

Для цитирования: Хачирова Э.А., Самойленко Л.Е., Шевченко А.О., Шевченко О.П. Оценка перфузии и диастолической функции миокарда у больных с микрососудистой дисфункцией и гипертонической болезнью на ранней стадии по данным перфузионной С-ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc-технетрилом. *Человек и его здоровье*. 2024;27(1):4–12. DOI: 10.21626/vestnik/2024-1/01. EDN: IYITA.

ASSESSMENT OF PERFUSION AND DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH EARLY-STAGE MICROVASCULAR DYSFUNCTION AND ARTERIAL HYPERTENSION ACCORDING TO ^{99m}Tc-SPECT/CT IMAGING

© Khachirova E.A.¹, Samoylenko L.E.², Shevchenko A.O.¹, Shevchenko O.P.¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (N.I. Pirogov RNRMU)

31, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation

² Medical Academy of Postgraduate Education Studies (MAPES)

2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 125993, Russian Federation

Objective: to study the correlation between quantitative perfusion parameters and the diastolic function in patients with microvascular dysfunction and arterial hypertension, stage 1, pain in the left half of the chest and intact coronary arteries (ICA), according to the single-photon emission computed tomography with ^{99m}Tc.

Material and methods. The study included 29 patients with stage I arterial hypertension confirmed by 24-hour blood pressure monitoring, without left ventricular hypertrophy, with pain in the left half of the chest and ICA, each of whom underwent diagnostic invasive coronary angiography and SPECT/CT of the myocardium with ^{99m}Tc-technetrite at rest and in combination with stress.

Results. In the examined patients with stage I arterial hypertension, without left ventricular hypertrophy with pain in the left half of the chest and ICA, according to S-SPECT/CT, disturbances in diastolic function (DF) of the LV, heterogeneity of perfusion at rest and stress-induced myocardial ischemia, corresponding to the initial manifestations of coronary insufficiency, were revealed, caused by a decrease in the perfusion reserve due to secondary microvascular dysfunction (vMSD), and is, apparently, the main factor in the occurrence of pain in the left half of the chest in this category of patients. A reliable inverse relationship has been established between speed and direct time indicators of LV DF and the prevalence and severity of stress-induced myocardial ischemia.

Conclusion. In patients with stage I arterial hypertension, without left ventricular hypertrophy with pain in the left half of the chest and ICA perfusion deficiency and myocardial ischemia are associated with a significant increase in diastolic duration and a decrease in the velocity parameters of LV DF, which is revealed by SPECT/CT data already in the early stages and initial stage of the HD disease. The occurrence of left-sided heart failure in patients with hypertension and ICA is associated with coronary insufficiency caused by vMSD.

Keywords: arterial hypertension; microvascular dysfunction; diastolic dysfunction; myocardial perfusion; single photon emission computed tomography.

Khachirova Elvira A. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Cardiology, N.I. Pirogov RNRMU, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2523-8907. E-mail: elchik09@mail.ru (correspondence author)

Samoylenko Ludmila E. – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Radiotherapy and Radiology, MAPES, Moscow, Russian Federation. E-mail: lesamoylenko@gmail.com

Shevchenko Alexey O. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology, N.I. Pirogov RNRMU, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4719-9486. E-mail: alxxshevchenko@aol.com

Shevchenko Oleg P. – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Cardiology, N.I. Pirogov RNRMU, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6661-146X. E-mail: olegshevchenko@yahoo.com

COMPLIANCE WITH PRICIPLES OF ETHICS

Protocol of the meeting of the local Ethics Committee of the Russian National Research University named after N.I. Pirogov No. 1535 dated 05/12/2014, expert opinion dated 01/15/2020.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Khachirova E.A. – data collection, literature analysis, interpretation of the results obtained, preparation of a draft manuscript; Samoylenko L.E. – design development and planning of all stages of the study; Shevchenko A.O. – justification of the manuscript, verification of critically important intellectual content; Shevchenko O.P. – final approval for publication of the manuscript.

Received 13.10.2023

Accepted 25.05.2024

For citation: Khachirova E.A.¹, Samoylenko L.E.², Shevchenko A.O.¹, Shevchenko O.P. Assessment of perfusion and diastolic function in patients with early-stage microvascular dysfunction and arterial hypertension according to ^{99m}Tc-SPECT/CT imaging. *Humans and their health*. 2024;27(1):4–12. DOI: 10.21626/vestnik/2024-1/01. EDN: IYITA.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ

© Хардикова Е.М., Мещерина Н.С., Михайленко Т.С., Леонтьева Т.С.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель – представить данные об имеющихся современных методах диагностики субклинической кардиоваскулярной токсичности химиотерапии.

Современные подходы к терапии онкологических заболеваний способствуют развитию стойкой ремиссии, что позволяет добиться увеличения продолжительности и качества жизни. Однако данные положительные эффекты терапии нивелируются развитием многочисленных побочных эффектов, среди которых наиболее значимыми являются сердечно-сосудистые осложнения.

Ранняя диагностика кардиоваскулярной токсичности у онкологических больных является «новой» приоритетной задачей для коллаборации онкологов и кардиологов, так как развитие или прогрессирование уже имеющегося сердечно-сосудистого заболевания оказывает значительное влияние на продолжительность и качество жизни онкобольных.

Настоящий обзор посвящен современным методам диагностики и мониторинга субклинической кардиоваскулярной токсичности, обусловленной противоопухолевой терапией.

Диагностика субклинической кардиотоксичности включает в себя двухмерную и трехмерную эхокардиографию, спекл-трекинг эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию, определение диастолической дисфункции. Данные методы визуализации способствуют ранней диагностике кардиоваскулярной токсичности, что позволяет положительно влиять на прогноз и качество жизни у онкологических больных, получающих химиотерапию.

Ключевые слова: химиотерапия; субклиническая кардиотоксичность; кардиоонкология.

Хардикова Елена Михайловна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8317-322X. E-mail: rx-elena@yandex.ru

Мещерина Наталья Сергеевна – д-р мед. наук, доцент, зав. каф. внутренних болезней № 1, КГМУ. ORCID iD: 0000-0002-9292-3093. E-mail: n.mescherina@yandex.ru

Михайленко Татьяна Сергеевна – ассистент каф. внутренних болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3273-5418. E-mail: tata_my95@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Леонтьева Татьяна Сергеевна – ассистент каф. внутренних болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-2699-7235. E-mail: s-tayana@mail.ru

Ведущей проблемой современного здравоохранения являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). В 2019 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) представила данные, согласно которым одна треть от всех смертей в мире (около 17,9 млн человек) приходится на долю кардиоваскулярной патологии [1]. В Российской Федерации (РФ) по данным российского статистического ежегодника заболеваемость ССЗ за 2019 год составила 2 млн 256 тыс., смертность за 2020 год превысила 1 млн человек [2]. Как в РФ, так и странах Запада, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность (СН) и нарушения ритма являются причиной более 50% всех летальных исходов от ССЗ [3].

