

КАРДИООНКОЛОГИЯ, ЧАСТЬ 2. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ В КАРДИООНКОЛОГИИ

Плохова Е.В., Сорокин А.В., Стаферов А.В., Дундуа Д.П.

Ранняя диагностика и появление новых методов лечения рака привели к улучшению выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями. Однако, агрессивная терапия, направленная против злокачественного процесса, нередко приводит к новым заболеваниям. К ним, в первую очередь, следует отнести сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). В результате прямого воздействия лучевой терапии и химиотерапии на структуру сердца и сосудов происходит акселерация атеросклероза, поражение кардиомиоцитов и эндотелия, увеличивается склонность к тромбообразованию. Влияние противоопухолевого лечения на сердце разнообразно и наиболее часто определяется как кардиотоксичность.

Своевременная диагностика и выявление пациентов с высоким риском кардиотоксичности является первым шагом на пути к успешной профилактике ССЗ у онкобольных, не ставя под угрозу лечение рака, что в конечном итоге приводит к снижению общей смертности. К основным методам диагностики кардиотоксичности до и после лечения относят двухмерную эхокардиографию. Новые методы визуализации – трехмерная эхокардиография, speckle-tracking эхокардиография и магнитно-резонансная томография, показывают еще более высокую чувствительность при выявлении ранних изменений функции миокарда на фоне проводимой терапии рака. В данной статье рассматриваются основные диагностические алгоритмы и подходы, применяемые в кардиоонкологии.

Ключевые слова: кардиотоксичность, дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность, эхокардиография, speckle-tracking эхокардиография.

METHODS OF DIAGNOSIS IN CARDIO-ONCOLOGY

Plokhova E.V., Sorokin A.V., Staferov A.V., Dundua D.P.

Early diagnosis and advances in treatment have led to improved survival of patients with cancer, but have also increased morbidity and mortality due to treatment side effects. Cardiovascular diseases (CVDs) are one of the most frequent of these side effects. As a result of the direct effects of radiation therapy and chemotherapy on heart and vessels can be: acceleration of atherosclerosis, damage of cardiomyocytes and endothelium, and arterial and venous thrombosis. The direct effect of the cancer treatment on the heart is called cardiotoxicity. Early diagnosis and identification of patients at high risk of cardiotoxicity is the first step towards successful prevention of CVD in cancer patients without compromising cancer care, which ultimately leads to a reduction in mortality. Echocardiography is the method of choice for the detection of myocardial dysfunction during and after cancer therapy. New methods of imaging like three-dimensional echocardiography, speckle-tracking echocardiography, cardiac magnetic resonance show a higher sensitivity in detecting of early myocardial dysfunction during cancer therapy. This review outlines the main diagnostic algorithms and approaches used in cardio-oncology.

Key words: cardiotoxicity, left ventricular dysfunction, heart failure, echocardiography, speckle-tracking echocardiography.

Сократительная функция сердца

Влияние химиотерапии на сократительную функцию сердца изучено наиболее подробно. Частота возникновения дисфункции левого желудочка (ЛЖ) на фоне химиотерапии варьирует в широких пределах и зависит от препарата, его кумулятивной дозы (табл.1), длительности применения, а также исходного сердечно-сосудистого риска пациента (1).

Кардиотоксичность определяется как снижение сократительной функции сердца, характеризующееся уменьшением фракции выброса (ФВ) левого желудочка более чем на 10% до уровня менее 53% при исключении других причин, влияющих на сократимость, по согласительному документу Европейского общества кардиологов [1]. Соответственно, точность определения ФВ приобретает решающее значение, и при выборе метода следует учитывать его преимущества и ограничения (табл.2), а также ряд принципов:

- выбранный метод диагностики должен быть использован и в последующем для оценки в динамике на протяжении всего курса лечения;
- следует использовать методики с наилучшей воспроизводимостью;
- предпочтение следует отдавать методам визуализации, которые позволяют оценивать дополнительные параметры, например, функцию правых отделов сердца, состояние клапанного аппарата, перикарда и др.;

- преимуществом должны пользоваться методы с получением высококачественного изображения без дополнительной лучевой нагрузки;

Двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ) и расчет ФВ по методике Симпсона достаточно информативны для оценки сократимости миокарда, но вариабельность полученных данных довольно высокая, а при плохой качественной визуализации и вовсе не приемлема. Точность двухмерной ЭхоКГ повышается при использовании УЗИ контрастных препаратов. Качество изображения и точность измерения сопоставима с контрастной ангиокардиографией. Но эта методика по разным причинам не нашла широкого распространения. Методики расчета ФВ по формуле Тейхольца, визуальная оценка сократимости, приемлемые в практической работе, для целей кардиоонкологии не подходят.

Точность расчета объемов камер сердца и ФВ значительно повышается при трехмерной ЭхоКГ. Современные ультразвуковые приборы экспертного класса позволяют получать трехмерное изображение камер сердца в режиме реального времени. Кроме того, современные приборы снабжены пакетом программ для улучшения обработки и расчета объемов левого и правого желудочков. По точности расчетов объемов полостей сердца трехмерная ЭхоКГ приближается к «эталонным» методам диагностики, таким как магнитно-резонансная томография (МРТ) и мультиспиральная компьютерная томография

Таблица 1

Частота возникновения дисфункции левого желудочка, ассоциированная с химиотерапевтическими препаратами (1)

Химиотерапевтические препараты	Частота возникновения дисфункции, %	Химиотерапевтические препараты	Частота возникновения дисфункции, %
Антрациклины (дозозависимый эффект):		Антимикротубулиновые препараты (таксаны):	
Доксорубицин		Доцетаксел	2,3–13
400 мг/м ²	3-5	Паклитаксел	<1
550 мг/м ²	7-26	Моноклональные антитела:	
700 мг/м ²	18-48	Трастузумаб	1,7–20,1
Идарубицин (>90 мг/м ²)	5–18	Бевацизумаб	1,6–4
Эпирубицин (>900 мг/м ²)	0,9–11,4	Пертузумаб	0,7–1,2
Митоксантрон (>120 мг/м ²)	2,6	Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы:	
Алкилирующие препараты:		Сунитиниб	2,7–19
Циклофосфамид	7–28	Пазопаниб	7-11
Ифосфамид (<10–16 г/м ²)	0,5–17	Сорафениб	4-8
Антиметаболиты:		Ингибиторы протеазы	
Клофарабин	27	Карфилзомиб	11–25

