

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	8
Список сокращений и условных обозначений	9
Предисловие	11
Введение. Общие принципы кардиоонкологии	13
Глава 1. Предикторы риска развития, клинические проявления и оценка кардио- и вазотоксичности противоопухолевой терапии	15
1.1. Факторы риска развития кардио- и вазотоксичности	19
1.2. Стратификация риска сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии	21
Глава 2. Методы диагностики сердечно-сосудистой токсичности	33
2.1. Анамнестические данные и физикальное обследование	33
2.2. Кардиоспецифичные биомаркеры повреждения миокарда	33
2.3. Визуализирующие методы обследования	35
2.4. Кардиопульмональное тестирование	42
Глава 3. Виды сердечно-сосудистой токсичности и индуцирующие их химиопрепараты	44
3.1. Традиционная химиотерапия	47
Глава 4. Лучевая терапия	86
4.1. Особенности поражения сердечно-сосудистой системы при лучевой терапии на область грудной клетки	86
4.2. Факторы риска и радиационно-индуцированные заболевания сердца	88
4.3. Профилактика кардиотоксичности при лучевой терапии	90
4.4. Мониторинг онкологических пациентов после проведения лучевой терапии	92
Глава 5. Диагностика и лечение кардиоваскулярной токсичности у пациентов, получающих противоопухолевую терапию	94
5.1. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности, индуцированной противоопухолевой терапией	94
5.2. Ишемическая болезнь сердца	113
5.3. Артериальная гипертензия	121
5.4. Клапанная болезнь сердца	128
5.5. Нарушения ритма сердца	130
5.6. Тромбоз и тромбоэмболические события	146
5.7. Осложнения кровотечений	154
5.8. Легочная артериальная гипертензия	155

Глава 6. Оценка сердечно-сосудистого риска после окончания противоопухолевого лечения.	159
6.1. Оценка сердечно-сосудистого риска в течение первого года после противоопухолевой терапии.	159
6.2. Показания к наблюдению в течение года онкологических пациентов, прошедших противоопухолевое лечение	165
6.3. Ведение онкологических пациентов с нарушениями функций сердца, развившимися после окончания противоопухолевой терапии	167
6.4. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование и физическая активность в оценке риска кардиотоксичности по окончании противоопухолевой терапии	167
6.5. Роль кардиореабилитации	168
Глава 7. Длительное наблюдение за пациентами, перенесшими противоопухолевое лечение с возникшими хроническими сердечно-сосудистыми осложнениями.	171
7.1. Пациенты, перенесшие противоопухолевую терапию	171
7.2. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой терапии, развившиеся у пациентов после противоопухолевого лечения	178
7.3. Метаболический синдром, дислипидемия, сахарный диабет и артериальная гипертония	185
7.4. Беременность у пациенток, перенесших онкологическое заболевание	186
7.5. Легочная гипертензия у пациентов после противоопухолевой терапии	188
7.6. Отдельные группы пациентов	188
7.7. Онкологические пациенты с амилоидозом легких цепей с поражением сердца	197
7.8. Пациенты с имплантированными в сердце электронными устройствами	200
7.9. Оценка риска влияния лучевой терапии на имплантированные в сердце электронные устройства. Стратификация риска у пациентов с имплантированными электронными устройствами, получающих лучевую терапию на область грудной клетки.	202
Глава 8. Болезни периферических артерий.	212
8.1. Жесткость артерий как проявление вазотоксичности противоопухолевой терапии	212
8.2. Заболевания периферических артерий и инсульт	214
8.3. Патогенетические механизмы развития повышенной жесткости артерий у онкологических пациентов и ее прогностическое значение	216
8.4. Возможности коррекции повышенной сосудистой жесткости у онкологических больных	217

8.5. Профилактика заболеваний периферических артерий у онкологических пациентов перед противоопухолевой терапией	218
8.6. Профилактика сосудистой токсичности у онкологических пациентов во время противоопухолевой терапии	220
8.7. Профилактика последствий сосудистой токсичности у онкологических пациентов после противоопухолевой терапии . . .	225
Глава 9. Результаты собственных наблюдений по первичной медикаментозной профилактике кардиотоксичности противоопухолевой терапии	228
9.1. Возможности первичной медикаментозной профилактики кардио- и вазотоксичности противоопухолевого лечения	228
9.2. Сложные нарушения ритма и проводимости как проявления кардиотоксичности таргетной и химиотерапии у онкологических пациентов	248
Глава 10. Заключение	260
Библиография	263
Предметный указатель	298

ПРЕДИСЛОВИЕ

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания по-прежнему являются двумя ведущими причинами 75% смертей среди взрослого населения Российской Федерации [1]. Многие годы знания об этих двух группах заболеваний формировались параллельно, не пересекаясь между собой. Однако за последние три десятилетия в связи с прогрессирующим старением населения и ростом распространенности этих заболеваний (прежде всего среди пожилых пациентов) данная ситуация коренным образом изменилась. Все чаще выжившие после одного вида заболеваний подвергаются риску развития другого. При этом все более убедительно признается более высокий риск развития злокачественных новообразований среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а новое направление, возникшее на стыке этих двух дисциплин, получило название «реверсивная кардиоонкология». И наоборот, еще несколько лет назад пациенты со многими злокачественными новообразованиями, считавшимися смертельными, в настоящее время эффективно излечиваются с помощью комбинации химио- и таргетной, иммунной и лучевой терапии, но при этом приобретают повышенный риск развития таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, нарушение ритма и проводимости, поражения клапанного аппарата, мио- и перикардиты, тромбозы, тромбоэмболии и хроническая сердечная недостаточность.

