



## Особенности ранней динамики эхокардиографических показателей у онкологических пациентов на фоне химиотерапии

Фашафша З.З. А., Чомахидзе П. Ш., Меситская Д. Ф., Суворов А. Ю., Секачева М. И., Поддубская Е. В., Тюканова Е. С., Санькова М. В., Озова М. А., Левина В. Д., Андреев Д. А., Копылов Ф. Ю.

**Цель.** Оценить раннее проявление кардиотоксичности после проведения первого курса полихимиотерапии (ПХТ) с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) с оценкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и глобальной продольной деформации миокарда (GLS)

**Материал и методы.** В исследование было включено 49 пациентов онкологического профиля с запланированной ПХТ.

**Результаты.** После первого введения терапевтической дозы химиопрепаратов продемонстрировано снижение ФВ ЛЖ  $\geq 10$  и GLS  $> 15$  более чем у 6,1% пациентов, а также субклиническое снижение ФВ ЛЖ  $\geq 5\%$  у 22,4% и снижение GLS  $\geq 12\%$  у 24,5%.

**Заключение.** У онкологических пациентов после первого курса ПХТ следует оценивать динамику GLS при ЭхоКГ в качестве маркера миокардиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** кардиотоксичность, миокардиальная дисфункция, фракция выброса левого желудочка, продольная деформация миокарда.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Мнздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Фашафша З.З. А.\* — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, н.с. научно-исследовательского центра мирового уровня "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0001-5473-3101, Чомахидзе П. Ш. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, г.н.с. научно-исследовательского центра мирового уровня "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0003-1485-6072, Меситская Д. Ф. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-3541-6041, Суворов А. Ю. — к.м.н., главный статистик Центра анализа сложных систем Центра "Цифрового биодизайна и персонализированного здравоохранения", ORCID: 0000-0002-2224-0019, Секачева М. И. — д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор Института персонализированной онкологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0003-0015-7094, Поддубская Е. В. — к.м.н., с.н.с. Научно-исследовательского отдела "Центр

персонализированной онкологии" Института персонализированной медицины Научно-технологического парка биомедицины, зам. директора Клинического центра по онкологии, ORCID: 0000-0001-6476-6337, Тюканова Е. С. — клинический ординатор по специальности онкология Академии постдипломного образования, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, ORCID: 0000-0002-6315-1290, Санькова М. В. — студентка 4 курса лечебного факультета, Международная школа "Медицина будущего", ORCID: 0000-0003-3164-9737, Озова М. А. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-1710-5506, Левина В. Д. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-кардиолог клиничко-диагностического отделения ГКБ им. С. С. Юдина, ORCID: 0000-0002-5859-5583, Андреев Д. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-кардиолог клиничко-диагностического отделения ГКБ им. С. С. Юдина, ORCID: 0000-0002-0276-7374, Копылов Ф. Ю. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор Института персонализированной кардиологии научно-исследовательского центра мирового уровня "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0002-4535-8685.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

fashafshazaki@gmail.com

ЛЖ — левый желудочек, ПХТ — полихимиотерапия, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, GLS — глобальная продольная деформация миокарда (global longitudinal strain).

Рукопись получена 02.06.2022

Рецензия получена 22.06.2022

Принята к публикации 12.07.2022



**Для цитирования:** Фашафша З.З. А., Чомахидзе П. Ш., Меситская Д. Ф., Суворов А. Ю., Секачева М. И., Поддубская Е. В., Тюканова Е. С., Санькова М. В., Озова М. А., Левина В. Д., Андреев Д. А., Копылов Ф. Ю. Особенности ранней динамики эхокардиографических показателей у онкологических пациентов на фоне химиотерапии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5093. doi:10.15829/1560-4071-2022-5093. EDN FSHYXE

## Early echocardiographic alterations in cancer patients during chemotherapy

Fashafsha Z. Z. A., Chomakhidze P. Sh., Mesitskaya D. F., Suvorov A. Yu., Sekacheva M. I., Poddubskaya E. V., Tyukanova E. S., Sankova M. V., Ozova M. A., Levina V. D., Andreev D. A., Kopylov F. Yu.