При этом необходимо отметить, что также во всем мире лидерами в структуре смертности являются онкологические заболевания [4], динамическое распространение которых однозначно свидетельствует о нарастании проблемы [5]. Так, по данным ВОЗ, в мире количество новых случаев заболеваемости раком в 2020 году составило более 19 млн человек, а смертность – 9,96 млн. Причем согласно прогнозам ВОЗ к 2040 году число новых случаев рака в мире

составит около 30 млн человек, а ожидаемая смертность превысит 16,3 млн, в том числе в РФ более 665 тыс. человек и 373 тыс., соответственно [6].

Однако следует подчеркнуть, что в настоящем показатели выживаемости растут у онкологических больных до 80% по сравнению с 25% в 1970 г. [7].

Современные химиотерапевтические препараты (ХТ) и эффективные схемы лечения позволяют сохранить жизнь и социальную адаптацию пациентов с онкологическим заболеванием на протяжении многих лет и даже десятилетий [8], чему также способствуют и такие факторы, как более раннее выявление некоторых видов рака благодаря внедрению оптимальных стратегий скрининга и новым моделям организации медицинской помощи в специализированных центрах [8].

В мире в настоящее время зарегистрировано более 1,5 тысяч эффективных препаратов для лечения онкозаболеваний, однако практически все они обладают серьезными негативными эффектами на сердечно-сосудистую систему (ССС) [9, 10]. Согласно результатам целого ряда исследований у пациентов, которые получают или

получали ХТ, наиболее часто регистрируются такие осложнения, как АГ, ИБС, нарушения ритма и удлинение интервала QT [11, 12].

На основании отмеченных закономерностей международное экспертное сообщество отметило, что рост смертности у пациентов с онкологическим заболеванием часто не связан со смертностью от онкологических заболеваний, а зачастую именно кардиотоксичность (КТ) становится ведущей причиной ССЗ и смертности у этой категории больных [13]. Так, в зависимости от конкретного вида опухоли до 30% пациентов умирают от сердечно-сосудистых причин. Определено, что развитие СН в результате лечения онкопатологии увеличивает риск смертности в 3,5 раза [14].

Известно, что современные протоколы ХТ рака могут воздействовать практически на любой компонент ССС и обладают разной степенью сердечно-сосудистой, метаболической, иммунной и аритмогенной токсичности [15].

Дебют развития ССЗ может возникнуть как во время ХТ, так и после завершения лечения, даже спустя много лет, не только за счет КТ, но и наличия общих факторов риска (ФР), как ССЗ (наличие у пациента ИБС, АГ, ХСН), так и злокачественных новообразований (ЗНО) [16, 17].

Согласно целям ВОЗ приоритетным направлением является ранняя диагностика и лечение ССЗ [4]. Как известно, развитие ССЗ – это достаточно медленный процесс, переходящий от субклинических изменений к клиническим проявлениям, который может быть катастрофически ускорен негативными эффектами препаратов, используемых в лечении онкозаболевания.

Именно поэтому в настоящее время не вызывает сомнений актуальность и научно-практическая значимость проведения исследований, направленных на раннее выявление токсичности лекарственных препаратов и замедления прогрессирования ССЗ у онкобольных. Данное направление может быть эффективно для базовой оценки потенциальных рисков путем поиска специальных маркеров [18], с помощью которых удастся своевременно и точно идентифицировать субклинические признаки КТ во время ХТ, тем самым обеспечив возможность раннего вмешательства для коррекции прогрессирования необратимого повреждения ССС [19].

Цель обзора – проанализировать имеющиеся данные о современных методах диагностики субклинической КТ во время ХТ на основе публикаций. Обзор позволит привлечь внимание кардиологов к проблеме ранней диагностики кардиоваскулярной патологии на фоне лечения онкозаболеваний, так как своевременное выявление кардиотоксичности, связанной с химио-

терапией, позволит определить наиболее эффективные варианты лечения.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Проведены поиск и анализ источников в базах данных Pubmed и e-library по ключевым словам: «chemotherapy», «химиотерапия», «subclinical cardiotoxicity», «субклиническая кардиотоксичность». Годы поиска – 2011-2023. В настоящий описательный обзор вошли обобщенные и систематизированные данные 69 источников: актуальных клинических исследований, отчетов и систематических обзоров.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время решающую роль в принятии клинических решений при онкозаболеваниях играет визуализация [20].

По данным российских и европейских рекомендаций одним из основных методов диагностики КТ является *двухмерная эхокардиография (2D-ЭхоКГ)*, с помощью которой оценивается структурно-функциональное состояние сердца. Доказано, что надежным предиктором сердечных исходов в общей популяции является ФВ ЛЖ [21].

Действительно, 2D-ЭхоКГ является наиболее распространенным методом визуализации, с помощью которого можно оценить функцию сердца до назначения, во время и после потенциальной КТ терапии [22].

Прежде всего это связано с широкой доступностью метода, универсальностью выполнения и хорошей воспроизводимостью. С помощью 2D-ЭхоКГ возможно оценить размеры камер сердца, объем левого предсердия и конечные объемы ЛЖ (конечный систолический объем, конечный диастолический объем), функцию желудочков, а также патологию клапанов, перикарда и крупных сосудов, что важно для оценки ХТ и радиационно-индуцированной КТ [23].

По данным согласованного мнения российских экспертов, сократимость миокарда с расчетом ФВ ЛЖ (по методу Симпсона) с помощью двухмерной 2D ЭхоКГ должна быть оценена у всех пациентов с факторами риска ССЗ перед проведением ХТ. Субклиническим маркером дисфункции миокарда ЛЖ является снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от ее величины до ХТ до конечного значения менее 53% [24].

Однако низкая чувствительность для обнаружения минимальных изменений функции ЛЖ, возможные трудности в выявлении локальных изменений сократимости ЛЖ, отсутствие учета региональных аномалий движения стенки и вариабельность измерений ФВ ЛЖ до 8-10% делают этот метод исследования не столь чув-

ствительным в кардиоонкологии [25]. Также достоверность результатов может быть искажена плохим качеством визуализации. В ряде исследований было продемонстрировано, что ФВ ЛЖ может оставаться в пределах нормы, несмотря на задокументированную токсичность препаратов [26].