В настоящее время стало аксиомой, что многие важные достижения в лечении рака, сопровождающиеся увеличением выживаемости при злокачественных новообразованиях, влекут за собой разнообразные неблагоприятные сердечно-сосудистые токсические эффекты, которые могут быть весьма серьезными и даже потенциально смертельными. В настоящее время убедительно продемонстрировано, что сердечно-сосудистые осложнения являются наиболее частым следствием химио-, таргетной, иммунной и лучевой терапии злокачественных новообразований и основной причиной преждевременной смерти онкологических больных, не связанной непосредственно с онкологическим заболеванием. Причем влияние сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии на смертность может кратно превышать аналогичное влияние при первичном злокачественном новообразовании. Кардиотоксичность противоопухолевой терапии также может быть важной причиной смерти в связи с ограничением использования потенциально спасающих жизнь методов лечения рака. Однако параллельно развивающийся бурный прогресс в кардиологии, в том числе использование неинвазивной визуализации сердца и определение в динамике уровня современных биомаркеров повреждения миокарда для мониторинга функционального состояния сердечно-сосудистой системы во время лечения рака, может привести к изменениям в лечении, сводящим к минимуму или даже предотвращающим эти осложнения. Этот прогресс стал возможен благодаря развитию новой, но весьма важной специальности — кардиоонкологии. Все большее количество врачей разных специальностей, осуществляющих профилактику, лечение и реабилитацию онкологических пациентов, нуждаются в обучении в этом сложном, быстро растущем и расширяющемся междисциплинарном направлении.

Но несмотря на то, что кардиоонкология в нашей стране все еще является относительно новой областью знаний, она получила большое распространение и востребованность из-за экспоненциального роста сердечно-сосудистых осложнений при внедрении новых химио-, таргетных и иммунных препаратов и, соответственно, возросшей необходимости в профилактике, раннем выявлении и лечении этих осложнений противоопухолевого лечения.

Однако потребность в практических знаниях превзошла относительно небольшую доказательную базу и ограниченное количество практико-ориентированной, доступной для понимания широкой медицинской общественности литературы в этой области, создав заметный вакуум в формировании знаний и обучении практикующих врачей. Эта книга была задумана и написана для удовлетворения части этих потребностей. В ней представлены наиболее актуальные вопросы кардиоонкологии с двунаправленным представлением информации для кардиологов и онкологов по профилактике и лечению кардио- и вазотоксичности, включая информацию по наиболее часто используемым кардио- и вазотоксичным противоопухолевым препаратам. Практическое использование этой информации заключается в проведении сердечно-сосудистого скрининга и клинико-функциональной оценки каждого пациента с раком до начала противоопухолевой терапии. Лечение ранее существовавших сердечно-сосудистых заболеваний и коррекция обратимых факторов сердечно-сосудистого риска должны быть оптимизированы до начала противоопухолевой терапии, поскольку пациенты с этими состояниями, как правило, подвержены более высокому риску осложнений. Кроме того, данных пациентов следует более тщательно и чаще обследовать во время и после окончания противоопухолевой терапии. Риск сердечно-сосудистой токсичности, связанный с лечением рака, можно предвидеть, опираясь на его предикторы, опубликованные в литературе [2].

Таким образом, кардио- и вазотоксичность, возникающая у онкологических пациентов в процессе или после окончания противоопухолевой терапии, является чрезвычайно актуальной проблемой, поскольку количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а активное противоопухолевое лечение, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами, сопряжено с увеличением и без того высокого риска различных сердечно-сосудистых осложнений. Именно поэтому кардиоонкология все чаще оказывается в центре внимания зарубежных и отечественных ученых, однако многие аспекты этой важной междисциплинарной проблемы до настоящего времени остаются малоизученными. Например, специалисты до сих пор не способны точно предсказать долгосрочные последствия химиотерапевтического лечения рака и развитие связанных с этим лечением сердечно-сосудистых осложнений. Ранняя их диагностика нередко приводит к предотвращению развития неблагоприятных событий, но в то же время гипердиагностика кардиотоксичности сопровождается неуместным прерыванием жизненно важного для пациента лечения злокачественного новообразования. В связи с этим своевременное и корректное выявление, первичная и вторичная профилактика кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов являются важным условием улучшения прогноза у онкологических больных. При этом раннее выявление субклинической дисфункции миокарда имеет решающее значение для профилактики наиболее грозного сердечно-сосудистого осложнения химиотерапии — хронической сердечной недостаточности [3–5].

ВВЕДЕНИЕ. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КАРДИООНКОЛОГИИ

Доминирующим принципом кардиоонкологии является интеграция клинических дисциплин. Рекомендации по ведению онкологических пациентов сформированы с позиций наиболее допустимого (с точки зрения кардиологов) и наиболее эффективного (с точки зрения онкологов) лечения рака.

Оценка сердечно-сосудистых событий, происходящих у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, — еще один важный аспект кардиоонкологической практики. В дополнение к рекомендациям по выбору оптимальной противоопухолевой лечебной стратегии для пациентов в них представлен полный спектр методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая немедикаментозные, в том числе пропаганда здорового образа жизни, а также фармакологические, аппаратные и хирургические методы лечения.

Под кардиотоксичностью ранее понимали индуцированное химиотерапией снижение фракции выброса левого желудочка за счет его гипокинезии с последующим развитием хронической сердечной недостаточности [6].

Однако с увеличением количества различных химио- и таргетных препаратов для лечения злокачественных новообразований данное понятие значительно трансформировалось, поскольку при этом существенно расширился спектр и выраженность сердечно-сосудистых осложнений. К ним, помимо систолической и/или диастолической дисфункции миокарда и последующего развития хронической сердечной недостаточности, относятся ишемическая болезнь сердца, артериальная и/или легочная гипертензия, инсульты, мио- и перикардиты, поражение клапанного аппарата, аритмии, тромбозы и тромбоэмболии, кровотечения. Все эти осложнения крайне неблагоприятно влияют на прогноз онкологических больных [2, 5].