**Aim.** To evaluate the early manifestation of cardiotoxicity after the first course of multiagent chemotherapy (MAC) using echocardiography with an assessment of the left ventricular ejection fraction (LVEF) and global longitudinal strain (GLS).

**Material and methods.** The study included 49 cancer patients with elective MAC.

**Results.** After the first administration of a therapeutic dose of chemotherapy, a decrease in LVEF  $\geq 10$  and GLS  $> 15$  was demonstrated in more than 6,1% of patients, as well as a subclinical decrease in LVEF  $\geq 5\%$  in 22,4% and a decrease in GLS  $\geq 12\%$  in 24,5%.

**Conclusion.** In cancer patients, after the first course of chemotherapy, GLS dynamics should be assessed during echocardiography as a marker of myocardial dysfunction.

**Keywords:** cardiotoxicity, myocardial dysfunction, left ventricular ejection fraction, global longitudinal strain.

**Relationships and Activities:** none.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

\*Corresponding author:

fashafshazaki@gmail.com

Fashafsha Z. Z. A.\* ORCID: 0000-0001-5473-3101, Chomakhidze P. Sh. ORCID: 0000-0003-1485-6072, Mesitskaya D. F. ORCID: 0000-0003-3541-6041, Suvorov A. Yu. ORCID: 0000-0002-2224-0019, Sekacheva M. I. ORCID: 0000-0003-0015-7094, Poddubskaya E. V. ORCID: 0000-0001-6476-6337, Tyukanova E. S. ORCID: 0000-0002-6315-1290, Sankova M. V. ORCID: 0000-0003-3164-9737, Ozova M. A. ORCID: 0000-0003-1710-5506, Levina V. D. ORCID: 0000-0002-5859-5583, Andreev D. A. ORCID: 0000-0002-0276-7374, Kopylov F. Yu. ORCID: 0000-0002-4535-8685.

**Received:** 02.06.2022 **Revision Received:** 22.06.2022 **Accepted:** 12.07.2022

**For citation:** Fashafsha Z. Z. A., Chomakhidze P. Sh., Mesitskaya D. F., Suvorov A. Yu., Sekacheva M. I., Poddubskaya E. V., Tyukanova E. S., Sankova M. V., Ozova M. A., Levina V. D., Andreev D. A., Kopylov F. Yu. Early echocardiographic alterations in cancer patients during chemotherapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5093. doi:10.15829/1560-4071-2022-5093. EDN FSHYXE

Использование современных методов лечения онкологических заболеваний привело к улучшению выживаемости, в частности, благодаря появлению новых классов химиопрепаратов. Однако применение многих из них связано с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений, так называемой кардиотоксичностью. Примером может служить использование нескольких различных химиотерапевтических агентов с потенциалом кардиотоксичности и/или комбинации химиотерапии и лучевой терапии [1, 2]. Высокие показатели заболеваемости и смертности, связанные с противоопухолевой лекарственной терапией рака, могут быть снижены при раннем выявлении кардиотоксичности.

Одним из методов раннего выявления кардиотоксичности является визуализация сердца, а именно трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), которая играет важную роль в базовой оценке и последовательном наблюдении за пациентами с сердечно-онкологическими заболеваниями. Наиболее часто используемым параметром для мониторинга функции левого желудочка (ЛЖ) с помощью ЭхоКГ является фракция выброса (ФВ) ЛЖ. Согласно совместным рекомендациям Американского общества эхокардиографии (The American Society of Echocardiography — ASE) и Европейской ассоциации эхокардиографии (European Association of Echocardiography — EAE), методом выбора для количественного определения объемов ЛЖ и расчета ФВ ЛЖ является модифицированная бипланетарная методика Симпсона по (2D) с использованием трехмерной (3D) техники. Значимое снижение этого параметра является констатацией необратимого токсического повреждения миокарда [3, 4].