При этом снижение ФВ ЛЖ отражает только изменения объемных показателей ЛЖ, таких как конечный диастолический объем ЛЖ (КДО) и конечный систолический объем (КСО), но не показателей сократимости, типы ремоделирования, пред- и постнагрузки, которые являются важными факторами, определяющими ФВ ЛЖ. [27]. При этом следует учитывать, что во время ХТ часто наблюдается увеличение объемных показателей ЛЖ из-за внутривенного введения препаратов или, наоборот, их уменьшение из-за побочных эффектов препаратов (развитие рвоты или диареи).

Недостатком определения ФВ ЛЖ является и то, что снижение ФВ ЛЖ отражает позднее проявление КТ, снижая вероятность обратимости ремоделирования сердца [28]. Данные результаты подчеркивают ограничения в использовании 2D ЭхоКГ для выявления незначительного снижения ФВ ЛЖ и диктует необходимость поиска других маркеров, на которые не влияют условия нагрузки [29].

Трехмерная эхокардиография (3D-ЭхоКГ) является более точным методом (погрешность <5%) по сравнению с методом Симпсона [30], при этом результаты сравнимы с МРТ для выявления субклинической дисфункции миокарда [31]. Однако текущее состояние доказательной базы не позволяет рекомендовать рутинное использование 3D-ЭхоКГ как метода для стратификации риска или мониторинга КТ.

Принимая во внимание данные ограничения, в последние годы ведется активный поиск новых методов оценки субклинической КТ, одним из которых является *2D ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации (ГПД)* [32].

Исследователи Совета кардиоонкологов Европейского общества кардиологов, Ассоциации сердечной недостаточности и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации предложили использовать в качестве современного инструмента визуализации ССЗ в кардиоонкологии показатель ГПД при использовании спекл-трекинг *ЭхоКГ (СТЭ)*, который должен быть произведен как до начала терапии ЗНО, так и после ее завершения [33].

По данным ряда исследований продемонстрировано, что СТЭ является перспективной современной методикой, с помощью которой можно количественно оценить функцию миокарда [34], при этом оцениваемая с ее помощью ГПД обладает более высокой чувствительностью

и точностью результатов [35], демонстрирует свое превосходство по сравнению с ФВ ЛЖ, в прогнозировании развития ССЗ до лечения и на фоне ХТ, обладает высокой прогностической ценностью для определения субклинической КТ [36].

Общепринятые нормы для показателя ГПД до настоящего времени не существуют [37]. Установлено, что у онкобольных маркером ранней субклинической дисфункции ЛЖ является снижение ГПД более чем на 15% относительно исходных значений [29]. При этом в скорректированных ассоциациях более низкие значения ГПД ассоциировались с более высоким риском ССС [38].

В многочисленных исследованиях пороговые значения ГПД для выявления пациентов с риском КТ на фоне ХТ варьировал от -21,0% до -13,8% (медиана, -18,0%), с чувствительностью от 64% до 96% (медиана, 86%) и специфичностью от 45% до 95% (медиана, 73%) [39, 40].

При этом определено, что пороговые значения для конкретного исследования не зависят от заявленной специфичности ($p = -0,03$; $P = 0,94$) и чувствительности ($p = 0,54$; $P = 0,13$), а суммарное отношение шансов (ОШ) для ГПД было оценено в 12,27 (95% ДИ, 7,73-19,47; 95% интервалы прогнозирования (ИП), 7,03-21,42). Следует отметить, что мета-регрессионный анализ ($n = 9$, ДИ 95%) не выявил связи пороговых значений ГПД с размером исследования (-0.01 (-0.02-0.00), $P = 0,13$), средним возрастом пациентов (-0.03 (-0.24 - 0.17), $P = 0,71$), исходной ФВ ЛЖ (0.13 (-0.09 - 0.35), $P = 0,22$), исходной ГПД (0.29 (-0.13 - 0.70), $P = 0,15$), типом рака (рак груди или другой локализации) (-0.17 (-1.92-1.57), $P = 0,82$) или частотой развития КТ при использовании ХТ (-0.01 (-0.10 - 0.07), $P = 0,71$) [41].

Так, в исследовании Ali MT, et al., показатель ГПД до ХТ был достоверно связан с ССС ($p < 0,0001$), причем его снижение ниже 17,5% до начала ХТ антрациклинами ассоциировалось с 6-кратным увеличением ССС ($p < 0,0001$), таких как внезапная сердечная смерть или симптоматическая СН [42].

А в ретроспективном исследовании с участием 183 женщин с раком молочной железы до начала лечения была выявлена достоверная связь ГПД (ОШ на 1% снижения, 1,48; 95% ДИ, 1,15-1,89) с последующим развитием сердечно-сосудистых событий, связанных с терапией рака [43].

Таким образом, определение ГПД перед ХТ является эффективным инструментом для стратификации риска сердечно-сосудистых событий и может помочь адаптировать лечение для снижения КТ, вызванной антрациклинами.

Многочисленные исследования так же показали снижение ГПД у пациентов на фоне

ХТ [44] и обратимость изменений при подтвержденной КТ и при адаптации лечения [45].

Кроме того, имеются данные о связи онкозаболеваний и снижения продольной деформации правого желудочка (ПЖ). В ретроспективном исследовании Tadic M. et al., (2018 г.) выявили у 101 пациента раком различной этиологии, что еще до начала ХТ при проведении СТЭ может наблюдаться достоверное ($p < 0,001$) снижение продольной (ОШ 9,0; 95%, ДИ 2,20-23,50), циркулярной (ОШ 7,1; 95%, ДИ, 3,80-20,40) и радиальной деформации (ОШ 7,2; 95%, ДИ 3,41-25,10) ПЖ. Также было продемонстрировано, что рак независимо от этиологии был достоверно ($p < 0,001$) связан и со снижением общей продольной деформации ПЖ (ОШ 3,79; 95%, ДИ 2,18-10,92) и свободной стенки ПЖ (ОШ 5,73; 95%, ДИ 3,17-9,85) [46]. В ряде исследований было подтверждено снижение продольной деформации ПЖ во время ХТ [47]. В то же время в отношении циркулярной и радиальной деформации результаты исследований носят противоречивый характер [48], что требует дополнительных исследований в данном направлении.

Несмотря на многочисленные доказательства того, что ГПД является чувствительным маркером субклинической кардиотоксичности, в 2020 году завершилось международное многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование Strain sUrveillance of Chemotherapy for improving Cardiovascular Outcomes (SUCCOR), в котором не было подтверждено, что стратегия, основанная на рутинной оценке ГПД, превосходит мониторинг ФВ ЛЖ во время ХТ [49]. Однако, как и большинство других исследований, оно проводилось в популяции пациентов, получающих терапию антрациклиновыми препаратами [41]. Пациенты, получавшие ХТ, были случайным образом распределены в 2 группы, у первой группы КТ контролировалась с помощью СТЭ, у второй группы была под контролем ФВ ЛЖ в соотношении 1:1. Установлено, что через 1 год наблюдения между сравниваемыми группами пациентов разница в значениях ФВ ЛЖ между группами не была статистически значимой (группа с контролем по ГПД $57 \pm 6\%$ по сравнению с группой с контролем ФВ ЛЖ $55 \pm 7\%$; $p = 0,05$) [50].