Тяжесть, продолжительность и характер проявления кардиотоксичности варьируют в зависимости от типа злокачественной опухоли и особенностей лечения рака. Сам риск можно оценивать двумя способами: 1) вероятностью его возникновения; 2) тяжестью осложнений. Например, у пациента с большой вероятностью может развиваться кардиотоксичность, но, если это событие протекает в легкой форме, лечение злокачественного новообразования следует продолжать. И наоборот, пациент с низкой вероятностью кардиотоксичности может находиться в группе высокого ее риска в зависимости от тяжести уже развившихся у него осложнений, что может привести к прерыванию лечения рака, например, при значительном снижении у него фракции выброса левого желудочка до 40% при химиотерапии антрациклинами. Сроки этих событий также могут сильно различаться. По завершении кардиотоксической терапии рекомендуется повторная оценка риска кардиотоксичности для определения различных долгосрочных стратегий мониторинга за состоянием сердечно-сосудистой системы. На выбор того или иного варианта монито-

ринга влияют возникшие сердечно-сосудистые токсические эффекты и инструментально-лабораторные признаки повреждения миокарда или сосудов, возникающие при некоторых методах лечения рака и связанные с наличием у пациентов факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также факторы окружающей среды и стрессовые факторы (например, острые вирусные инфекции). Целью для кардиоонкологов должен быть персонализированный подход, обеспечивающий минимизацию кардиотоксичности и улучшение исходов как рака, так и сердечно-сосудистых заболеваний.

Глава 2

Методы диагностики сердечно-сосудистой токсичности

2.1. АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Всем онкологическим больным перед противоопухолевой терапией рекомендован тщательный сбор анамнеза с детальной оценкой сердечно-сосудистых факторов риска и перенесенных ССЗ. При этом необходимо провести определение 10-летней вероятности фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий с использованием шкал SCORE или SCORE2-OP. При опросе следует обратить внимание на наличие жалоб на боль за грудной и/или одышку при физической нагрузке, сердцебиение, перебои в работе сердца, ортопноэ, периферические отеки. При физикальном обследовании необходимо контролировать АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС), оценивать тоны сердца, возможное появление шумов, в том числе шум трения перикарда, выявлять симптомы и признаки ХСН.

Пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) или с подозрением на их наличие следует провести дополнительное углубленное обследование с проведением ЭКГ, ЭхоКГ в покое и/или при дозированной физической нагрузке, при необходимости — мультиспиральной компьютерной томографии (КТ)-ангиографии, МРТ сердца и определением кардиоспецифичных биомаркеров повреждения миокарда.

2.2. КАРДИОСПЕЦИФИЧНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

Литературные данные по использованию биомаркеров для стратификации риска кардиотоксичности перед лечением рака ограничены, а рекомендации в основном основаны на согласованном мнении экспертов, которые предположили, что измерение уровня биомаркеров сыворотки крови тропонина (сTn) I или T и НП [например, В-типа НП или N-концевого НП (NT-proBNP)] могут помочь в исходной стратификации риска ССЗ у пациентов, которым назначена противоопухолевая терапия, включающая антрациклины, таргет-

ные препараты (анти-HER2), ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF), ингибиторы протеасом, ИКТИ, химерные антигенные рецепторы Т-клеток (CAR-T) и лимфоциты, проникающие в опухоль (TIL-терапия), позволят идентифицировать тех, кому может быть полезна кардиопротекторная терапия [2]. НП являются еще одним потенциальным биомаркером для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений. В нескольких исследованиях показано значение определения уровня НП в исходном состоянии и их повышения для прогнозирования в будущем развития кардиотоксичности [10, 11]. В этой связи исходное измерение НП рекомендуется пациентам с высоким и очень высоким риском кардиотоксичности.

Исходно повышенные значения пептидов (включая NT-proBNP) и высокочувствительного сTnT были тесно связаны со смертью от всех причин у 555 пациентов с различными типами опухолей. Это позволяет предположить, что наличие субклинического повреждения миокарда может быть напрямую связано с прогрессированием заболевания [12]. Однако в регистре «Кардиотоксичность» (Сердечно-сосудистая токсичность, вызванная противоопухолевой терапией) у 855 пациентов, получавших различные виды противоопухолевого лечения, включая ЛТ, повышение NT-proBNP и сTn в исходном состоянии не было связано с развитием тяжелой кардиотоксичности (ФВ ЛЖ <40% или клинической СН) [13].

В нескольких исследованиях в педиатрической популяции и у взрослых пациентов, нуждающихся в химиотерапии антрациклинами, сообщалось, что онкологические пациенты с повышенным до противоопухолевого лечения уровнем сTn были более склонны к развитию кардиотоксичности [14, 15]. Однако в большинстве опубликованных исследований не сообщалось о прогностической ценности исходного измерения сTn, возможно, из-за низкой распространенности пациентов с имеющимися ССЗ или факторами риска ССЗ в этих исследованиях [16, 17]. В исследовании 251 женщины, получавших трастузумаб для лечения раннего HER2-положительного рака молочной железы (РМЖ), показано, что у 19% пациенток с развившейся во время терапии трастузумабом систолической дисфункцией было отмечено повышение высокочувствительного тропонина I в исходном состоянии (0,80 нг/л) [18].