Современным параметром мониторинга кардиотоксичности при ЭхоКГ является оценка глобальной продольной деформации миокарда (GLS) с помощью спекл-трекинг ЭхоКГ (speckle tracking echocardiography — STE), которая считается более чувствительным ЭхоКГ методом для выявления раннего повреждения миокарда [5, 6].

Согласно экспертному консенсусу Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоци-

ации сердечно-сосудистой визуализации (European Association of Cardiovascular Imaging — ASE/EACVI) для разработки мультимодальной визуализации сердца у пациентов с раком, кардиотоксичность определяется как снижение сократительной функции миокарда, характеризующаяся уменьшением ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходного значения или в абсолютном выражении менее чем 53% у бессимптомных пациентов и снижение ФВ ЛЖ  $\geq 5\%$  у симптомных пациентов, при исключении других причин, влияющих на сократительную функцию миокарда. Также оценивается относительное процентное снижение GLS; снижение  $>15\%$  свидетельствует о субклинической дисфункции ЛЖ, в то время как относительное снижение GLS между 8% и 15% является "серой зоной" и требует дальнейшего контроля в динамике [7-9].

Согласно консенсусу Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology — ESMO), а также российскому обществу клинической онкологии (RUSSCO), относительное снижение GLS  $>12\%$  у бессимптомных пациентов оценивается как проявление субклинической кардиотоксичности [1, 10].

### Материал и методы

Наше исследование проводится в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, протокол № 34-20 от 09.12.2020г. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Данная работа является аналитической частью открытого проспективного интервенционного научного исследования 49 пациентов онкологического профиля с запланированным проведением полихимиотерапии (ПХТ) (табл. 1-3).

#### Критерии включения

- возраст 18 лет и старше;
- подписанное информированное согласие;
- запланированное проведение ПХТ.

**Критерии не включения**

- пациенты, получавшие лучевую терапию;
- пациенты с исходно тяжелыми нарушениями ритма;
- пациенты с сердечной недостаточностью с промежуточной или низкой ФВ ЛЖ;
- пациенты с тяжелой печеночной и/или почечной недостаточностью;
- пациенты с минимальной ожидаемой продолжительностью жизни <2 мес.;
- беременность.

**Критерии исключения**

- отказ от продолжения участия в исследовании;
- неудовлетворительное качество ЭхоКГ;
- непереносимость ПХТ по внесердечной причине.

**Конечная точка исследования — регистрация признаков кардиотоксичности.** Проявления кардиотоксичности в данном исследовании были оценены как:

- снижение ФВ ЛЖ  $\geq 10\%$  от исходного уровня или снижение ФВ ЛЖ  $\geq 5\%$  с проявлением субклинической кардиотоксичности, включающее появление чувства нехватки воздуха (одышка) у пациентов при выполнении повседневной физической нагрузки и отеков нижних конечностей без явных функциональных и/или патологических причин (тромбоэмболическая болезнь нижних конечностей, метастатический лимфостаз, хроническая болезнь почек, токсическое проявление ПХТ, электролитный дисбаланс);
- снижение GLS ЛЖ  $> 15\%$ ;
- снижение GLS ЛЖ  $> 12\%$ .

Проводилась оценка:

1. ФВ ЛЖ по методу Симпсона, с применением методики BIPLANE из 4- и 2-камерной апикальных позиций с записью кинопетли длительностью не  $< 3$  сердечных циклов.

2. GLS по методу Speckle Tracking.

Также были исключены все стандартные параметры, в т.ч. значимые клапанные патологии, значимые органические и функциональные изменения сердца.

Статистическая обработка проведена с помощью языка программирования Python v3.8. Для количественных показателей определялся характер распределения (с помощью теста Шапиро-Уилка), среднее значение, стандартное отклонение, медиана, межквартильный интервал. Для категориальных и качественных признаков определялась доля и абсолютное количество значений.

Сравнительный анализ для нормально распределенных количественных признаков проводился на основании t-теста Уэлча (2 группы) или ANOVA (>2 групп) с последующим попарным сравнением групп; для ненормально распределенных количественных признаков — с помощью U-критерия Манна-Уитни (2 группы) или критерия Краскела-Уоллиса (>2 групп).

