хальчицкий С.Е., Станжевский А.А., Савельева А.В., Корытов О.В. Кардиоваскулярные осложнения у онкологических больных на этапе проведения химиолучевой терапии: современное состояние проблемы. Вопросы онкологии. 2018; 64 (4): 470–7.

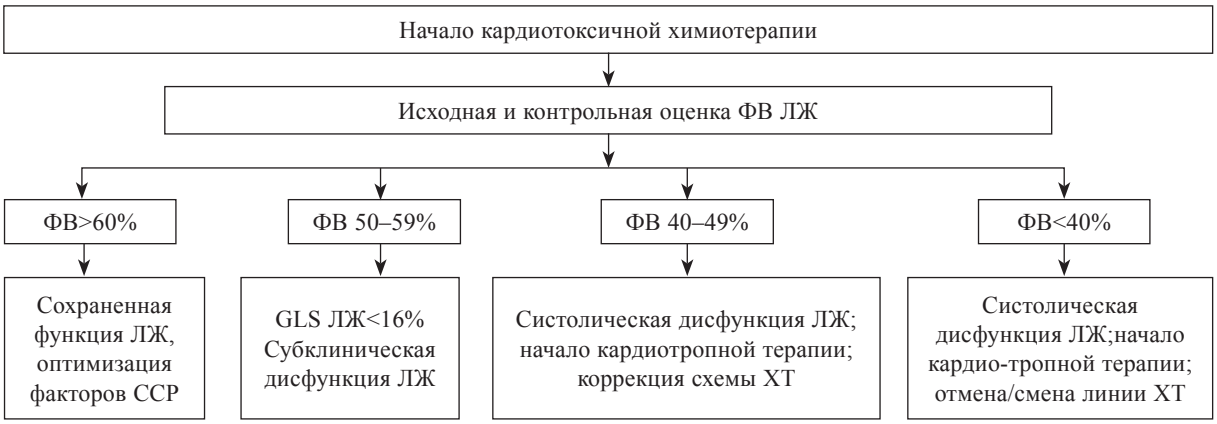


Рис. 3. Алгоритм использования основных и дополнительных эхокардиографических параметров для диагностики кардиотоксического эффекта химиотерапии *(LiuJ. etal., 2018)*.

Примечание: ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, ССР — сердечно-сосудистый риск, GLS — глобальная продольная деформация, ХТ — химиотерапия