Кроме того, исходно высокий уровень тропонина сTnI был предиктором неэффективного лечения ХСН даже при оптимальной ее терапии [18]. Эти результаты были подтверждены в последующем исследовании 533 пациенток с РМЖ, у которых было проведено серийное определение высокочувствительного тропонина сTn I и T во время терапии трастузумабом [19].

Повышение исходного уровня сTn (0,40 и 0,14 нг/л для высокочувствительного сTnI и высокочувствительного сTnT соответственно) было связано с четырехкратным увеличением риска развития дисфункции ЛЖ [19]. Однако, учитывая высокую долю пациенток, ранее подвергавшихся воздействию антрациклинов в обоих исследованиях, эти повышенные уровни сTn не являются его истинной исходной величиной, поскольку они отражают влияние проведенной ранее, до трастузумаба, химиотерапии антрациклинами. Неясно, будет ли повышенный уровень сTn до противоопухолевого лечения прогностически влиять на развитие дисфункции ЛЖ у тех пациенток с РМЖ, которые получали трастузумаб без предшествующего лечения антрациклинами.

Некоторыми исследователями был проявлен интерес и к другим новым биомаркерам для стратификации риска кардиотоксичности до начала лечения рака, однако литературные данные о прогностических возможностях этих биомаркеров ограничены. К ним относятся миелопероксидаза, С-реактивный белок, галектин-3, метаболиты аргинин-оксида азота, фактор дифференцировки роста-15, фактор роста плаценты, fms-подобная тирозинкиназа-1, микрорибонуклеиновые кислоты и иммуноглобулин Е. В настоящее время нет доказательств целесообразности рутинного определения уровня этих новых биомаркеров для стратификации риска кардиотоксичности, в этой связи требуются дополнительные исследования.

Направление к кардиологу, имеющему опыт ведения ССЗ у пациентов с раком, или к кардиоонкологу рекомендуется пациентам, у которых на исходном этапе был выявлен высокий или очень высокий риск развития кардиотоксичности, для разработки стратегий снижения этого риска. Пациентам с умеренным риском может быть полезен более тщательный кардиомониторинг, более активная коррекция традиционных факторов риска ССЗ, а отдельным пациентам с умеренным риском также может быть полезно регулярное кардиоонкологическое наблюдение. Пациенты с низким риском могут наблюдаться у онколога с последующим направлением в кардиоонкологическое отделение, если возникает кардиотоксичность или появляется новый либо неконтролируемый фактор риска ССЗ.

2.3. ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Визуализация ССС играет важную роль в выявлении пациентов с субклиническими ССЗ, а также в определении степени выраженности ранее существовавшей сопутствующей патологии сердца до принятия решения о терапии рака и служит ориентиром для выявления изменений во время их лечения и долгосрочного наблюдения [2, 20].

2.3.1. Трансторакальная эхокардиография

ЭхоКГ является предпочтительным методом визуализации сердца перед началом противоопухолевой терапии для стратификации потенциального риска кардиотоксичности, поскольку она обеспечивает количественную оценку структур и функции ЛЖ и правого желудочка (ПЖ), дилатации и/или гипертрофии ЛЖ, нарушений локальной сократимости, диастолической функции, клапанных пороков, легочной гипертензии (ЛГ) и заболеваний перикарда, которые могут повлиять на лечебную тактику [21].

Определение кардиотоксичности основано на выявлении снижения ФВ ЛЖ и/или относительном снижении глобальной продольной деформации (ГПД) ЛЖ с использованием технологии speckle tracking. Трехмерная (3D) ЭхоКГ является предпочтительным методом ЭхоКГ для оценки ФВ ЛЖ и объемов камер сердца [20]. Если 3D-ЭхоКГ невозможна (например, недоступна или имеется плохой уровень визуализации), рекомендуется модифицированный двухмерный (2D) биплановый метод Симпсона [22]. У пациентов с неоптимальным качеством изображения ЭхоКГ следует использовать контрастные

вещества для оценки объемов и функции ЛЖ, если два или более сегмента ЛЖ визуализируются недостаточно хорошо [23]. В качестве альтернативы для пациентов с низким качеством визуализации при наличии возможности следует рассмотреть проведение МРТ сердца [24].

Исходное определение ФВ ЛЖ и ГПСД ЛЖ рекомендуется всем пациентам, обследованным с помощью ЭхоКГ перед потенциально кардиотоксической противоопухолевой терапией, для стратификации ее риска и выявления значительных изменений механики, структуры и сократительной функции миокарда во время лечения [25]. Изменение структуры и сократительной функции камер сердца часто происходит во время химиотерапии (например, увеличение объемов из-за внутривенного введения жидкостей, снижение объема из-за рвоты или диареи, изменение АД и ЧСС при болях или стрессе) и может повлиять на сердечный ритм, ФВ ЛЖ и количественную оценку ГПД ЛЖ. Измерение АД рекомендуется всем пациентам при ЭхоКГ в состоянии покоя и должно быть зафиксировано в отчете об ЭхоКГ. Исходная сохраненная (50–54%) или сниженная (<50%) ФВ ЛЖ является фактором риска развития в будущем сердечно-сосудистых осложнений при лечении большинством кардиотоксических препаратов, в частности антрациклинами или трастузумабом [2]. Увеличение исходного индексированного конечного диастолического объема ЛЖ может быть предвестником серьезных сердечно-сосудистых событий (симптомная ХСН или внезапная сердечная смерть) во время химиотерапии антрациклинами у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ [26].

Нормальная ФВ ЛЖ не исключает наличие кардиотоксичности, а снижение параметров ГПД ЛЖ может свидетельствовать о ранних систолических нарушениях при достаточной достоверности теста [27, 28].