Методы диагностики кардиотоксичности

Метод диагностики	Диагностические критерии	Преимущества	Ограничения
Эхокардиография: - 3D-оценка ФВ ЛЖ - 2D оценка ФВ ЛЖ по Симпсону - глобальная продольная деформация	- ФВ ЛЖ: снижение > 10 процентных единиц до значения ниже границы нормы (<53%); - GLS: снижение >15% относительно исходных значений.	- широкая доступность - отсутствие радиационного облучения - оценивает другие параметры гемодинамики и структуры сердца	- вариабельность между исследователями - качество изображения зависит от множества условий - техническое оснащение и межисследовательская вариабельность (для оценки продольной деформации)
Радионуклидная вентрикулография (MUGA)	- ФВ ЛЖ: снижение >10 процентных единиц при значении <50%	- высокая воспроизводимость	- радиационное облучение - ограничение данных о структуре и функции сердца
MPT	- применяется в случае, если другие методы оценивают пограничное или значимое снижение функции ЛЖ	- точность, высокая воспроизводимость - позволяет определить диффузный миокардиальный фиброз	- ограниченная доступность - адаптация пациента (клаустрофобия, задержка дыхания, длительное время обследования, металлические имплантаты)
Кардиальные биомаркеры: - Тропонин I - BNP - NT-proBNP	- роль рутинного определения требует дальнейших исследований	- точность, высокая воспроизводимость - широкая доступность • высокая чувствительность	- не установлена значимость небольшого повышения - роль рутинного определения не известна

Источник [1]. Сокращения: ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; MUGA – multiple-gated acquisition scanning (многокадровая синхронизированная изотопная вентрикулография); MPT – магнитно-резонансная томография; ВЧ – высокочувствительный; BNP – brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид).

(МСКТ). Возможность динамического наблюдения, высокая точность и воспроизводимость трехмерной ЭхоКГ делают ее приоритетной в кардиоонкологии.

Двухмерная эхокардиография

Роль 2D ЭхоКГ в диагностике кардиотоксичности определена в многочисленных исследованиях. Помимо оценки ФВ ЛЖ, ЭхоКГ позволяет выявлять нарушения локальной сократимости миокарда, наличие внутрисердечных образований, выпота в перикарде, оценить состояние клапанного аппарата сердца, уровень систолического давления в легочной артерии. По данным 2D ЭхоКГ ряд авторов сообщают об увеличении объемов ЛЖ на фоне лечения антрациклинами и трастузумабом, что свидетельствует о начальных проявлениях ремоделирования миокарда [2, 3]. В то время как объем левого предсердия значимо не изменялся [4]. Lange SA и соавт. (2016 г.) показали увеличение степени митральной регургитации на фоне химиотерапии, особенно при лечении трастузумабом [5]. Было показано, что при

лечении антрациклинами достоверно ухудшается диастолическая функция ЛЖ. Так, пиковая скорость раннего диастолического наполнения E, соотношение E/A, скорость диастолического антеградного кровотока в легочной вене, а также скорость E', оцененная с помощью тканевой миокардиальной доплер-ЭхоКГ, были значительно снижены после терапии антрациклинами уже в ранние сроки наблюдения (7 дней) [4]. Нарушение диастолической функции было отмечено и в долгосрочных наблюдениях. В частности, через 6 лет после терапии антрациклинами и трастузумабом наблюдалось снижение отношения E/A ($0,9 \pm 0,3$ против $1,1 \pm 0,3$, $p=0,003$), скорости пика E' ($10,2 \pm 2$ против $11,2 \pm 2,3$, $p=0,036$) по сравнению с группой контроля [6]. Следует отметить, что пациенты, имеющие нормальную диастолическую функцию после химиотерапии, в дальнейшем не имели снижения систолической функции ЛЖ (период наблюдения 9 месяцев после курса антрациклина и трастузумаба) [7]. Несмотря на то, что диастолическая функция, как правило, появляется раньше систолической на фоне

лечения рака [8], ее ценность в прогнозе поздней кардиотоксичности зависит от множества факторов, включая возраст, наличие артериальной гипертонии и преднагрузки.

Главным ориентиром в оценке кардиотоксичности все же остается ФВ. Доказано, что ФВ ЛЖ снижается как на фоне химиотерапии [4, 5, 9], так и лучевой терапии [10]. Однако снижение ФВ ЛЖ наблюдается чаще на поздних сроках после химиотерапии. Тем не менее, даже при выявлении снижения ФВ ЛЖ на раннем этапе после лечения антрациклинами и своевременной кардиопротективной терапии, более чем у трети пациентов сократимость миокарда не восстанавливается [11]. Этот факт не является столь неожиданным, так как ФВ ЛЖ достоверно не связана с гистологически подтвержденным повреждением кардиомиоцитов [12]. При этом известно, что у большинства пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью ФВ ЛЖ имеет ограниченную прогностическую ценность при значении $>45\%$ [13]. Учитывая данные ограничения, в последние годы вводится активный поиск новых методов оценки кардиотоксичности, более чувствительных и прогностически ценных.

Двухмерная speckle-tracking эхокардиография

Сердечная мышца, как известно, состоит из трех разнонаправлено ориентированных слоев – наружного косого, среднего циркулярного и внутреннего продольного. Благодаря скоординированному сокращению всех слоев в здоровом сердце обеспечивается максимально эффективный сердечный выброс. Специальная ультразвуковая методика, получившая название «speckle tracking» (в переводе от англ. – отслеживание точек) позволяет изучать амплитуду движения небольших участков – точек в миокарде. Процент изменения расстояния между точками называется деформацией. Для изучения трехмерной структуры сердца оценивается в 5 проекциях, а ЛЖ делится на 17 сегментов. Это позволяет получить информацию о сократительной функции миокарда (деформации) в продольном, радиальном и циркулярном пространственных направлениях. Деление на сегменты дает представление о локальной деформации по-сегментарно в разные периоды цикла, а также позволяет учитывать параметры ротации и скручивания ЛЖ (рис. 1).