В то же время согласно данным Европейского общества кардиологов совместно с рабочей группой по кардиоангиологии (2020 г.) оценка ГПД ЛЖ также является одним из наиболее важных показателей в стратификации ФР развития КТ [50].

Однако следует отменить и ограничения в диагностической точности оценки деформации ЛЖ, которая может быть снижена из-за колебаний АД, т.к. величина пиковой деформации

зависит как от сократительных свойств сердечной мышцы, так и постнагрузки во время систолы.

Колебания систолического АД (гипо- или гипертензия) могут способствовать временным изменениям ГПД на приеме и приводить к ложному заключению о состоянии миокарда. В соответствии с этой концепцией в последние годы был предложен новый неинвазивный ЭхоКГ метод, так называемая «миокардиальная работа» (MP), в основе которого лежит СТЭ, с измерением АД на плечевой артерии и изучением ГПД ЛЖ [51].

С помощью данной методики можно скорректировать информацию, полученную при исследовании ГПД ЛЖ на изменения систолического АД, провести дифференциальную диагностику между изменениями, связанными с ХТ, и изменениями, связанными с повышением постнагрузки, что значительно повысит точность диагностики [52].

С практической точки зрения оценка MP может быть полезным дополнением к исследованию ГПД у пациентов со значительными колебаниями АД во время наблюдения [53].

Наилучшей альтернативой 2D-СТЭ является усовершенствованный метод визуализации – *трехмерная ЭхоКГ (3D-ЭхоКГ)*. Использование объемной модели позволяет повысить воспроизводимость результатов, провести оценку таких параметров деформации ЛЖ, как глобальная продольная, радиальная и циркулярная, и количественно определить глобальную площадь деформации [54]. Поскольку глобальная площадь деформации является результатом сочетания продольной и циркулярной деформации, данный показатель можно рассматривать как интегрирующий параметр деформации, что делает его привлекательным для изучения субклинической дисфункции ЛЖ, в том числе и на фоне ХТ [55-57].

В 2017 году ученые из Шанхайского института ССЗ совместно с онкологами провели сравнительный анализ чувствительности и специфичности трехмерной 3D-ЭхоКГ с отслеживанием СТЭ для оценки систолической функции ЛЖ и ПЖ и 2D СТЭ у пациентов с лимфомой после проведения 4 курсов антрациклинсодержащей ХТ. Исследование показало, что с помощью 3D СТЭ можно определить субклиническую бивентрикулярную дисфункцию на более ранней стадии, чем при использовании 2D СТЭ. Так, пороговое значение ГПД ЛЖ, исследованное с помощью 3D СТЭ после ХТ, составила $-20,4\%$ (чувствительность 81%, специфичность 66%), пороговое значение ГПД ПЖ после терапии $-21,9\%$ (чувствительность 71%, специфичность 74%) от исходных уровней [46].

Coutinho CM et al., (2019 г.) определили, что при использовании 3D СТЭ изменения сократительной функции миокарда ЛЖ диагностируются раньше и имеют лучшую прогностическую значимость, чем при использовании 2D СТЭ. Циркулярная и радиальная деформации показали надежность для прогнозирования КТ с пороговыми значениями -34,2% и -34,4% соответственно, вариации которых наблюдались за 45 и 23 дня до постановки диагноза КТ. Показано, что показатель радиальной деформации, исследуемый при 3D СТЭ, являлся независимым предиктором развития КТ [58].

У больных В-клеточной лимфомой (n=101) при оценке параметров деформации с помощью 3D СТЭ на фоне антрациклиновой терапии было обнаружено ухудшение функций скручивания ЛЖ уже на раннем этапе проведения ХТ. Отмечено уменьшение таких параметров, как ротация верхушки и основания ЛЖ, кручения. Возможно, эти маркеры в дальнейшем можно будет использовать в качестве предикторов субклинических изменений [59].

Другие исследователи полагают, что в настоящее время 3D СТЭ является больше исследовательским методом, аргументируя тем, что использование этой методики требует большого опыта врача, кроме того, отсутствие стандартных алгоритмов и нормативных значений является основным препятствием для внедрения в реальную клиническую практику [46].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является эталонной методикой для раннего выявления КТ, позволяющая оценить такие ранние маркеры повреждения миокарда, как объем, толщину стенок, массу ЛЖ и сократительную функцию ЛЖ [60, 61].

Но только в единичных исследованиях представлены данные о возможностях использования МРТ для контроля развития КТ при использовании ХТ [62, 63].

Исследование пациентов с раком легких, получавших терапию ингибиторами контрольных точек, показало, что предсказать развитие субклинической КТ с помощью МРТ можно через 3 месяца после ХТ. Данный вывод был основан на полученных данных об относительном снижении показателя глобальной радиальной деформации ЛЖ ($29,8\% \pm 25,8\%$ $P = 0,036$) [64].

Однако рекомендации по использованию ограничены стоимостью, доступностью, неприемлемы для пациентов с клаустрофобией, металлическими имплантатами, а контрастирование с гадолинием противопоказано при почечной недостаточности. Кроме того, существует ограниченное количество исследований, которые сопоставляют долгосрочные результаты онкозаболеваний с результатами лечения пациентов, и отсутствуют согласованные серийные

данные, что препятствует интеграции новых МРТ в рабочие процессы принятия клинических решений.

В 2020 году канадские ученые провели сравнительный анализ variability параметров функции ЛЖ, измеренных с помощью изменения в 3D-ЭхоКГ, 2D-СТЭ и МРТ, и их связь с ССС, связанной с лечением рака, придя к выводу, что 2D-СПЭ является наиболее подходящим методом для клинического применения [65].

Таким образом, в настоящее время при ограниченной доступности МРТ 2D-СТЭ может считаться альтернативным методом с наименьшей variability изменений сердечной функции у пациентов, получающих ХТ [66].