Определение ГПД ЛЖ с помощью технологии speckle tracking рекомендуется до начала противоопухолевого лечения с использованием трех апикальных позиций [28], особенно у пациентов с умеренным и высоким риском кардиотоксичности. Исходные показатели ГПД ЛЖ могут предсказать дисфункцию ЛЖ [27–29] у пациентов, получающих антрациклины и/или трастузумаб. Рекомендуется проводить последовательное измерение ГПСД ЛЖ для каждого пациента с использованием одного и того же ультразвукового прибора и программного обеспечения. Медианное снижение ГПД ЛЖ на 13,6% предсказывало будущее снижение ФВ ЛЖ на 15% с 95% вероятностью [30].

Использование 15% снижения ГПД ЛЖ в процессе или после химиотерапии повышает специфичность измерения и, следовательно, является пороговым значением, отражающим субклиническую кардиотоксичность противоопухолевого лечения, рекомендуемым при мониторинге ГПД ЛЖ во время терапии рака. Сообщалось, что определение глобальной циркулярной деформации (Global circumferential strain) ЛЖ [31] также позволяет выявлять пациентов с риском клинического развития кардиотоксичности, но к настоящему времени накоплено недостаточно данных, чтобы рекомендовать ее рутинное применение.

Исходная диастолическая дисфункция ЛЖ может быть связана с небольшим риском его последующей систолической дисфункции, особенно при применении антрациклинов и трастузумаба, хотя эти данные рязнятся [32, 33].

Таким образом, технология speckle tracking обладает более высокой чувствительностью и специфичностью и самое главное — возможностью более раннего, субклинического выявления сниженной сократимости миокарда как проявления кардиотоксичности противоопухолевой терапии.

Авторами данной монографии предложен еще один способ выявления субклинической кардиотоксичности химио- и таргетной терапии с помощью двухмерной ЭхоКГ, поскольку методика оценки деформации ЛЖ также не лишена недостатков. ГПД ЛЖ может снижаться и при других заболеваниях сердца, которые сопровождаются снижением сократительной способности миокарда, например при ИБС, ИМ, миокардите, ХСН ишемического генеза. Но при всех этих заболеваниях снижение сократимости миокарда, как правило, носит мозаичный характер либо имеет четко выраженные локальные проявления в виде гипокинеза лишь в одном-двух сегментах ЛЖ, что обусловлено ограниченным поражением того или иного участка миокарда. Этот мозаичный, очаговый характер поражения миокарда легко обнаруживается при картировании ГПД ЛЖ на полярной диаграмме в виде типичного паттерна локальной деформации миокарда и может дать ценную информацию для формулировки окончательного диагноза у некоторых пациентов с неясным нарушением сократительной функции сердца. В Университетской клинике Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины Минздрава России нами было проведено исследование, включающее анализ современных клинико-инструментальных и лабораторных показателей у 98 онкологических пациентов, получающих потенциально кардиотоксическую химиотерапию. Пациенты были разделены на две группы — основную, дополнительно получающую кардиопротективную терапию в виде фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и β -адреноблокатора, и контрольную, которую составили пациенты, отказавшиеся от дополнительной кардиопротекции или имеющие противопоказания к ее назначению.

Всем пациентам проводилось клинико-инструментальное обследование, включающее анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальное обследование, запись ЭКГ в 12 общепринятых отведениях и двухмерную ЭхоКГ с оценкой локальной и ГПД ЛЖ до химиотерапевтического и таргетного лечения, а также через 1, 3, 6, 9 и 12 мес после начала противоопухолевой терапии антрациклинами и трастузумабом.

По результатам анализа полученных данных ГПД ЛЖ достоверно снижалась у пациентов контрольной группы уже к 3-му месяцу наблюдения. В то же время у пациентов основной группы статистически значимого снижения данного показателя отмечено не было. Как следствие, на финальном этапе наблюдения возникли достоверные различия в величине этого показателя в сравниваемых группах. Показательно, что у 12,5% пациентов контрольной группы через 12 мес наблюдения были зафиксированы проявления кардиотоксичности. У 8,3% кардиотоксичность была клинически выраженной и сопровождалась снижением ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ и до уровня $< 50\%$, еще у 4,2% пациентов был зафиксирован асимптомный вариант кардиотоксичности в виде снижения ГПД ЛЖ $> 15\%$ от исходного значения. Среди пациентов контрольной

группы у 78% больных были выявлены различные кардио- и вазотоксические осложнения в виде ХСН либо нарушений ритма сердца, тромбозов, ТЭЛА, АГ, удлинения интервала Q–Tc и др. У пациентов, дополнительно получающих кардиопротективную терапию, также встречались осложнения, ассоциированные с кардиотоксической химиотерапией, однако их тяжесть и частота были существенно ниже, чем в контрольной группе, а у 72% больных основной группы их вообще выявлено не было.

При оценке ГПД ЛЖ у всех пациентов с оптимальной визуализацией нами были построены полярные диаграммы по типу «бычьего глаза». В результате у пациентов с кардиотоксичностью противоопухолевой терапии был выявлен специфичный паттерн в виде снижения сократимости во всех базальных сегментах ЛЖ на фоне более бледной окраски по окружности диаграммы с последующей трансформацией красного цвета в синий с наиболее выраженным снижением их сократимости и компенсаторного гиперкинеза верхушечных сегментов ЛЖ. На **рис. 2.1** показана полярная диаграмма ГПД ЛЖ пациента с кардиотоксичностью, индуцированной противоопухолевой терапией. Определяется характерное снижение деформации ЛЖ во всех его базальных сегментах по окружности (наружная часть полярной диаграммы ГПД ЛЖ –4,8%, что >–18%) с компенсаторным гиперкинезом части верхушечных сегментов (внутренняя часть полярной диаграммы ГПД ЛЖ – 24%, что <–18%).