В настоящее время появляется все больше данных о возможностях данного метода в диа-

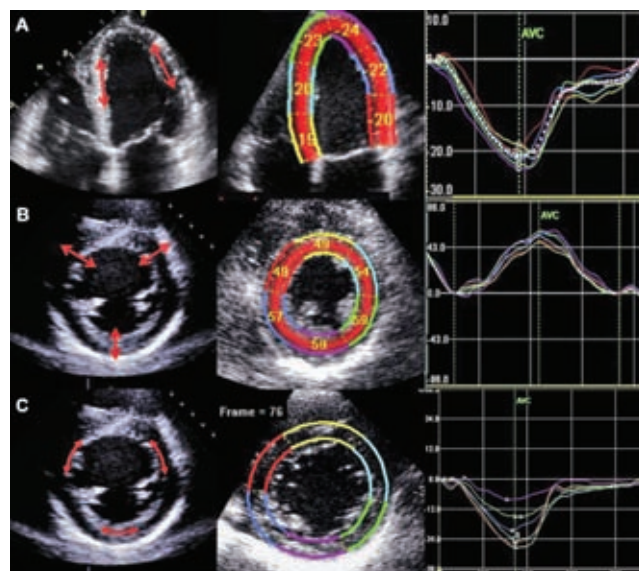


Рис. 1. Определение продольной деформации (А), радиальной деформации (В) и циркулярной (С) методом speckle-tracking ЭхоКГ [14].

В левой части рисунка стрелки указывают направление деформаций. В средней части – значения деформаций по сегментам (кроме циркулярной). В правой части – кривые деформаций. Нормальные значения для продольной деформации $-19,7\%$ (95% ДИ: от $-20,4\%$ до $-18,9\%$), для радиальной $47,3\%$ (95% ДИ: от $43,6\%$ до $51,0\%$) и циркулярной $-23,3\%$ (95% ДИ: от $-24,6\%$ до $-22,1\%$) [20]. AVC – время закрытия аортального клапана.

гностике раннего повреждения миокарда на фоне лечения рака и прогнозировании систолической дисфункции миокарда (кардиотоксичности). В основном это одноцентровые, реже многоцентровые исследования, проводившиеся у пациентов с раком молочной железы, лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами, лимфобластным или миелобластным лейкозом или остеосаркомой на фоне различных схем химиотерапии, включавших антрациклины [15-20]. Несмотря на неоднородность данных относительно возраста пациентов, типа рака, схем лечения и сроков наблюдения, все исследования продемонстрировали, что изменения деформаций миокарда происходят раньше, чем изменение ФВ ЛЖ и при более низких дозах антрациклинов, чем те, которые принято было считать кардиотоксичными [17]. Вопрос о том, являются ли изменения деформаций миокарда на фоне лечения рака результатом его повреждения, остается до конца не ясным, т.к. нет работ по оценке связи параметров с данными биопсии миокарда. Тем не менее, положительная связь между уровнем сывороточных маркеров повреждения (тропонин, активные формы кислорода) и показателями деформаций миокарда [16, 19, 21] позво-

ляет предполагать, что повреждение миокарда является следствием его повреждения.

В ряде исследований было показано, что именно **глобальная продольная систолическая деформация** (GLS, global longitudinal strain) обладает высокой прогностической ценностью в отношении развития кардиотоксичности и наименьшей вариабельностью. Многочисленные исследования показали снижение GLS у пациентов на фоне химиотерапии. Регионально наблюдалось уменьшение продольной деформации в септальном, передне-септальном, передне-латеральном и верхнем сегментах ЛЖ [5]. **Согласно рекомендациям, снижение глобальной продольной деформации >15% относительно исходных значений является маркером ранней субклинической дисфункции ЛЖ.** В связи с различием норм у разного программного обеспечения, рекомендуется определение параметров деформаций в динамике на одном и том же приборе [22].

Исследования показали, что снижение GLS прогнозирует последующее снижение ФВ ЛЖ и является более ранним маркером кардиотоксичности (рис. 2). При снижении продольной деформации на 15% высока вероятность развития систолической дисфункции в будущем. Так, на фоне лечения рака молочной железы антрациклинами, а затем таксанами и трастузумабом GLS предсказывала последующее развитие кардиотоксичности (снижение ФВ $\geq 10\%$ до значения $<55\%$) ($p=0,0003$). При значении GLS $< 19\%$ на момент окончания курса антрациклинами кардиотоксичность развивалась у 74% пациентов в отдаленном периоде (через 12 месяцев) и у 53% – за время наблюдения. Снижение GLS на 10-15%



Рис. 2. График «бычий глаз» демонстрирует изменение глобальной продольной деформации (GLS) в 17 сегментах миокарда ЛЖ на фоне лечения антрациклинами в течение 12 месяцев наблюдения [18]. Слева – исходные значения GLS и ФВ до химиотерапии, через 6 месяцев после терапии ФВ снизилась на 6%, но не соответствовала критериям кардиотоксичности. В то время как GLS снизилась на 15,4%, что согласно рекомендациям уже позволяет диагностировать кардиотоксичность. GLS (global longitudinal strain) – глобальная продольная сократимость, EF (ejection fraction) – фракция выброса.

от исходного значения также было достоверным прогностическим маркером развития кардиотоксичности ($p=0,011$) [19].

Кроме того, показатель GLS оказался более чувствительным маркером развития кардиотоксичности, чем ФВ ЛЖ. ФВ ЛЖ, определяемая по завершению лечения, не предсказывала кардиотоксичность в отдаленном периоде ($p=0,075$), в отличие от глобальной продольной деформации ($p=0,0003$). Так, снижение ФВ ЛЖ $> 8-10\%$ было обнаружено только у 15% пациентов, у которых в последующем развилась кардиотоксичность. В то время как уменьшение продольной деформации было выявлено в 78% случаев развития поздней кардиотоксичности [19].

В отношении прогностической значимости показателей деформации миокарда в развитии неблагоприятных клинических событий, Mousavi N. и соавт. на большой выборке ($n=2234$) показали, что значения GLS достоверно ниже в группе пациентов, у которых после лечения антрациклинами развились серьезные сердечно-сосудистые события (застойная сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смерть), чем в группе без таковых ($-16,0 \pm 2,5\%$ против $-17,7 \pm 2,6\%$, $p = 0,015$). GLS $\leq -16\%$ было связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий в 4,7 раза (ДИ: 1,50-15,96). При этом не было выявлено различий в значениях ФВ ЛЖ между группами с наличием и отсутствием неблагоприятных событий, а также у пациентов с GLS $\leq -16\%$ и GLS более чем -16% (54 ± 3 против $54 \pm 4\%$, $p=0,11$) (3). Интересно то, что ФВ ЛЖ и GLS оказались предикторами общей смертности в этой популяции, преимущественно от рака. Были выдвинуты гипотезы, что продольная деформация и, в меньшей степени, ФВ ЛЖ отражают прогрессирование опухоли, поскольку в некоторых исследованиях было показано, что рак сам по себе способен вызывать дисфункцию миокарда [23].