3. Вологдина И.В., Минько Б.А., Федорец В.Н. Бессимптомные нарушения сердечного ритма у больных злокачественными новообразованиями различной локализации старших возрастных групп. Клиническая больница. 2013; 4 (1): 41–2.
4. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х., Вельшер Л.З., Ганцев К.Ш., Демидов Л.В., Долгушин Б.И., Имянитов Е.Н., Липатов О.Н., Матвеев В.Б., Моисеенко В.М., Новиков Г.А., Поляков Б.И., Рахматуллина И.Р., Сельчук В.Ю., Тер-Ованесов М.Д., Урманцева А.Ф., Ханов А.М. Онкология. Учебник для студентов. М.; 2010.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петровой Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018.
6. Ковалева Н.Н., Найден Т.В., Бартош-Зеленая С.Ю., Алетдинова Л.А. Эхокардиографическая оценка кардиотоксичности. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные диагностические технологии в клинической медицине-2018». СПб.; 2018: 12–9.
7. Кулева С.А., Семиглазова Т.Ю., Звягинцева Д.А., и др. Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевого лечения у детей. Педиатр. 2017; 8 (3): 130–41. DOI: 10.17816/PED83130–141
8. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (S6): 158.
9. Федорец В.Н., Вологдина И.В., Жабина Р.М., Порошина Е.Г., Красильникова Л.А., Савельева А.В. Возможности холтеровского мониторирования в выявлении бессимптомных нарушений сердечного ритма у онкологических больных пожилого и старческого возраста. В кн.: Сборник тезисов Всероссийского конгресса «Боткинские чтения». Человек и его здоровье; 2018: 81–2.
10. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., De Giacomi G., Rubino M., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C.M. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. Journal of American College of Cardiology. 2010; 55: 213–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
11. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A., Herrmann J., Porter C., Lyon A.R., Lancellotti P., Patel A., DeCara J., Mitchell J., Harrison E., Moslehi J., Witteles R., Calabro M.G., Orecchia R., de Azambuja E., Zamorano J.L., Krone R., Iakobishvili Z22, Carver J23, Armenian S24, Ky B25, Cardinale D26, Cipolla CM27, Dent S28, Jordan K Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Annuals of Oncology. 2020; 31 (2): 71–190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
12. Dolci G., Setti E., Bergamini C., Schiavone A., Cerrito L.F., Benfari G., Dal Porto M., Comunello A., Bragantini G., Rossi A., Fiorio E., Ribichini F.L. Prospective evaluation of atrial function by 2D Speckle Tracking analysis in HER-2 positive breast cancer patients during Trastuzumab therapy. European Heart Journal. 2019; 40 (1). DOI: ehz748.0792.
13. Hu Y., Sun B., Zhao B., Mei D., Gu Q., Tian Z. Cisplatin-induced cardiotoxicity with midrange ejection fraction: A case report and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2018; 97 (52): 1380–7. DOI:10.1097/MD.0000000000013807.
14. Keramida K., Farmakis D., Bingcang J., Sulemane S., Sutherland S., Bingcang R.A., Ramachandran K., Tzavara C., Charalampopoulos G., Filippiadis D., Kouris N., Nihoyannopoulos P. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients. European Journal of Heart Failure. 2019; 21 (4): 529–35. DOI: 10.1002/ejhf.1385.
15. Liu J., Banchs J., Mousavi N., Plana J.C., Scherrer-Crosbie M., Thavendiranathan P., Barac A. Contemporary role of echocardiography for clinical decision making in patients during and after cancer therapy. Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging. 2018; 11 (8): 1122–31. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.025.
16. Negishi T., Thavendiranathan P., Negishi K., Marwick T.H. SUCCOUR investigators. Rationale and design of the strain surveillance of chemotherapy for improving cardiovascular outcomes: The SUCCOUR Trial. Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging. 2018; 11 (8): 1098–2105. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.019.
17. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J.M., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhães A., Marwick T., Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eu-

ropean Heart Journal: Cardiovascular Imaging. 2014; 15: 1063–93. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
18. Privitera F., Losi V., Monte I.P. Cardiotoxicity related to cancer therapy. is the study of mechanical dispersion an additional value? European Heart Journal. Cardiovascular Imaging. 2020; 21 (1). DOI: org/10.1093/ehjci/jez319.174.
19. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Tan T.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., Wiegers S.E., Martin R.P., Picard M.H., Gerszten R.E., Halpern E.F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2012; 5: 596–603. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
20. Smiseth O.A., Torp H., Opdahl A., Haugaa K.H., Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? European Heart Journal. 2018; 37, 1196–207. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv529.
21. Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P., Davis H.L.Jr., Von Hoff A.L., Rozencweig M., Muggia F.M. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Annuals of Internal Medicine. 1979; 91: 710–17. DOI: 10.7326/0003-4819-91-5-710.
22. Yang H., Wright L., Negishi T., Negishi K., Liu J., Marwick T.H. Research to Practice: Assessment of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Surveillance of Cancer Chemotherapeutic-Related Cardiac Dysfunction. Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging. 2018; 11: 1196–201. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.07.005.
23. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodríguez M.D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016; 37 (36): 2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.