Выявленный нами характерный для кардиотоксичности паттерн полярной диаграммы ГПД ЛЖ ранее в литературе не был описан. Данный феномен был зарегистрирован нами в виде изобретения, на которое получен патент № 2815813 от 21 марта 2024 г. под названием «Способ оценки субклинической кардиотоксичности химио- и таргетной терапии с помощью эхокардиографической диагностики». Авторы: Ю.А. Васюк, Е.Ю. Шупенина, Е.О. Новосел, Д.А. Выжигин.

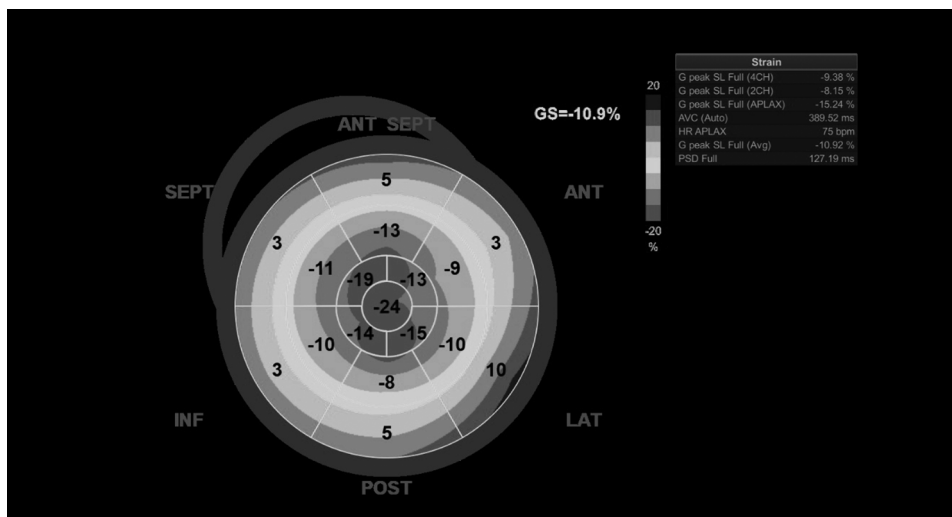


Рис. 2.1. Полярная диаграмма глобальной продольной деформации левого желудочка пациента с кардиотоксичностью, индуцированной противоопухолевой терапией, см. также на цветной вклейке

Таким образом, согласно нашему исследованию для кардиотоксичности противоопухолевого лечения помимо известного снижения ГПД ЛЖ характерно поражение всех базальных сегментов ЛЖ, расположенных циркулярно, по всей окружности полярной диаграммы. Кроме того, обращает на себя внимание более выраженная степень снижения локальной продольной деформации пораженных базальных сегментов ЛЖ, чем при заболеваниях ССС, а также более выраженный, чем при мозаичном поражении миокарда компенсаторный гиперкинез верхушечных сегментов ЛЖ. Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о том, что полярная диаграмма, на которой наглядно показаны снижение ГПД в базальных отделах ЛЖ и компенсаторный гиперкинез верхушечных сегментов, является еще одним характерным признаком ранней, субклинической кардиотоксичности противоопухолевого лечения.

Техническим результатом данного изобретения является повышение точности постановки диагноза и возможность выявления кардиотоксичности на стадии доклинических изменений при использовании неинвазивной методики speckle tracking и своевременного принятия решения о временной приостановке или смене схемы химиотерапевтического лечения, а также расширение возможностей для дифференциальной диагностики причин, вызывающих снижение сократимости миокарда. В качестве иллюстрации к данному изобретению приведены два клинических примера.

Клинический пример 1. В Университетскую клинику Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины Минздрава России обратился пациент Б., 36 лет, получающий потенциально кардиотоксическое лечение по поводу тестикулярного рака. При обследовании до начала полихимиотерапии ФВ ЛЖ была 58%, в анамнезе ССЗ не выявлено, патологии ССС на момент осмотра обнаружено не было. После проведения третьего курса химиотерапии антрациклинами и трастузумабом пациент пожаловался на внезапное ухудшение общего самочувствия. Был выявлен эпизод нестабильной гемодинамики, после потери сознания больной был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. При обследовании в отделении реанимации и интенсивной терапии повторно выполнено ЭхоКГ-исследование, по результатам которого выявлено снижение ФВ ЛЖ до 37%. Нами также было выявлено снижение показателя ГПД ЛЖ до 6,4%. Была построена полярная диаграмма, полученная на основании записи видеопетель при ЭхоКГ-исследовании больного.

На **рис. 2.2** представлена полярная диаграмма ГПД ЛЖ пациента Б., с кардиотоксичностью, индуцированной противоопухолевой терапией, на которой определяется характерное снижение деформации ЛЖ в его базальных сегментах по окружности (на диаграмме — синим цветом) с сохранением нормальной сократимости средних сегментов ЛЖ и гиперкинезом его верхушки.

Через несколько месяцев у пациента было отмечено возникновение клинических проявлений ХСН. Его стала беспокоить одышка при незначительной физической нагрузке, появилась утомляемость, слабость, отеки нижних конечностей. Все вышеперечисленные симптомы и признаки ХСН свидетельствуют о развитии кардиотоксичности у данного больного. Этот диагноз подтверждается характерным видом полярной диаграммы со значимым снижением локальных показателей деформации, преимущественно в базальных

сегментах ЛЖ, окрашенных синим цветом по окружности диаграммы, и повышенной сократимостью верхушечных сегментов ЛЖ, окрашенных ярко-красным цветом.