Диастолическая дисфункция (трансмитральный диастолический поток). В 2018 году были подведены итоги первого многоцентрового исследования, посвященного диастолической дисфункции (ДД), спровоцированной как антрациклиновой, так и неантрациклиновой терапией рака. Пациенты имели онкозаболевания, которые требовали назначения ХТ, но были ФР ССЗ. Установлено, что обе эти схемы лечения индуцировали развитие ДД. Уже через 1 неделю после ХТ у 29 из 80 бессимптомных пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ развилась ДД I степени (по отношению максимальной скорости раннего быстрого наполнения ЛЖ к максимальной скорости позднего предсердного наполнения ЛЖ (E/A) и времени замедления пика E (DT)), которая сопровождалась изменениями уровней биомаркеров – увеличением N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида >125 пг/мл и сердечного тропонина I $>0,05$ нг/мл. Похожие результаты получены при попытке выявить предикторы ранней или отсроченной ДД после антрациклиновой или неантрациклиновой ХТ итальянскими исследователями (2020 г.). Через 1 неделю после ХТ у 26 из 67 пациентов, включенных в анализ, была выявлена ранняя ДД, а через 6 месяцев – у 13 из оставшихся 41 пациента наблюдалась отсроченная ДД. Как ранние, так и отсроченные случаи показали развитие ДД I степени (нарушение релаксации) при ЭхоКГ, что характеризовалось снижением E/A до или ниже нижней границы нормы и сопутствующим удлинением DT до или выше верхней границы нормы. ДД более высокой степени не наблюдалась ни через 1 неделю, ни через 6 месяцев ХТ. При этом отмечено, что возраст, пол и ХТ вызывали увеличение показателя вероятности по сравнению с контрольной группой (0,186, 95% ДИ -0,151–0,523, $P = 0,418$) [67].

В проспективном когортном исследовании с участием 362 женщин с раком молочной железы выявлено умеренное, но статистически значимое ухудшение диастолической функции

(снижение E/A). На основании анализа Каплана-Мейера аномальная степень диастолической функции присутствовала у 60% обследуемых через 1 год; 70% – к 2 годам и 80% – к 3 годам на фоне терапии доксорубицином. Развитие ДД с течением времени было связано с последующим снижением ФВ ЛЖ ($\beta = -2,1\%$, 95% ДИ -3,1, -1,2, $p < 0,001$), ухудшением ГПД ЛЖ ($\beta = 0,6\%$, 95% ДИ 0,1, 1,1, $p < 0,013$) и развитием ССС (отношение рисков (ОР) 2,2, 95% ДИ 1,1, 4,3, $p = 0,028$) [68].

Однако эти и другие исследования ЭхоКГ с определением трансмитрального диастолического потока, как маркера субклинической КТ, были выполнены только у пациентов с раком молочной железы, получающих терапию доксорубицином или трастуцизумабом. Пациенты с другой локализацией онкопатологии и получающие другие ХТ препараты в исследования не включались [69].

Таким образом, изучение КТ влияния противоопухолевой терапии на прогрессирование сердечно-сосудистого ремоделирования является перспективным направлением. Учитывая имеющиеся данные о риске ССЗ у онкологических больных, встает вопрос об оценке сердечно-сосудистого статуса пациента до начала противоопухолевого лечения, во время терапии и после завершения для выявления субклинических маркеров кардиотоксичности. Такими диагностическими методами в настоящее время являются двух- и трехмерная ЭхоКГ с анализом СТЭ, миокардиальной работы, МРТ сердца, а также исследование ДД с помощью оценки трансмитрального кровотока. Данные методы позволят определить подходы к профилактике и лечению субклинической кардиотоксичности.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Хардикова Е.М., Михайленко Т.С., Леонтьева Т.С. – анализ литературы, подготовка черновика рукописи; Мещерина Н.С. – анализ литературы, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World Health Organization Cardiovascular diseases (CVDs) Fact Sheet. 2021. [(accessed on 1 Desember 2021)]. Available online: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Федеральная служба государственной статистики: [Электронный ресурс] [Federal State Statistics Service: [Electronic resource] (in Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>
- Pahwa R., Jialal I. Atherosclerosis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet], 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507799/>
- Atlas Writing Group; Timmis A., Townsend N., Gale C.P., Torbica A., Lettino M., Petersen S.E., Mossialos E.A., et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 (Executive Summary). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;6(1):7–9. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcz065.
- Altena R., Hubbert L., Kiani N.A., Wengström Y., Bergh J., Hedayati E. Evidence-based prediction and prevention of cardiovascular morbidity in adults treated for cancer. *Cardio-Oncology*. 2021;7(1):20. DOI: 10.1186/s40959-021-00105-y.
- International agency for research on cancer: cancer tomorrow [electronic resource] URL: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype>
- Rubens-Figueroa J., Cárdenas-Cardós R. Importance of cardio-oncology. How to detect subclinical heart failure. *Arch Cardiol Mex*. 2021;91(2):229–234. DOI: 10.24875/ACM.19000394.
- Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21654.
- Shapiro C.L. Cancer Survivorship. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2438–2450. DOI: 10.1056/NEJMr1712502.
- Мещерина Н.С., Михайленко Т.С., Хардикова Е.М., Сараев И.А., Леонтьева Т.С. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная химиотерапией и таргетными препаратами: механизмы развития, подходы к диагностике и профилактике. *Человек и его здоровье*. 2021;24(4):24–33 [Mescherina N.S., Mikhailenko T.S., Khardikova E.M., Saraev I.A., Leontieva T.S. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and target drugs: mechanisms, diagnostic and preventive approaches. *Humans and their Health*. 2021;24(4):24–33 (in Russ.)]. DOI: 10.21626/vestnik/2021-4/04. EDN: SYUPKS.
- Liu Y., Tan D., Shi L., Liu X., Zhang Y., Tong C., Song D., Hou M. Blueberry anthocyanins enriched extracts attenuate cyclophosphamide-induced cardiac injury. *PLoS One*. 2015;10(7):e0127813. DOI: 10.1371/journal.pone.0127813.
- Dent S., Liu P., Brezden-Masley C., Lenihan D. Cancer and Cardiovascular Disease: The Complex Labyrinth. *J Oncol*. 2015;2015:516450. DOI: 10.1155/2015/516450.
- Anker M.S., Von Haehling S., Landmesser U., Coats A.J., Anker S.D. Cancer and heart failure—more than meets the eye: Common risk factors and comorbidities. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(10):1382–1384. DOI: 10.1002/ejhf.1252.
- Hamo C.E., Bloom M.W., Cardinale D., Ky B., Nohria A., Baer L., Skopicki H., Lenihan D.J., et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 2: Prevention, Treatment, Guide-