Сравнительный анализ категориальных и качественных признаков проведен с использованием точного теста Фишера.

Уровень значимости при проведении сравнительного анализа соответствует 0,05.

**Дизайн исследования**



**Примечание:** \* — временной интервал между курсами определен стандартом лечения онкологического процесса, рекомендуемым онкологическими обществами, и меняется в зависимости от схемы противоопухолевой терапии и в нашем исследовании занимал от 14-21 дня; \*\* — ЭхоКГ проводилась на сканере General Electric Vivid 7, двумя врачами функциональной диагностики.  
**Сокращения:** ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

**Результаты**

Проведен анализ ЭхоКГ 49 пациентов с расчетом ФВ ЛЖ по Симпсону и GLS.

У 11 (22,4%) пациентов с субклиническим проявлением кардиотоксичности отмечалось снижение ФВ ЛЖ  $\geq 5\%$  от  $60,73 \pm 7,09$  до  $54,82 \pm 6,71$  в периоде после ПХТ, где среднее снижение составило  $> 8\%$  от исходной,  $p < 0,017$  (табл. 4).

В данной группе пациентов снижение GLS составило  $> 10\%$ ; от  $19,46 \pm 1,25$  до  $17,08 \pm 1,49$  в периоде после ПХТ,  $p < 0,001$  (табл. 4). Обращает на себя внимание клинически значимое снижение ЭхоКГ у трех пациентов (27,3%) данной группы с раком пищевода, получавших трехкомпонентную схему TPF,  $p < 0,05$  (табл. 4). Пациенты данной группы получали следующие препараты в процентных значениях; доцетаксел (11,1%), цисплатин (18,5%), 5-фторурацил (18,5%), иринотекан (7,4%), оксалиплатин (11,1%), капецитабин (3,7%), этопозид (3,7%), гемцитабин (3,7%), доксорубин (11,1%), циклофосфамид (7,4%), ифосфамид (3,7%).

Снижение ФВ ЛЖ  $> 10\%$  отмечалось у 3 (6,1%) пациентов, ФВ ЛЖ у этих пациентов составила после ПХТ  $51,34 \pm 5,25$  при исходной  $60,66 \pm 1,35$ ,  $p < 0,05$ . У этой группы пациентов также отмечалось досто-

Таблица 1

## Общая характеристика пациентов до начала химиотерапии

Показатель	Значение, n (%)
Возраст, годы	62,0±10,8
Пол, М	23 (46,9)
Ж	26 (53,1)
Курение	21 (42,9)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	
— нормальный вес (18,5-24,9)	14 (28,6)
— избыточный вес (25,0-29,9)	21 (42,9)
— I стадия ожирения (30,0-34,9)	14 (28,6)
Гипертоническая болезнь (в т.ч. медикаментозно-купируемая)	25 (51,0)
Хроническая сердечная недостаточность и/или заболевания сердца (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз)	12 (24,5)
Сахарный диабет 2 типа, пациенты находились на регулярной сахароснижающей терапии, назначенной ранее эндокринологом	5 (10,2)
Прием препаратов по поводу сердечно-сосудистой патологии*	14 (28,6)
Уровень креатинина крови, мкмоль/л	82,9±21,2
Уровень глюкозы крови натощак, ммоль/л	5,8±0,7

**Примечание:** \* — терапия, получаемая пациентами, соответствовала стандартам кардиологических сообществ, врач-исследователь в нашей работе не вносил изменения в исходную полученную терапию; группы препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы, БРАII, статины, антиагреганты, антикоагулянты) назначались в соответствии с клинической формой сердечно-сосудистой патологии пациентов.