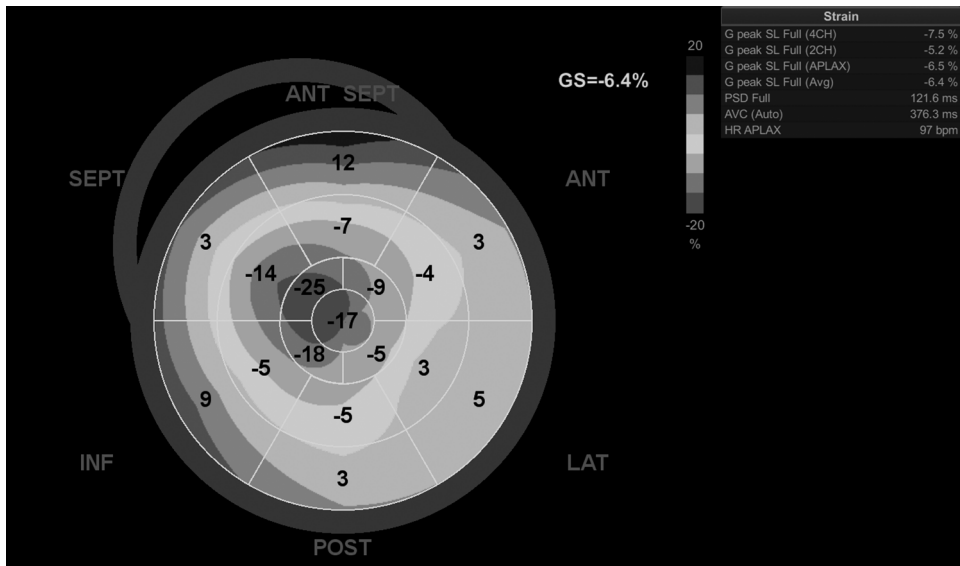


Рис. 2.2. Полярная диаграмма глобальной продольной деформации левого желудочка пациента Б., 36 лет, с кардиотоксичностью, индуцированной противоопухолевой терапией, см. также на цветной вклейке

Клинический пример 2. Пациентка П., 73 года, была направлена в Университетскую клинику Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины Минздрава России сразу после выявления у нее РМЖ на дообследование перед началом противоопухолевого лечения. При сборе анамнеза выяснено, что в течение многих лет больная страдает гипертонической болезнью. У пациентки были выявлены СД и нарушение ритма сердца: пароксизмальная форма ФП. Отмечено наличие тромбоза глубоких вен голени в анамнезе. Больная была стратифицирована в категорию очень высокого риска развития кардиотоксичности по шкале клиники Мауо (США), а также в соответствии с рекомендациями ESC по кардиоонкологии 2022 г. По данным лабораторного обследования, у пациентки было отмечено повышение уровня калия до 5,7 ммоль/л, брадикардия (частота сокращения желудочков — 54 уд/мин), что не позволило назначить ей кардиопротективную терапию в виде фиксированной комбинации иАПФ и β-адреноблокатора. Исходно по данным ЭхоКГ была отмечена ФВ ЛЖ 61%, ГПД ЛЖ 18,7%. По завершении второго курса химиотерапии антрациклинами и трастузумабом больная отметила появление одышки в покое и отеков нижних конечностей. При осмотре были выявлены выраженные отеки нижних конечностей до средней трети бедра, аускультативно в нижних отделах легких выслушивались единичные влажные незвонкие мелкопузырчатые хрипы симметрично с двух сторон. Повторно была выполнена ЭхоКГ. По результатам повторного исследования ФВ ЛЖ снизилась до 47%, также

было отмечено снижение показателя ГПД ЛЖ >15% от исходного значения, в абсолютном выражении до -11,5%.

Была построена полярная диаграмма ГПД ЛЖ, которая имела характерный вид. На **рис. 2.3** представлена полярная диаграмма ГПД ЛЖ пациентки П., 73 года, с кардиотоксичностью, индуцированной противоопухолевой терапией, на которой определяется характерное снижение деформации ЛЖ в его базальных сегментах по окружности (на диаграмме — синим цветом) с сохранением нормальной сократимости в средних сегментах и гиперкинезом верхушечных сегментов ЛЖ (красный цвет).

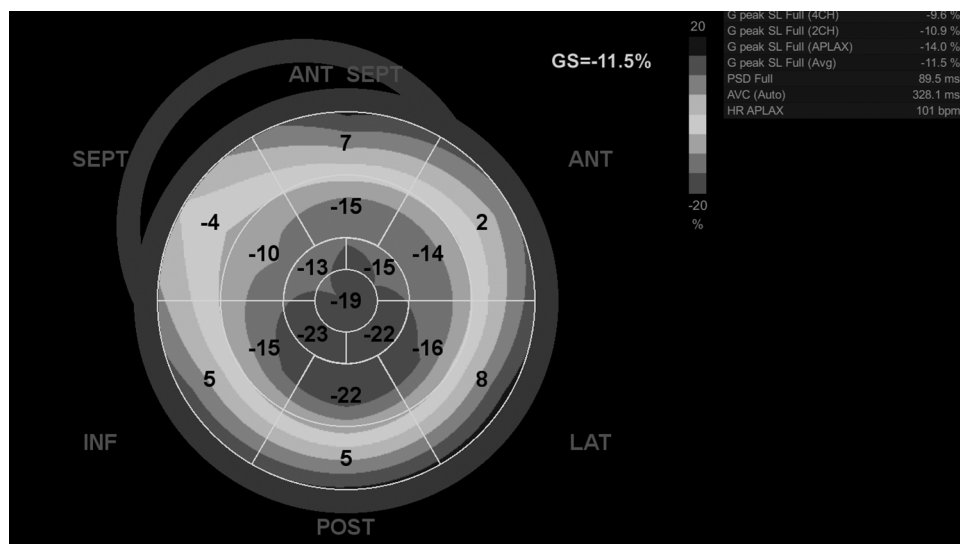


Рис. 2.3. Полярная диаграмма глобальной продольной деформации левого желудочка пациентки П., 73 года, с кардиотоксичностью, индуцированной противоопухолевой терапией, см. также на цветной вклейке