REFERENCES

1. Vasyuk Y.A., Nesvetov V.V., Yushuk E.N., Scherbak M.M. Klinicheskiye vozmozhnosti i ogranicheniya v primenenii sovremennykh tekhnologiy v ekhokardiografii. [Clinical Capabilities and Limitations in the Use of Modern Technologies in Echocardiography]. Kardiologiia. 2019; 59 (7): 68–75. DOI: 10.18087/cardio.2019.7.2651 (In Russian).
2. Vologdina I.V., Zhabina R.M., Korytova L.I., Krasil'nikova L.A., Maslyukova E.A., Majstrenko D.N., Hal'chickij S.E., Stanzhevskij A.A., Savel'eva A.V., Korytov O.V. Kardiovaskulyarnye oslozhneniya u onkologicheskih bol'nyh na etape provedeniya himioluchevoj terapii: sovremennoe sostoyanie problemy. [Cardiovascular complications in oncological patients at stage of chemoradiotherapy: actual position of the problem]. Voprosy onkologii. 2018; 64 (4): 470–7 (In Russian).
3. Vologdina I.V., Minko B.A., Fedorets V.N. Bessimptomnye narusheniya serdechnogo ritma u bol'nyh zlokachestvennymi novoobrazovaniyami razlichnoj lokalizacii starshih vozrastnyh grupp. [Asymptomatic cardiac arrhythmias in patients with malignant neoplasms of various localization in older age groups.]. The Hospital. 2013; 4 (1): 41–2. (In Russian).
4. Davydov M.I., Gantsev Sh. Kh., Velsher L.Z., Gantsev K. Sh., Demidov L.V., Dolgushin B.I., Imyanitov E.N., Lipatov O.N., Matveev V.B., Moiseenko V.M., Novikov G.A., Polyakov B.I., Rakhmatullina I.R., Selchuk V. Yu., Ter-Ovanesov M.D., Urmantseva A.F., Khanov A.M. Onkologiya. [Oncology]. Textbook for students. Moscow; 2010. (In Russian).
5. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrovoĭ G.V. Sostojanie onkologicheskoj pomoshhi naseleniju Rossii v 2017 godu. [The status of cancer care for the population of Russia in 2017]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. (In Russian).
6. Kovaleva N.N., Najden T.V., Bartosh-Zelenaja S.Ju., Aletdinova L.A. Jehokardiograficheskaja ocenka kardiotoksichnosti. [Echocardiographic evaluation of cardiotoxity]. Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Sovremennye diagnosticheskie tehnologii v klinicheskoj medicine-2018». Sankt-Peterburg; 2018: 12–9. (In Russian).
7. Kuleva S.A., Semiglazova T. Yu., Zvyagintseva D.A., and others. Kardiovaskulyarnaya toksichnost' protivoopuholevogo lecheniya u detej [Cardiovascular toxicity of antitumor treatment in children]. Pediatrician. 2017; 8 (3): 130–41. DOI: 10.17816/PED83130-141. (In Russian).
8. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., BegrambekovaJu.L., VasjukJu.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Glezer M.G., Got'e S.V., Dovzhenko T.V., KobalavaZh.D., Koziolova N.A., Koroteev A.V., MareevJu.V., Ovchinnikov A.G., Perepech N.B., Tarlovskaja E.I., Chesnikova A.I., Shevchenko A.O., Arutjunov G.P., BelenkovJu.N., Galjavich A.S., Giljarevskij S.R., Drapkina O.M., Dupljakov D.V., Lopatin Ju.M., Sitnikova M. Ju., Skibickij V.V., Shljahto E.V. Klinicheskie rekomendacii OSSN — RKO — RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya (KHSN) i ostraya dekompensirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktikailechenie. [Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment]. Kardiologija. 2018; 58 (S6): 158. (in Russian).