Таблица 2

## Локализация опухолевого процесса и схема проводимой ПХТ

Локализация опухоли	Количество пациентов, n	Процент встречаемости опухолевого процесса, %	Схема полихимиотерапии	Частота использования препарата в схемах, %
Легкие	3	6,1	EP <sup>1</sup>	6,1
Желудок	3	6,1	FLOT <sup>2</sup>	6,1
Поджелудочная железа	4	8,2	FOLFIRINOX <sup>3</sup>	8,2
Полость рта	2	4,1	PF <sup>4</sup>	4,1
Пищевод	4	8,2	TPF <sup>5</sup>	8,2
Кишечник (ректосигмоидный отдел)	15	30,6	XELOX <sup>6</sup>	16,2
			FOLFOX <sup>7</sup>	8,2
			FOLFIRI <sup>8</sup>	6,2
Мочевой пузырь	2	4,1	GemCis <sup>9</sup>	4,1
Молочная железа	12	24,4	AC <sup>10</sup>	24,4
Саркома мягких тканей	3	6,1	AI <sup>11</sup>	6,1
Рак матки	1	2,1	PC <sup>12</sup>	2,1

**Примечание:** <sup>1</sup> — этопозид и цисплатин, <sup>2</sup> — доцетаксел, оксалиплатин, лейковарин и 5-фторурацил, <sup>3</sup> — иринотекан, 5-фторурацил, оксалиплатин и лейковарин, <sup>4</sup> — цисплатин и 5-фторурацил, <sup>5</sup> — доцетаксел, цисплатин и 5-фторурацил, <sup>6</sup> — оксалиплатин и капецитабин, <sup>7</sup> — оксалиплатин и 5-фторурацил, <sup>8</sup> — иринотекан и 5-фторурацил, <sup>9</sup> — гемцитабин и цисплатин, <sup>10</sup> — доксорубин и циклофосфамид, <sup>11</sup> — доксорубин и ифосфамид, <sup>12</sup> — паклитаксел и карбоплатин.

верное снижение GLS >15% (15,2±0,7) по сравнению с исходной (18,8±0,6), p<0,01. Пациенты данной группы получили следующие схемы терапии: TPF (33,3%), FOLFIRINOX (33,3%), XELOX (33,3%).

Снижение GLS >12% отмечалось у 12 пациентов до значений 17,68±2,13 в периоде после химиотерапии от исходной 20,67±2,05, p<0,05 (табл. 4). Однако снижение ФВ ЛЖ по Симпсону не показывало клинически достоверные значимые значения в периоде после ПХТ в данной группе; значение ФВ ЛЖ 59,08±7,91 после ПХТ, при исходных значениях 64,25±6,56, p=0,820 (табл. 4). Обращает на себя внимание клинически значимое снижение глобаль-

ной деформации у трех пациентов (25%) данной группы с раком пищевода, получавших трехкомпонентную схему TPF, p<0,05 (табл. 4). Пациенты данной группы получили следующие схемы терапии: TPF (25%), FOLFIRINOX (16,7%), XELOX (16,6%), FOLFIRI (8,3%), FOLFOX (8,3%), GemCis (8,3%), AC (16,7%).

Химиопрепараты, входящие в состав данных схем, в процентных значениях: доцетаксел (10,3%), цисплатин (13,8%), 5-фторурацил (24%), иринотекан (10,3%), оксалиплатин (17,2%), гемцитабин (3,4%), доксорубин (6,8%), циклофосфамид (6,8%), капецитабин (6,8%).

Снижение GLS >15% отмечалось у трех пациентов мужского пола со средним возрастом 60,0±2,94 до значений 15,7±1,1 в период после ПХТ по сравнению с исходной GLS 19,4±0,5, p<0,01. У этих па-

циентов снижение ФВ ЛЖ составило >16% до значений 50,67±5,2 при исходных значениях 60,67±1,25, p<0,05. Пациенты данной группы получили следующие схемы терапии: TPF (33,3%), FOLFIRINOX (33,3%), XELOX (33,3%). Химиопрепараты, входящие в состав данных схем, в процентных значениях: капецитабин (12,5%), оксалиплатин (25%), 5-фторурацил (25%), иринотекан (12,5%), цисплатин (12,5%), доцетаксел (12,5%).