Данное изобретение предоставляет дополнительную информацию, на основании которой, помимо фиксации проявлений кардиотоксичности, может быть проведен дифференциальный диагноз с хроническими ССЗ (ИБС, ИМ, миокардитом и другими органическими заболеваниями ССС), сопровождающимися локальным, мозаичным снижением сократимости миокарда. Эта информация позволит своевременно отменить или приостановить проведение противоопухолевой терапии и начать медикаментозную кардиопротекцию и лечение ХСН у онкологических больных.

2.3.2. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография сердца

КТ грудной клетки или МРТ сердца может быть полезна для выявления субклинических изменений сердца, таких, например, как повышенный уровень коронарного кальция или внутрисердечные образования, определяемых с помощью легкодоступной стандартной методики визуализации, используемой для диагностики рака и определения его стадии [34].

При вторичной профилактике кардиотоксичности, а также у пациентов с симптомами или признаками ранее существовавшего ССЗ тщательная оценка функционального состояния сердца должна начинаться с комплексной ЭхоКГ в исходном состоянии для определения тяжести основного ССЗ [35].

В случае некачественных или неинтерпретируемых изображений ЭхоКГ или при необходимости уточнения конкретного ССЗ (например, гипертрофической кардиомиопатии) следует рассмотреть возможность проведения МРТ сердца для дальнейшей оценки риска кардиотоксичности.

Функциональные визуализирующие тесты, включая стресс-ЭхоКГ, перфузионную МРТ, следует выполнять для оценки ишемии у пациентов с симптомами (стабильная стенокардия, одышка), если существует клиническое подозрение на ИБС, особенно перед началом кардио- и вазотоксичной противоопухолевой терапии (например, фторпиримидином, ингибиторами VEGF, BCR-ABL, ингибиторами тирозинкиназы). Пациентам с низкой или промежуточной дотестовой вероятностью ИБС проведение КТ коронароангиографии для исключения обструктивной ИБС является надежным альтернативным методом с высокой чувствительностью [35].

2.4. КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

При кардиопульмональном тестировании с физической нагрузкой оценивается интегративная способность ССС транспортировать кислород и энергетический субстрат к скелетным мышцам во время нагрузки, которая описывается как кардиореспираторная подготовленность. Таким образом, кардиопульмональное нагрузочное тестирование может обеспечить глобальную оценку состояния ССС лучше, чем органоспецифичные методики. Результаты, полученные на основе кардиопульмонального нагрузочного тестирования в виде обычно измеряемой пиковой скорости потребления кислорода [36] или метаболических эквивалентов [37] во время дозированной физической нагрузки, относятся к одним из наиболее надежных предикторов сердечно-сосудистого здоровья и долголетия [38] и существенно улучшают качество стратификации риска кардиотоксичности [39]. Но пока неизвестно, является ли кардиопульмональное нагрузочное тестирование, проведенное до кардиотоксической химиотерапии, прогностическим фактором будущих сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, после определения потенциального риска кардиотоксичности противоопухолевой терапии для установления ее субклинических проявлений пациентам требуется последующее тщательное наблюдение и комплексное клинично-инструментальное и лабораторное обследование в динамике на протяжении всего лечения и после его окончания. Кратность контрольных визитов и объем инструментально-лабораторного обследования, а также длительность мониторинга находятся в прямой зависимости от степени риска потенциальной кардиотоксичности у конкретного пациента и класса противоопухолевого препарата, которым планируется проводить лечение этому пациенту.

При интерпретации полученных результатов инструментально-лабораторного обследования снижение ГПД ЛЖ на 15% и более исход-

ной ее величины либо снижение ФВ ЛЖ, определенной при ЭхоКГ по Симпсону, более чем на 10% от ее величины до химио-, таргетной, иммунной терапии и/или повышение уровня высокочувствительных тропонинов или НП должно быть расценено как появление субклинических признаков дисфункции миокарда ЛЖ. При этом необходимо предусмотреть возможность модификации противоопухолевой терапии с целью снижения ее кардиотоксичности и приступить к проведению вторичной медикаментозной профилактики ХСН по общепринятому алгоритму.

Неотъемлемой частью профилактических мероприятий химиотерапевтической кардиотоксичности является заблаговременная коррекция модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска и лечение у больного сопутствующих кардиологических заболеваний согласно общепринятым рекомендациям, а также изменение схемы противоопухолевого лечения с целью снижения ее потенциальной кардиотоксичности и использование кардиопротективных препаратов. При назначении противоопухолевой терапии, которая может вызвать кардиотоксичность, необходимо учитывать ее риск, особенно у пациентов, которые априори считаются подверженными очень высокому или высокому риску химиотерапевтического повреждения миокарда. Таким пациентам проведение медикаментозной профилактики и лечения субклинических проявлений ХСН следует проводить с учетом их демографических и клиничко-анамнестических особенностей, а также выраженности потенциальной кардиотоксичности выбранного для лечения химиотерапевтического агента. Но необходимо подчеркнуть, что для осуществления эффективной профилактики и адекватного лечения сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с противоопухолевой терапией, а также для выбора наиболее рациональной тактики дальнейшего ведения больных необходим комплексный подход при взаимодействии кардиолога, онколога, химиотерапевта, радиотерапевта и специалиста по визуализирующим технологиям.