Подобные результаты были получены в ряде других исследований. Negishi K. и соавт. (2013 г) также показали, что глобальная продольная деформация является сильным ранним и независимым предиктором кардиотоксичности. Снижение данного параметра на 11% предсказывало развитие кардиотоксичности (снижение ФВ ЛЖ $>10\%$ единиц ниже нормы) с чувствительностью до 65% и специфичностью в 94%. У 30% пациентов, у которых через 12 месяцев развилась кардиотоксичность, GLS снижалась уже на 6 месяцев после начала химиотерапии (доксорубицин, трастузумаб), в то время как ФВ ЛЖ и пара-

метры тканевой доплерографии не изменились [18]. Позже (2014 г) эти же авторы сообщили, что GLS является не только эффективным параметром для выявления субклинической систолической дисфункции миокарда (в частности, на фоне терапии доксорубицином и трастузумабом), но и позволяет оценивать более точно эффективность проводимой кардиопротективной терапии (например, бета-блокаторами) [24].

Более того, недавнее исследование показало, что измерение GLS у пациентов с подтвержденной кардиотоксичностью по данным ФВ ЛЖ, позволяет идентифицировать обратимость изменений. Среднее значение GLS в группе обратимой кардиотоксичности (определенной согласно критериям консенсуса ASE/EACVI) составляло -17% и -11,7% в группе необратимой ($p < 0,0001$). Была показана независимая взаимосвязь глобальной продольной деформации, измеренной при подтвержденной кардиотоксичности, с ее обратимостью [2].

В отношении **радиальной и циркулярной деформаций** накоплены противоречивые данные. В некоторых работах достоверных изменений радиальной [6, 4] и циркулярной деформаций [25] на фоне терапии антрациклинами не было выявлено. В то же время есть исследования, показавшие ухудшение и циркулярной [4, 19, 26, 27] и радиальной [19, 25, 27] сократимости миокарда после курса лечения антрациклинами. Важным ограничением использования этих параметров деформации является их низкая воспроизводимость. Аналогичные ограничения имеет также скорость деформации. Важно отметить, что как радиальная, так и циркулярная деформации, оцененные методом speckle-tracking ЭхоКГ, не показали прогностическую ценность в определении кардиотоксичности [18, 19].

Показатели **кручения миокарда ЛЖ** также анализировались в рамках кардиотоксичности и в настоящее время являются потенциальными маркерами ранних изменений миокарда, но пока мало исследованными [27, 28]. Могноз С. и соав. (2013 г) показали, что через 6 недель после химиотерапии, включая антрациклины, наблюдалось ухудшение ротации верхушки, скручивания ЛЖ (LV twist) и GLS. Однако, индекс GLS x LV twist, оказался наиболее ранним предиктором поздней кардиотоксичности (площадь под кривой = 0,93), затем ухудшение GLS (0,84) и апикальной ротации (0,81) [27]. Этот параметр обеспечивает комбинированную оценку субэндокардиальной функции ЛЖ (GLS) и субэпикардиальной

(LV twist), потенциально представляя более чувствительную меру ранних изменений миокарда, хотя для этого требуется подтверждение в других исследованиях.

Влияние лучевой терапии на параметры деформации миокарда

Накоплены ограниченные данные в отношении влияния лучевой терапии на параметры деформации миокарда. В большинстве случаев лучевая терапия сочетается с химиотерапией, что не позволяет оценить реальное воздействие облучения и, по-видимому, имеет аддитивный эффект. Тем не менее, на фоне проведения лучевой терапии было отмечено снижение продольной сократимости миокарда, циркулярной деформации и ФВ ЛЖ [22, 29, 30]. Так, у женщин с раком молочной железы ($n=75$), сразу после лучевой терапии (ср. доза 9 ± 4 Гр) GLS составил $-17,5 \pm 1,9\%$, через 8 месяцев $-16,6 \pm 1,4\%$ и в 14 месяцев $-17,7\% \pm 1,9\%$ против $-19,4\% \pm 2,4\%$ до лучевой терапии ($p < 0,01$). Снижения ФВ ЛЖ при этом не наблюдалось. Чаще изменения наблюдались у женщин с раком левой молочной железы, и ограничивались изменениями передних сегментов миокарда ЛЖ. Именно при левостороннем раке было отмечено повышение уровня тропонина в крови [29].

В другом исследовании у пациентов с лимфомой Ходжкина через 22 ± 2 года после лечения оценивалась функция миокарда. Сравнивались группы только с лучевой терапией в области средостения ($n=20$, ср. доза 41 Гр) и лучевой терапией в сочетании с антрациклинами ($n=27$). GLS была значимо снижена в группе комбинированного лечения по сравнению с группой, получавшей только лучевую терапию ($-16,1 \pm 1,9\%$ против $-17,5 \pm 1,7\%$ соответственно, $p < 0,05$). При этом, обе группы пациентов имели достоверное снижение GLS по сравнению с группой контроля ($-20,4 \pm 1,7\%$, $p < 0,001$). Циркулярная деформация также уменьшилась в группах ($-18,3 \pm 3,2\%$ и $-17,8 \pm 3,6\%$ соответственно против $-22,5 \pm 2,1\%$ в группе контроля, $p < 0,001$). Фракция выброса ЛЖ не различалась между группами ($55 \pm 8\%$ против $56 \pm 6\%$, $p=1,0$), но была меньше по сравнению с контрольной группой ($62 \pm 5\%$, как $p < 0,05$) (10).

В идеале определение параметров деформации ЛЖ должно проводиться до и после каждого сеанса потенциально кардиотоксичной терапии. В таком случае появляется возможность своевременно поменять схему лечения, начинать профилактику сердечной недостаточности. Важно все

исследования проводить на одном и том же приборе определенного производителя, т.к. единых стандартов для разных производителей медицинской техники нет. Это принципиальный недостаток данной методики. Вторым недостатком – ограничения, связанные с неоптимальной визуализацией. Конституциональные особенности больного, наличие рубцов в области УЗИ «окна» могут в значительной степени повлиять на анализ. Третий фактор (несмотря на то, что методика автоматизирована) – субъективный, влияет на окончательный результат, а обучение методике требует времени. Немаловажно и то, что не все эксперты признают высокую прогностическую ценность speckle-tracking ЭхоКГ. Все эти факторы ограничивают применение speckle-tracking ЭхоКГ в рутинной клинической практике. Тем не менее, возможность предсказать развитие сердечной недостаточности на доклинической стадии – очень привлекательная перспектива, и методика представляет несомненный интерес.