- lines, and Future Directions. *Circ Heart Fail.* 2016;9(2):e002843. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002843.
15. Мещерина Н.С., Степченко М.А., Леонтьева Т.С., Хардикова Е.М., Михайленко Т.С. Подходы к ранней диагностике и профилактике кардиоваскулярной токсичности, индуцированной таргетными препаратами и ингибиторами контрольных точек иммунитета, в онкогематологии (обзор литературы). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(1):3337 [Mescherina N.S., Stepchenko M.A., Leontieva T.S., Khardikova E.M., Mikhailenko T.S. Approaches to early diagnosis and prevention of cardiovascular toxicity induced by targeted drugs and immune checkpoint inhibitors in oncohematology: a literature review. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(1):3337 (in Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3337. EDN: NFLIGQ.
 16. Vincent L., Leedy D., Masri S.C., Cheng R.K. Cardiovascular disease and Cancer: is there increasing overlap? *Curr Oncol Rep.* 2019;21(6):47. DOI: 10.1007/s11912-019-0796-0.
 17. Rafati S., Baneshi M.R., Bahrapour A. Factors Affecting Long-Survival of Patients with Breast Cancer by Non-Mixture and Mixture Cure Models Using the Weibull, Log-logistic and Dagum Distributions: A Bayesian Approach. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(2):485–490. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.2.485.
 18. Zaha V.G., Hayek S.S., Alexander K.M., Beckie T.M., Hundley W.G., Kondapalli L., Ky B., Leger K.J., et al. Future Perspectives of Cardiovascular Biomarker Utilization in Cancer Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(25):e551–e563. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001032.
 19. Hoeger C.W., Hayek S.S. Role of Cardiovascular Biomarkers in the Risk Stratification, Monitoring, and Management of Patients with Cancer. *Cardiol Clin.* 2019;37(4):505–523. DOI: 10.1016/j.ccl.2019.07.015.
 20. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В., Виценя М.В., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В., Панченко Е.П., Полтавская М.Г., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский кардиологический журнал.* 2022;(1): 6–79 [Chazova I.E., Ageev F.T., Aksenova A.V., Vicensya M.V., Gilyarov M.Yu., Martynyuk T.V., Panchenko E.P., Poltavskaya M.G., Potievskaya V.I., et al. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatments: diagnosis, prevention and treatment (2022). *Eurasian heart journal.* 2022;(1):6–79 (in Russ.)]. DOI: 10.38109/2225-1685-2022-1-6-79. EDN: SIVDQT.
 21. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Astegiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229–4361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244.
 22. Armenian S.H., Lacchetti C., Lenihan D. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract.* 2017;13(4):270–275. DOI: 10.1200/JOP.2016.018770.
 23. Кириченко Ю.Ю., Ильгисонис И.С., Иванова Т.В., Золотухина А.С., Хабарова Н.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(7):2923 [Kirichenko Yu.Yu., Ilgisonis I.S., Ivanova T.V., Zolotukhina A.S., Khabarova N.V., Privalova E.V., Belenkov Yu.N. Cardiovascular toxicity of antitumor therapy: effect on myocardial and vascular remodeling. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(7):2923 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2923. EDN: HDSBXX.
 24. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., et al. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(10):1063–1093. DOI: 10.1093/ehjci/jeu192.
 25. Кузьмина Т.П., Давыдкин И.Л., Терешина О.В., Данилова О.Е., Шпигель А.С., Бетанели Т.Ш., Наумова К.В., Попельнюк Н.С. Кардиотоксичность и методы ее диагностики у пациентов гематологического профиля (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019;39(1):34–42 [Kuzmina T.P., Davydkin I.L., Tereshina O.V., Danilova O.E., Shpigel A.S., Betaneli T.S., Naumova K.V., Popelnyuk N.S. Cardiotoxicity and methods of its diagnosis in hematology patients (review). *The Siberian Scientific Medical Journal.* 2019;39(1):34–42 (in Russ.)]. DOI: 10.15372/SSMJ20190105. EDN: YZAKFN.
 26. Posch F., Niedrist T., Glantschnig T., Firla S., Moik F., Kolesnik E., Wallner M., Verheyen N., et al. Left ventricular ejection fraction and cardiac biomarkers for dynamic prediction of cardiotoxicity in early breast cancer. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:933428. DOI: 10.3389/fcvm.2022.933428.
 27. Čelutkienė J., Plymen C.M., Flachskampf F.A., de Boer R.A., Grapsa J., Manka R., Anderson L., Garbi M., et al. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(12):1615–1633. DOI: 10.1002/ejhf.1330.
 28. Awadalla M., Hassan M.Z.O., Alvi R.M., Neilan T.G. Advanced imaging modalities to detect cardiotoxicity. *Curr Probl Cancer.* 2018;42(4):386–396. DOI: 10.1016/j.ccurrproblcancer.2018.05.005.
 29. Di Lisi D., Manno G., Novo G. Subclinical Cardiotoxicity: The Emerging Role of Myocardial Work and Other Imaging Techniques. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(6):100818. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100818.