9. Fedorets V.N., Vologdina I.V., Zhabina R.M., Poroshina Ye.G., Krasil'nikova L.A., Savel'yeva A.V. Vozmozhnosti kholterovskogo monitorirovaniya v vyyavlenii becsimptomnykh narusheniy serdechnogo ritma u onkologicheskikh bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta. [Possibilities of Holter monitoring in detecting asymptomatic heart rhythm disorders in elderly and senile cancer patients]. V kn.: Sbornik tezisov Vserossiyskogo kongressa «Botkinskiye chteniya». Chelovek i yego zdorov'ye publishers; 2018: 81–2. (In Russian).
10. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., De Giacomi G., Rubino M., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C.M. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. Journal of American College of Cardiology. 2010; 55: 213–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
11. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A., Herrmann J., Porter C., Lyon A.R., Lancellotti P., Patel A., DeCara J., Mitchell J., Harrison E., Moslehi J., Witteles R., Calabro M.G., Orecchia R., de Azambuja E., Zamorano J.L., Krone R., Iakobishvili Z22, Carver J23, Armenian S24, Ky B25, Cardinale D26, Cipolla CM27, Dent S28, Jordan K Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Annuals of Oncology. 2020; 31 (2): 71–190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
12. Dolci G., Setti E., Bergamini C., Schiavone A., Cerrito L.F., Benfari G., Dal Porto M., Comunello A., Bragantini G., Rossi A., Fiorio E., Ribichini F.L. Prospective evaluation of atrial function by 2D Speckle Tracking analysis in HER-2 positive breast cancer patients during Trastuzumab therapy. European Heart Journal. 2019; 40 (1). DOI: ehz748.0792.
13. Hu Y., Sun B., Zhao B., Mei D., Gu Q., Tian Z. Cisplatin-induced cardiotoxicity with midrange ejection fraction: A case report and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2018; 97 (52): 1380–7. DOI:10.1097/MD.0000000000013807.
14. Keramida K., Farmakis D., Bingcang J., Sulemane S., Sutherland S., Bingcang R.A., Ramachandran K., Tzavara C., Charalampopoulos G., Filippiadis D., Kouris N., Nihoyannopoulos P. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients. European Journal of Heart Failure. 2019; 21 (4): 529–35. DOI: 10.1002/ejhf.1385.
15. Liu J., Banchs J., Mousavi N., Plana J.C., Scherrer-Crosbie M., Thavendiranathan P., Barac A. Contemporary role of echocardiography for clinical decision making in patients during and after cancer therapy. Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging. 2018; 11 (8): 1122–31. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.025.
16. Negishi T., Thavendiranathan P., Negishi K., Marwick T.H. SUCCOUR investigators. Rationale and design of the strain surveillance of chemotherapy for improving cardiovascular outcomes: The SUCCOUR Trial. Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging. 2018; 11 (8): 1098–2105. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.019.
17. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J.M., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhães A., Marwick T., Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal: Cardiovascular Imaging. 2014; 15: 1063–93. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
18. Privitera F., Losi V., Monte I.P. Cardiotoxicity related to cancer therapy. is the study of mechanical dispersion an additional value? European Heart Journal. Cardiovascular Imaging. 2020; 21 (1). DOI: org/10.1093/ehjci/jez319.174.
19. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Tan T.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., Wiegers S.E., Martin R.P., Picard M.H., Gerszten R.E., Halpern E.F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2012; 5: 596–603. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
20. Smiseth O.A., Torp H., Opdahl A., Haugaa K.H., Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? European Heart Journal. 2018; 37, 1196–207. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv529.
21. Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P., Davis H.L.Jr., Von Hoff A.L., Rozencweig M., Muggia F.M. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Annuals of Internal Medicine. 1979; 91: 710–17. DOI: 10.7326/0003-4819-91-5-710.
22. Yang H., Wright L., Negishi T., Negishi K., Liu J., Marwick T.H. Research to Practice: Assessment of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Surveillance of Cancer Chemotherapeutic-Related Cardiac Dysfunction. Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging. 2018; 11: 1196–201. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.07.005.
23. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodríguez M.D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016; 37 (36): 2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.