Трехмерная эхокардиография

3D ЭхоКГ в реальном времени позволяет получить объемное изображение ЛЖ, точно рассчитать объемы ЛЖ без геометрических допущений, присущих 2D алгоритмам, таким как метод Симпсона. ФВ ЛЖ, измеренная методом 3D ЭхоКГ, имеет высокую точность и воспроизводимость, сходные с таковыми при МРТ.

Трехмерная speckle-tracking эхокардиография

Наилучшей альтернативой двумерной speckle-tracking ЭхоКГ (STE) является трехмерная (3D). Использование объемной модели позволяет избежать ограничений двумерных методов (например, потери «точек» при отслеживании) и повысить воспроизводимость результатов. Данный метод также позволяет лучше оценивать региональную сократимость. Исследования показали, что как 2D, так и 3D STE позволяют определять раннюю субклиническую дисфункцию миокарда ЛЖ на фоне химиотерапии. Однако при использовании 3D STE изменения сократительной функции миокарда диагностируются раньше. Так, после лечения антрациклинами (n=89) было отмечено достоверное снижение глобальной продольной деформации и циркулярной деформации ЛЖ непосредственно после 4-х циклов химиотерапии (p<0,01). В то время как снижение этих параметров, измеренных при 2D STE, наблюдалось только по оконча-

нию всего курса (p<0,05). Более того, с помощью 3D STE выявлено снижение продольной деформации правого желудочка, что не было показано для 2D STE [26].

В другом исследовании при оценке параметров деформаций с помощью 3D STE (n=92) уже в раннем периоде (через 12 недель) после начала лечения антрациклинами было отмечено значимое дозозависимое снижение продольной, радиальной и циркулярной деформаций. Следует отметить, что в этот период наблюдалось также повышение уровня тропонина Т. При этом ФВ ЛЖ, размеры ЛЖ, диастолические индексы и уровень NT-proBNP не изменились. В результате дополнительного анализа было отмечено, что только снижение GLS является независимым предиктором развития поздней кардиотоксичности (на 36 неделе после начала терапии) (отношение шансов 1,09, p=0,04). Авторы полагают, что ухудшение радиальной и циркулярной деформаций следует после снижения продольной сократимости, поэтому в прогнозе поздней кардиотоксичности не показали статистической достоверности. Хотя именно 3D STE позволяет избежать низкой воспроизводимости для этих деформаций [31].

Интересные данные получены Song F. и соавт. (2017 г), которые с помощью 3D STE показали, что после лечения антрациклинами наблюдается ухудшение функции скручивания ЛЖ: уменьшение ротации верхушки ($12,5 \pm 4,5^\circ$ против $6,0 \pm 3,2^\circ$) и основания ЛЖ ($-7,7 \pm 3,0^\circ$ против $-4,4 \pm 2,5^\circ$), кручения ($20,0 \pm 6,4^\circ$ против $9,8 \pm 4,5^\circ$). Эти параметры также могут претендовать на роль ранних субклинических изменений [9].

Несмотря на то, что 3D STE представляется перспективным методом в оценке кардиотоксичности, он пока недоступен в большинстве лабораторий, исследования не многочисленны и включают небольшое количество пациентов, поэтому его использование остается экспериментальным.

Радиоизотопные методы диагностики

Ранее равновесная радионуклидная вентрикулография (или MUGA – multiple-gated acquisition scanning) была наиболее распространенной альтернативой эхокардиографии при оценке пациентов, получавших химиотерапию [32]. При проведении исследования эритроциты из взятой у пациента порции крови «помечают» радиоактивной меткой (Tc) и вводят обратно в кровотоки. После реинфузии меченых эритроцитов проводят регистрацию, суммирование и компью-

терную обработку изображений сердца, полученных на протяжении нескольких сотен сердечных циклов. Значения ФВ ЛЖ, полученные при MUGA, продемонстрировали воспроизводимость и чувствительность, сравнимые с 3D-ЭхоКГ и МРТ. Однако сегодня MUGA относительно редко используется в онкологической практике из-за дополнительного радиационного облучения пациентов. Этому также способствует появление новых неинвазивных альтернативных методик, таких как МРТ и 3D-ЭхоКГ [32].

Тем не менее, некоторые ядерные технологии позволяют оценивать патофизиологические и нейрофизиологические процессы на тканевом уровне. Так, радионуклидные методики, например, сцинтиграфия с применением ^{123}I метайодбензилгуанидина (^{123}I -МИБГ) позволяет оценивать состояние симпатической иннервации сердца, изменения которой могут быть ранними маркерами повреждения. Нарушения нейрональной функции сердца, отражением которых является изменение захвата ^{123}I -МИБГ, могут быть следствием различных патологических процессов, но важно то, что снижение захвата радиофармпрепарата является достоверным предиктором сердечно-сосудистой смертности [33].

У пациентов, получавших антрациклины, было показано быстрое и дозозависимое снижение поглощения ^{123}I -МИБГ, что оказалось прогностически ценным в развитии поздней кардиотоксичности. При этом, данные изменения наблюдались раньше снижения ФВ ЛЖ [34, 35]. Снижение поглощения ^{123}I -МИБГ при воздействии доксорубицина было подтверждено гистологически повреждением нейронов сердца [36], а также отражает дисфункцию митохондрий миокарда [37].