30. Thavendiranathan P., Grant A.D., Negishi T., Plana J.C., Popovic Z.B., Marwick T.H. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:77–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.035.
31. Toro-Salazar O.H., Ferranti J., Lorenzoni R., Walling S., Mazur W., Raman S.V., Davey B.T., Gillan E., et al. Feasibility of echocardiographic techniques to detect subclinical cancer therapeutics-related cardiac dysfunction among high-dose patients when compared with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(2):119–131. DOI: 10.1016/j.echo.2015.10.008.
32. Саидова М.А., Авалян А.А., Ощепкова Е.В., Шитов В.Н., Чазова И.Е. Сравнительные возможности метода спекл-трекинг-эхокардиографии в двумерном и трехмерном режимах в выявлении субклинической кардиотоксичности у больных раком молочной железы. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):142–147 [Saidova M.A., Avalyan A.A., Oshchepkova E.V., Shitov V.N., Chazova I.E. Comparative capabilities of the speckle-tracking echocardiography technologies in two-dimensional and three-dimensional modes in the detection of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(12):142–147 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200431. EDN: XGQQKU.
33. Corrigendum to 'Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC)' [Eur J Heart Fail 2020;22:1504–1524]. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(2):345. DOI: 10.1002/ejhf.2153.
34. Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(2):248–255 [Nikiforov V.S., Nikishchenkova I.V. Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(2):248–255 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255. EDN: YOCTIR.
35. Baron T., Berglund L., Hedin E.M., Flachskampf F.A. Test-retest reliability of new and conventional echocardiographic parameters of left ventricular systolic function. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(4):355–365. DOI: 10.1007/s00392-018-1363-7.
36. Alam S., Chandra S., Saran M., Chaudhary G., Sharma A., Bhandhari M., Vishwakarma P., Pradhan A., et al. To study the usefulness and comparison of myocardial strain imaging by 2D and 3D echocardiography for early detection of cardiotoxicity in patients undergoing cardiotoxic chemotherapy. *Indian Heart J.* 2019;71(6):468–475. DOI: 10.1016/j.ihj.2019.11.253.
37. Авалян А.А., Саидова М.А., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Современные подходы к выявлению ранней субклинической кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, у больных раком молочной железы. *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2018;(3):50–61 [Avalyan A.A., Saidova M.A., Oshchepkova E.V., Chazova I.Y. Modern approaches to detecting early subclinical cardiotoxicity induced by chemotherapy in patients with breast cancer. *Eurasian heart journal.* 2018;(3):50–61 (in Russ.)]. EDN: XYZPKX.
38. Gripp E.A., Oliveira G.E., Feijó L.A., Garcia M.I., Xavier S.S., Sousa A.S. Global longitudinal strain accuracy for cardiotoxicity prediction in a cohort of breast cancer patients during anthracycline and/or trastuzumab treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(2):140–150. DOI: 10.5935/abc.20180021.
39. Guerra F., Marchesini M., Contadini D., Menditto A., Morelli M., Piccolo E., Battelli N., Pistelli M., et al. Speckle-tracking global longitudinal strain as an early predictor of cardiotoxicity in breast carcinoma. *Support Care Cancer.* 2016;24(7):3139–3145. DOI: 10.1007/s00520-016-3137-y.
40. Paraskevaidis I.A., Makavos G., Tsirigotis P., Psarogiannakopoulos P., Parissis J., Gkirkas K., Pessach I., Ikonomidis I. Deformation analysis of myocardial layers detects early cardiac dysfunction after chemotherapy in bone marrow transplantation patients: a continuous and additive cardiotoxicity process. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(11):1091–1102. DOI: 10.1016/j.echo.2017.07.010.
41. Oikonomou E.K., Kokkinidis D.G., Kampaktis P.N., Amir E.A., Marwick T.H., Gupta D., Thavendiranathan P. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019;4(10):1007–1018. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2952.
42. Ali M.T., Yucel E., Bouras S., Wang L., Fei H.W., Halpern E.F., Scherrer-Crosbie M. Myocardial Strain Is Associated with Adverse Clinical Cardiac Events in Patients Treated with Anthracyclines. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(6):522–527.e3. DOI: 10.1016/j.echo.2016.02.018.
43. Milks M.W., Velez M.R., Mehta N., Ishola A., Van Houten T., Yildiz V.O., Reinbolt R., Lustberg M., et al. Usefulness of integrating heart failure risk factors into impairment of global longitudinal strain to predict anthracycline-related cardiac dysfunction. *Am J Cardiol.* 2018;121(7):867–873. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.12.022.
44. Liu J.E., Barac A., Thavendiranathan P., Scherrer-Crosbie M. Strain Imaging in Cardio-Oncology. *JACC CardioOncol.* 2020;2(5):677–689. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.10.011.
45. Fei H.W., Ali M.T., Tan T.C., Cheng K.H., Salama L., Hua L., Zeng X., Halpern E.F., et al. Left Ventricular Global Longitudinal Strain in HER-2 + Breast Cancer Patients Treated with Anthracyclines and Trastuzumab Who Develop Cardiotoxicity Is Associated with Subsequent Recovery of Left Ventricular

- Ejection Fraction. *Echocardiography*. 2016;33(4): 519–526. DOI: 10.1111/echo.13168.
46. Tadic M., Baudisch A., Haßfeld S., Heinzel F., Cuspido C., Burkhardt F., Escher F., Attanasio P., et al. Right ventricular function and mechanics in chemotherapy- and radiotherapy-naïve cancer patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(10):1581–1587. DOI: 10.1007/s10554-018-1379-0.
 47. Chang W.T., Shih J.Y., Feng Y.H., Chiang C.Y., Kuo Y.H., Chen W.Y., Wu H.C., Cheng J.T., et al. The early predictive value of right ventricular strain in epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32(5):550–559. DOI: 10.6515/acs20151023a.
 48. Florescu M., Magda L.S., Enescu O.A., Jinga D., Vineranu D. Early detection of epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(1):83–92. DOI: 10.1016/j.echo.2013.10.008.
 49. Thavendiranathan P., Negishi T., Somerset E., Negishi K., Penicka M., Lemieux J., Aakhus S., Miyazaki S., et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):392–401. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.020.
 50. Negishi T., Thavendiranathan P., Penicka M., Lemieux J., Murbræch K., Miyazaki S., Shirazi M., Santoro C., et al. Cardioprotection Using Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy: 3-Year Results of the SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(3):269–278. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.10.010.
 51. Papadopoulos K., Özden Tok Ö., Mitrousi K., Ikonomidis I. Myocardial Work: Methodology and Clinical Applications. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):573. DOI: 10.3390/diagnostics11030573.
 52. Boe E., Russell K., Eek C., Eriksen M., Remme E.W., Smiseth O.A., Skulstad H. Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(11):1247–1255. DOI: 10.1093/ehjci/jev078.
 53. Kosmala W., Negishi T., Thavendiranathan P., Penicka M., De Blois J., Murbræch K., Miyazaki S., Shirazi M., et al. Incremental Value of Myocardial Work over Global Longitudinal Strain in the Surveillance for Cancer-Treatment-Related Cardiac Dysfunction: A Case-Control Study. *J Clin Med*. 2022;11(4):912. DOI: 10.3390/jcm11040912.
 54. Zhang L., Zhang R., Shuai P., Chen J., Yin L. A global case meta-analysis of three-dimensional speckle tracking for evaluating the cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy in breast cancer. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:942620. DOI: 10.3389/fcvm.2022.942620.
 55. Zhai Z., Qin W., Wang Z., Dong S., Guo X., Zhang C., Wang Z., Lu G., Huang L. Changes in left ventricular function induced by carboplatin combined with paclitaxel in patients with ovarian cancer identified using three-dimensional spot tracking imaging technology. *J Clin Ultrasound*. 2021;49(4):378–384. DOI: 10.1002/jcu.22941.
 56. Wang Z., Qin W., Zhai Z., Huang L., Feng J., Guo X., Liu K., Zhang C., et al. Use of spectral tracking technique to evaluate the changes in left ventricular function in patients undergoing chemotherapy for colorectal cancer. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(4):1203–1213. DOI: 10.1007/s10554-020-02103-0.
 57. Alam S., Chandra S., Saran M., Chaudhary G., Sharma A., Bhandhari M., Vishwakarma P., Pradhan A., et al. To study the usefulness and comparison of myocardial strain imaging by 2D and 3D echocardiography for early detection of cardiotoxicity in patients undergoing cardiotoxic chemotherapy. *Indian Heart J*. 2019;71(6):468–475. DOI: 10.1016/j.ihj.2019.11.253.
 58. Coutinho Cruz M., Moura Branco L., Portugal G., Galrinho A., Timóteo A.T., Rio P., Ilhão Moreira R., Mendonça T., et al. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography for the global and regional assessments of left ventricle myocardial deformation in breast cancer patients treated with anthracyclines. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(6):673–684. DOI: 10.1007/s00392-019-01556-1.
 59. Song F., Kang Y., Zhang C., Xu Y., Shi J., Guo Y., Zhang Q., Shu X., et al. The early variation of left ventricular twisting function in patients with lymphoma received anthracycline therapy assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiol J*. 2017;24(5):484–494. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0035.
 60. Jeong D., Gladish G., Chitiboi T., Fradley M.G., Gage K.L., Schiebler M.L. MRI in cardio-oncology: A review of cardiac complications in oncologic care. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(5):1349–1366. DOI: 10.1002/jmri.26895.
 61. Saunderson C.E.D., Plein S., Manisty C.H. Role of cardiovascular magnetic resonance imaging in cardio-oncology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(4):383–396. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa345.
 62. Zhang L., Awadalla M., Mahmood S.S., Nohria A., Hassan M.Z.O., Thuny F., Zlotoff D.A., Murphy S.P., et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Eur Heart J*. 2020;41(18):1733–1743. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa051.
 63. Faron A., Isaak A., Mesropyan N., Reinert M., Schwab K., Sirokay J., Sprinkart A.M., Bauernfeind F.G., et al. Cardiac MRI Depicts Immune Checkpoint Inhibitor-induced Myocarditis: A Prospective Study. *Radiology*. 2021;301(3):602–609. DOI: 10.1148/radiol.2021210814.
 64. Liu J., Cao Y., Zhu K., Yao S., Yuan M., Kong X., Liu X., Li Y., et al. Early evaluation of subclinical cardiotoxicity in patients with lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors by cardiovascular magnetic resonance: a prospective observational study. *Quant Imaging Med Surg*. 2022;12(10):4771–4785. DOI: 10.21037/qims-22-41.
 65. Lambert J., Lamacie M., Thampinathan B., Alaha M.A., Esmaeilzadeh M., Nolan M., Fresno C.U., Somerset E., et al. Variability in echocardiography and MRI for detection of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart*. 2020;106(11):817–823. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-316297.
 66. Houbois C.P., Nolan M., Somerset E., Shalmon T., Esmaeilzadeh M., Lamacie M.M., Amir E., Brezden-