Магнитно-резонансная томография

МРТ сердца – высокоточный метод изучения структуры и функции сердца, определения жизнеспособности миокарда. Возможность истинной трехмерной реконструкции структуры сердца позволяет рассчитывать объемы полостей сердца при МРТ с точностью, превосходящей по качеству ЭхоКГ и радионуклидные способы. Четкая визуализация миокарда, эндокардиальной поверхности позволяет также рассчитать массу миокарда. Преимущество МРТ заключается в высокой воспроизводимости результатов, отсутствии ионизирующего излучения [38]. Показано, что уменьшение массы миокарда ЛЖ на фоне лечения антрациклинами имеет дозо-

зависимый эффект и может быть первым признаком необратимой кардиотоксичности. Точное измерение ФВ ЛЖ в динамике также позволяет на ранних стадиях выявить потенциальный токсический эффект химиотерапии. Компьютерная реконструкция коротких срезов сердца позволяет получить трехмерное изображение от основания до верхушки, измерить полость правого желудочка (ПЖ) с максимальной точностью. Соответственно, расчетные показатели, такие как ФВ ЛЖ и особенно ПЖ, масса миокарда, превосходят по точности расчеты, произведенные при двухмерной ЭхоКГ, более воспроизводимы и менее зависимы от исследователя. В целом, данные двухмерной ЭхоКГ и МРТ сердца хорошо коррелируют, однако абсолютные значения по объемам различаются. По данным Armstrong и др. [39], ФВ ЛЖ по данным МРТ и трехмерной ЭхоКГ совпадали, в то время как объемные показатели были на 5% больше по данным двухмерной ЭхоКГ. По данным этого же исследования, ФВ ЛЖ 50%, как порогового для определения кардиотоксичности, может быть применена на основании МРТ, но не ЭхоКГ. Если решается вопрос о прекращении химиотерапии при достижении порогового уровня ФВ, то правильнее опираться на данные МРТ, а не двухмерной ЭхоКГ. При химиотерапии рака в динамике следует опираться на один метод оценки ФВ, идеально – МРТ, либо трехмерной ЭхоКГ (выполненной на одном аппарате одним исследователем). МРТ сердца – уникальная методика, совмещающая в себе возможность точной оценки сократимости и характера локального поражения миокарда. МРТ дает настолько ценную информацию, что часто позволяет не проводить биопсию миокарда для верификации диагноза. Данная методика может быть использована для определения ранней и поздней дисфункции миокарда у пациентов, получавших химиотерапию. Предварительные исследования показали, что при использовании T2-взвешенных последовательностей уже через 3 дня терапии антрациклинами наблюдается значимое повышение интенсивности сигнала, что отражает интерстициальный отек и прогнозирует снижение ФВ ЛЖ в течение ближайшего года [40]. При этом, увеличение интенсивности сигнала более чем в 5 раз на 3-й день лечения предсказывало значимое снижение ФВ ЛЖ к 28 дню [41]. Феномен отсроченного усиления позволяет идентифицировать ткань с медленным выведением контраста, чаще всего это участки фиброза. Fallah-Rad и соавт. обна-

ружили субэпикардальное линейное отсроченное усиление у всех 10 пациентов с кардиомиопатией, индуцированной трастузумабом [42]. Однако есть работы, которые не выявили отсроченного усиления на фоне терапии антрациклинами даже при снижении ФВ ЛЖ [43].

Маркером поздней кардиотоксичности считают снижение массы миокарда ЛЖ. При проведении МРТ пациентам, перенесшим рак молочной железы, в отдаленном периоде среднее значение массы ЛЖ оказалось менее 2-х стандартных отклонений от среднего значения в популяции в половине случаев [44].

Недостаток МРТ – его высокая стоимость, относительно малая доступность, невозможность выполнения исследования у кровати больного (45). Дополнительные трудности создают имплантаты и устройства из ферромагнитных сплавов. Больные, страдающие клаустрофобией, обычно не могут проходить обследование.

Мультиспиральная компьютерная томография сердца дает хорошо воспроизводимые и высокоточные данные о сократимости ЛЖ. МСКТ позволяет одновременно оценить состояние коронарного русла и сократимости миокарда, но ее недостаток в дополнительной лучевой нагрузке для пациента.

Биохимические маркеры повреждения миокарда

Тропонины I и T, определяемые в плазме крови – высокочувствительные маркеры повреждения миокарда и также, как и в случае инфаркта миокарда, могут быть ранними показателями кардиотоксичности. Определение уровня тропонина в динамике до и после лечения и на фоне терапии является следствием повреждения миокардиальных клеток, что позволяет вовремя скорректировать лечение. Уровень предсердного натрийуретического гормона коррелирует с нарушениями сократимости миокарда и позволяет не только диагностировать сердечную недостаточность, но и следить за эффективностью ее лечения [16, 19, 46, 47].

В исследовании, описанном ранее [16] была изучена роль биомаркеров в определении кардиотоксичности. В частности, концентрация NT-proBNP не изменялась и не предсказывала кардиотоксичность. В то время как повышенные высокочувствительного тропонина (≥ 30 пг/мл) показало высокую прогностическую способность в отношении кардиотоксичности ($p=0,04$).

Диагностика ИБС, заболевания перикарда и миокарда

Диагностика ИБС неинвазивными и инвазивными методами, функциональная оценка ишемии миокарда, консервативное лечение больных с проявлениями ИБС – важная задача кардиолога при наблюдении онкологических больных. При показаниях (острый коронарный синдром, тяжелая ишемия миокарда) чрескожные эндоваскулярные вмешательства могут быть спасительными для больного. Больные, получающие лучевую терапию при лечении опухолей средостения, легкого или молочной железы – особая группа, у которых коронарный атеросклероз и кальциноз коронарных артерий развивается быстро. Эта категория больных часто нуждается в инвазивной коронарной ангиографии для уточнения состояния коронарного русла [48-54].

Перикардиальный выпот – как осложнение лучевого воздействия и химиотерапии должен быть вовремя распознан. Своевременное лечение перикардита и перикардиального выпота не только улучшает качество жизни, но и прогноз, т.к. тампонада может привести к преждевременной смерти [55, 56-58].

Биопсия миокарда иногда необходима для постановки точного диагноза, а также для дифференциальной диагностики в сложных случаях. Биопсия миокарда по-прежнему является наиболее достоверным и точным методом диагностики повреждения миокарда [31, 59]. Интервенционный кардиолог может оказать существенную помощь и в данном случае.

В ряде случаев кардиотоксические препараты могут вызывать нарушения проводимости и блокады сердца. Имплантация временных или постоянных электрокардиостимуляторов – одна из задач кардиолога, который работает в команде кардиоонкологии.

Коронарография и катетеризация сердца

Инвазивная диагностика ИБС и катетеризация сердца (например, для биопсии миокарда) необходимы некоторым больным. Но, учитывая общее состояние онкологических пациентов, осложнения, связанные с сосудистым доступом, могут быть для них особенно опасными [60]. Анатомические особенности пациента могут стать причиной осложнений в месте доступа, они могут появиться в результате влияния рака и раковой терапии на систему кроветворения [61, 62, 63-67], состояния гиперкоагуляции, характерных для рака [20, 68-71], и возникать при возможном вза-

имедействии между раком и кардиальной терапией [72-74]. Даже небольшие сосудистые осложнения могут привести к более продолжительной госпитализации и неблагоприятному исходу [75, 76]. Перед началом катетеризации все пациенты должны пройти анализы на свертываемость, с целью выявления гипо- или гиперкоагуляции и на наличие инфекции, в связи с возможным угнетением иммунитета [73]. Необходимо тщательно выбирать доступ и принять необходимые меры для уменьшения осложнений, связанных с каждым из них [77-79]. Пункция артерий и вен под УЗИ и флюороскопическим контролем, применение игл небольшого диаметра – необходимые условия успешного вмешательства [79-82].