- Masley C., et al. Serial Cardiovascular Magnetic Resonance Strain Measurements to Identify Cardiotoxicity in Breast Cancer: Comparison With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(5):962–974. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.09.039
67. Minotti G., Menna P., Camilli M., Salvatorelli E., Reggiardo G. Predictors of Early or Delayed Diastolic Dysfunction After Anthracycline-Based or Non-anthracycline Chemotherapy: A Pharmacological Appraisal. *J Pharmacol Exp Ther*. 2021;376(2):231–239. DOI: 10.1124/jpet.120.000323.
68. Upshaw J.N., Finkelman B., Hubbard R.A., Smith A.M., Narayan H.K., Arndt L., Domchek S., DeMichele A., et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 2):198–210. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.07.018.
69. Lange S.A., Jung J., Jaeck A., Hitschold T., Ebner B. Subclinical Myocardial Impairment Occurred in Septal and Anterior LV Wall Segments After Anthracycline-Embedded Chemotherapy and did not Worsen During Adjuvant Trastuzumab Treatment in Breast Cancer Patients. *Cardiovasc Toxicol*. 2016;16(2):193–206. DOI: 10.1007/s12012-015-9328-9.

Поступила в редакцию 02.06.2023

Подписана в печать 25.05.2024

Для цитирования: Хардикова Е.М., Мещерина Н.С., Михайленко Т.С., Леонтьева Т.С. Перспективные подходы неинвазивной диагностики субклинической кардиоваскулярной токсичности химиотерапии. *Человек и его здоровье*. 2024;27(1):18–27. DOI: 10.21626/vestnik/2024-1/02. EDN: KZKCUI.

PROMISING APPROACHES TO NONINVASIVE DIAGNOSIS OF SUBCLINICAL CARDIOVASCULAR TOXICITY OF CHEMOTHERAPY

© *Khaidikova E.M., Meshcherina N.S., Mikhailenko T.S., Leontieva T.S.*

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx Str., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective: to present data on available modern methods of diagnosis of subclinical cardiovascular toxicity of chemotherapy. Modern strategies of treatment of cancer allow to stable remission and increase life expectancy of patients, the success of which is balanced by increased mortality of cancer patients due to the development of side effects of chemotherapy, the most prognostically significant of which are cardiovascular complications.

Early diagnosis of cardiovascular toxicity in cancer patients is a “new” priority for collaboration of oncologists and cardiologists, as the development or progression of an already existing heart disease has a significant impact on the duration and quality of life of cancer patients.

This review, at the current level of development of medical science, presents methods of diagnosis and monitoring of subclinical cardiovascular toxicity against the background of chemotherapy.

Use for the diagnosis of subclinical cardiotoxicity such modern methods of visualization as two- and three-dimensional echocardiography, echocardiography with the definition of global longitudinal deformation of the myocardium – spectrum-tracking echocardiography, myocardial work, magnetic resonance tomography, definition of diastolic dysfunction allows to identify manifestations of cardiovascular toxicity in earlier terms, thereby affecting the prognosis and quality of life in cancer patients receiving chemotherapy treatment.

Keywords: chemotherapy; subclinical cardiotoxicity.

Khaidikova Elena M. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Diseases N 1, KSMU, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8317-322X. E-mail: rx-elena@yandex.ru

Meshcherina Natalia S. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 1, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9292-3093. E-mail: n.meshcherina@yandex.ru

Mikhailenko Tatiana S. – assistant lecturer at the Department of Internal Diseases No. 1, KSMU Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3273-5418. E-mail: tata_my95@mail.ru (correspondence author)

Leontieva Tatyana S. – assistant lecturer at the Department of Internal Diseases No. 1, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2699-7235. E-mail: s-tayana@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Khaidikova E.M., Mikhailenko T.S., Leontieva T.S. – literature review, preparation of the draft manuscript; Meshcherina N.S. – literature review, critical intellectual content verification, final approval for manuscript publication.

Received 02.06.2023

Accepted 25.05.2024

For citation: Khaidikova E.M., Meshcherina N.S., Mikhailenko T.S., Leontieva T.S. Promising approaches to noninvasive diagnosis of subclinical cardiovascular toxicity of chemotherapy. *Humans and their health*. 2024;27(1):18–27. DOI: 10.21626/vestnik/2024-1/02. EDN: KZKCUI.