Бедренный доступ

Бедренный доступ, по сравнению с радиальным, связан с повышенным риском кровотечения даже при использовании устройства для закрытия места пункции сосуда [83]. Бедренный доступ дает оператору более широкие возможности для сложных коронарных вмешательств, ротационной атерэктомии, а также использования механических вспомогательных инструментов. Пункция общей бедренной артерии (ОБА) в среднем сегменте является оптимальной. Доступ вне этой зоны может привести к забрюшинному кровоизлиянию (ЗБК), формированию псевдоаневризмы, артериовенозного свища, тромбозу или обильному кровотечению [84-86], что может быть смертельно опасным для раковых пациентов. Поэтому необходимо тщательно идентифицировать паховую связку и «низший», из возможных, уровень пункции, чтобы предотвратить кровотечение. Устройства для закрытия места пункции сосуда снижают частоту кровотечений по сравнению с ручной компрессией, но их следует избегать при ослабленном иммунитете в связи с повышенным риском инфекционных осложнений или замедленной эндотелизации [87].

Радиальный доступ

Доступ через лучевую артерию предпочтительнее в связи более низким риском кровотечения и меньшим дискомфортом для пациента, чем при бедренном доступе [88]. Сокращение количества геморрагических осложнений может быть достигнуто даже у пациентов с ТП, получающих антикоагулянтную или антитромбоцитарную терапию [89–91]. Ранняя активизация после катетеризации через лучевую артерию ведет к меньшим тромботическим ослож-

нениям. При этом, радиальный доступ предполагает введение ангиокоагулянтов (гепарина), что остается проблемным для онкологических пациентов и является определенным ограничением. В зависимости от навыков оператора, преимущества лучевого доступа могут быть сведены на нет, если катетеризация связана с техническими сложностями, увеличением времени флюороскопии, повышением уровня рентгеновского облучения [92, 93]. При радиальном доступе использование гидрофильных интродьюсеров и катетеров малого диаметра принципиально важно для уменьшения риска кровотечений [82]. Гемостаз должен быть оптимальным, чтобы сократить риск окклюзии лучевой артерии, частота которого при радиальном доступе достигает 1-3% в общей популяции. Проницаемость лучевой артерии важна на случай, если эта артерия будет необходима для проведения инвазивного мониторинга давления, аортокоронарного шунтирования или в качестве артериального доступа при гемодиализе [94].

Заключение

Лечение онкологического больного – сложный процесс, требующий взаимодействия врачей различных специальностей. Лечение рака сегодня эффективно как никогда, но порой оно пагубно влияет на сердечно-сосудистую систему. Для своевременного выявления, профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений, связанных с химиотерапией и лучевой терапией, используется весь арсенал диагностических методов. Для оценки сократимости сердца, в первую очередь – это двух- и трехмерная эхокардиография, анализ деформации сердца – speckle tracking, МРТ сердца, радиоизотопная вентрикулография. Некоторые биохимические маркеры позволяют на раннем этапе диагностировать поражение миокарда, мониторировать течение сердечной недостаточности. Неинвазивная и инвазивная диагностика ИБС имеет свои возможности и ограничения. При проведении коронарографии предпочтительнее использовать радиальный доступ, как менее опасный в плане развития кровотечения, которое у онкологического больного может быть особенно опасным. Диагностические возможности в кардиоонкологии стремительно развиваются. Их грамотное применение важно, т.к. улучшает результаты лечения онкологического больного. Есть все основания предполагать, что в будущем комплексное лечение онкологического пациента станет еще более эффективным.

Литература:

1. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Mu oz D., Aboyans V., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* – 2016.
2. Fei HW, Ali MT, Tan TC, Cheng KH, Salama L, Hua L, Zeng X, Halpern EF, Taghian A, MacDonald SM, Scherrer-Crosbie M. 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 Apr;33(4):519-26.
3. Mousavi N, Tan TC, Ali M, Halpern EF, Wang L, Scherrer-Crosbie M. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50-59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015 Sep;16(9):977-84.
4. Boyd A, Stoodley P, Richards D, Hui R, Harnett P, Vo K, Marwick T, Thomas L. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS One.* 2017 Apr 13;12(4):e0175544.
5. Lange SA, 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 Apr;16(2):193-206.
6. Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G, Kennedy MJ, Murphy RT. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart.* 2010 May;96(9):701-7.
7. Serrano JM, González I, Del Castillo S, Mu iz J, Morales LJ, Moreno F, Jiménez R, Cristóbal C, Graupner C, Talavera P, Curcio A, Martínez P, Guerra JA, Alonso JJ. Diastolic Dysfunction Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Incidence and Predictors. *Oncologist.* 2015 Aug;20(8):864-72.
8. Stoodley PW, Richards DA, Boyd A, Hui R, Harnett PR, Meikle SR, Clarke JL, Thomas L. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013 Mar;14(3):228-34.
9. Song F, Kang Y, Zhang C, Xu Y, Shi J, Guo Y, Zhang Q, Shu X, Cheng L. 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 Mar 29.
10. Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T, Haugaa KH, Foss A, Foss SD, Edvardsen T. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol.* 2011 Feb 1;107(3):472-7.
11. Cardinale D Colombo A Lamantia G Colombo N Civelli M De Giacomo Get al Anthracycline-induced cardiomyopathy clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213–20.
12. Ewer MS Ali M Mackay B Wallace S Valdivieso M Legha Set al A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *J Clin Oncol* 1984;2:112–7.
13. Solomon SD Anavekar N Skali H McMurray JJ Swedberg K Yusuf S. et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005;112:3738–44.
14. V. Mor-Avi, R.M. Lang, L.P. Badano, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications *Eur J Echocardiogr*, 12 (2011), pp. 167-205.
15. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2263-70.
16. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107:1375-80.
17. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751-68.
18. Negishi K, Negishi T, Hare JL, et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:493-8.
19. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596-603.
20. Australian Government, National Health and Medical Research Council, Department of Industry. Tasmanian Study of Echocardiographic detection of Left ventricular dysfunction (TAS-ELF). Available from: www.australianclinicaltrials.gov.au/node/1716.
21. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, Deidda M, Dessì M, Madeddu C, Massa E, Mercuro G. Protective

effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J*. 2010 Sep;160(3):487.e1-7.

22. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhaes, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063–1093.

23. Tian M, Nishijima Y, Asp ML, Stout MB, Reiser PJ, Belury MA. Cardiac alterations in cancer-induced cachexia in mice. *Int J Oncol* 2010;37:347–53.

24. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014 Mar;15(3):324-31.

25. Stoodley PW, Richards DA, Hui R, Boyd A, Harnett PR, Meikle SR, Clarke J, Thomas L. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Dec;12(12):945-52.

26. Song FY, Shi J, Guo Y, Zhang CJ, Xu YC, Zhang QL, Shu XH, Cheng LL. Assessment of biventricular systolic strain derived from the two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in lymphoma patients after anthracycline therapy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017 Jun;33(6):857-868.

27. Mornoş C, Petrescu L. Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013 Aug;91(8):601-7.

28. Motoki H, Koyama J, Nakazawa H, Aizawa K, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Kumazaki S, Takahashi M, Ikeda U. Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012 Jan;13(1):95-103.

29. Erven K, Florian A, Slagmolen P, Sweldens C, Jurcut R, Wildiers H, Voigt JU, Weltens C. Subclinical cardiotoxicity detected by strain rate imaging up to 14 months after breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Apr 1;85(5):1172-8.

30. Tuohinen SS, Skyttä T, Poutanen T, Huhtala H, Virtanen V, Kellokumpu-Lehtinen PL, Raatikainen P. Radiotherapy-induced global and regional differences in early-stage left-sided versus right-sided breast cancer patients: speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017 Apr;33(4):463-472.

31. Mornoş C, Manolis AJ, Cozma D, Kouremenos N, Zacharopoulou I, Ionac A. The value of left ventricular global longitudinal strain assessed by three-dimensional strain imaging in the early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity. *Hellenic J Cardiol*. 2014 May-Jun;55(3):235-44.

32. de Geus-Oei L.-F., Mavinkurve-Groothuis A. M. C., Bellersen L., et al. Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011;52(4):560–571.

33. Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, Yamada T, Momose M, Kasama S, Matsui T, Matsuo S, Travin MI, Jacobson AF. A pooled analysis of multicenter cohort studies of (123)I-mIBG imaging of sympathetic innervation for assessment of long-term prognosis in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Jul;6(7):772-84.

34. Panjraht G. S., Jain D. Monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of cardiac nuclear imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2006;13(3):415–426.

35. Wakasugi S, Fischman AJ, Babich JW, Aretz HT, Callahan RJ, Nakaki M, Wilkinson R, Strauss HW. Metaiodobenzylguanidine: evaluation of its potential as a tracer for monitoring doxorubicin cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 1993 Aug;34(8):1283-6.

36. Jeon TJ, Lee JD, Ha JW, Yang WI, Cho SH. Evaluation of cardiac adrenergic neuronal damage in rats with doxorubicin-induced cardiomyopathy using iodine-131 MIBG autoradiography and PGP 9.5 immunohistochemistry. *Eur J Nucl Med*. 2000 Jun;27(6):686-93.

37. Niitsu N, Yamazaki J, Umeda M. [Clinical usefulness of 123I-BMIPP (beta-methyl iodophenyl pentadecanoic (acid) myocardial SPECT in patients with hematological malignancies with adriamycin-induced cardiomyopathy]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1996 Nov;23(13):1793-7.

38. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004;6:727-65.

39. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:837-48.

40. Thavendiranathan P., Wintersperger B. J., Flamm S. D., Marwick T. H. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(6):1080–1091.

41. Wassmuth R., Lentzsch S., Erdbruegger U., et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging—a pilot study. *The American Heart Journal*. 2001;141(6):1007–1013.

42. Fallah-Rad N., Lytwyn M., Fang T., Kirkpatrick I., Jassal D. S. Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2008;10.
43. Drafts B. C., Twomley K. M., D'Agostino R., Jr., et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(8):877–885.
44. Armstrong G. T., Plana J. C., Zhang N., et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(23):2876–2884.
45. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:837-48.
46. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749.
47. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA, Plana JC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):809.
48. Brosius FC, 3rd, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981;70:519–530.
49. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: A surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol* 1996;27:766–773.
50. Orzan F, Brusca A, Conte MR, Presbitero P, Figliomeni MC. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: Clinical presentation and treatment. *Br Heart J* 1993;69:496–500.
51. Rademaker J, Schoder H, Ariaratnam NS, et al. Coronary artery disease after radiation therapy for Hodgkin's lymphoma: Coronary CT angiography findings and calcium scores in nine asymptomatic patients. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:32–37.
52. Kupeli S, Hazirolan T, Varan A, et al. Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1025–1030.
53. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1484–1495.
54. Correa CR, Litt HI, Hwang WT, et al. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3031–3037.
55. Lee MS, Finch W, Mahmud E. Cardiovascular complications of radiotherapy. *Am J Cardiol* 2013;112:1688–1696.
56. Tsang TS, Enriquez-Sarano M, Freeman WK, et al. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: Clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 2002;77:429–436.
57. Silvestry FE, Kerber RE, Brook MM, et al. Echocardiography guided interventions. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:213–231. quiz 316-217.

*Полный список литературы доступен по ссылке:
<http://www.clinpractice.ru/archive/2018/>*

Информация об авторах:

*Плохова Екатерина Владимировна, к.м.н, врач-кардиолог кардиологического отделения ФНКЦ ФМБА России.
Тел.: 8(925)865-74-14; e-mail: evplokhova@gmail.com*

*Сорокин Александр Вячеславович, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФНКЦ ФМБА России.
Тел.: 8(495)655-88-50; e-mail: drav40in@gmail.com*

*Стаферов Антон Валерьевич, к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФНКЦ ФМБА России.
Тел.: 8(495)655-88-50; e-mail: avstaferov@mail.ru*

*Дундуа Давид Петрович, д.м.н., руководитель кардиологического центра ФНКЦ ФМБА России.
Тел.: 8(495)396-31-20; e-mail: david.doundoua@gmail.com
Москва, Ореховый бульвар, 28*