**Таблица 3**

**Процентное получение химиопрепаратов**

Химиопрепараты	Частота приема, %
Доцетаксел	6,5
Иринотекан	6,5
Паклитаксел	1
Карбоплатин	1
Капецитабин	7,3
Этопозид	2,7
Оксалиплатин	17,3
Цисплатин	10
5-фторурацил	18,3
Гемцитабин	1,8
Доксорубин	13,8
Циклофосфамид	11
Ифосфамид	2,7

Исходные показатели наполнения ЛЖ были снижены у 4% пациентов. Этот критерий статистически не влиял на снижение систолической функции на фоне химиотерапии.

**Обсуждение**

В Российской и мировой литературе существуют многочисленные исследования, посвященные изучению кардиотоксичности, построенные на оценке параметров ЭхоКГ, однако эти исследования в основном изучают кардиотоксичность при проведении высокодозной химиотерапии, а также после окончания блока химиотерапии при достижении кумулятивной дозы.

**Таблица 4**

**Результаты по снижению ФВ ЛЖ ≥5% по Симпсону и GLS >12% в периоде после ПХТ**

	Снижение GLS >12% после ПХТ			Снижение ФВ ≥5% с субклинической кардиотоксичности после ПХТ		
	Группа пациентов без снижения	Группа со снижением GLS >12%	P	Группа пациентов без снижения	Группа со снижением ФВ ЛЖ ≥ 5%	P
Количество пациентов, n (%)	37 (75,5)	12 (24,5)		38 (77,6)	11 (22,4)	
Возраст, лет	60,76±10,9	66,36±8,8	0,109	60,76±10,9	66,36±8,8	0,109
Пол, М, n (%)	16 (43,2)	7 (58,3)	0,564	16 (42,1)	7 (63,6)	0,306
Ж, n (%)	21 (56,8)	5 (41,7)	0,564	22 (57,9)	4 (36,4)	0,306
Курение, n (%)	15 (40,5)	6 (50,0)	0,811	15 (39,5)	6 (54,5)	0,587
Гипертоническая болезнь, n (%)	18 (48,6)	7 (58,3)	0,911	19 (50,0)	6 (54,5)	0,069
Заболевания сердца, n (%)	9 (24,3)	3 (25,0)	0,911	7 (18,4)	5 (45,5)	0,069
Сахарный диабет, n (%)	4 (10,8)	1 (8,3)	0,574	5 (13,2)	0 (0,0)	0,574
ЧСС до ПХТ	73,15±8,08	73,92±7,9	0,795	72,92±7,91	74,9±9,24	0,544
ЧСС после ПХТ	83,32±11,2	84,67±10,0	0,710	82,46±11,8	83,3±12,9	0,915
ФВ до ПХТ	62,3±3,69	64,25±6,5	0,363	63,37±3,41	60,73±7,09	0,012
ФВ после ПХТ	59,69±3,65	59,08±7,9	0,820	60,95±3,37	54,82±6,71	0,017
GLS до ПХТ	20,46±2,06	20,67±2,1	0,771	20,82±2,15	19,46±1,25	0,016
GLS после ПХТ	19,13±2,1	17,68±2,1	0,052	19,27±2,13	17,08±1,49	0,001
Онкология, n (%)						
Рак пищевода	1 (2,7)	3 (25,0)	0,041	1 (2,6)	3 (27,3)	0,031
Рак поджелудочной железы	2 (5,4)	2 (16,7)	0,248	2 (5,3)	2 (18,2)	0,214
Рак кишечника	11 (29,7)	4 (33,3)	1,000	14 (36,8)	1 (9,1)	0,137
Рак легких	3 (8,1)	0 (0,0)	0,566	2 (5,3)	1 (9,1)	0,542
Рак мочевого	1 (2,7)	1 (8,3)	0,434	1 (2,6)	1 (9,1)	0,402
Рак молочной железы	10 (27)	2 (16,7)	0,703	10 (26,3)	2 (18,2)	0,708
Саркома мягких тканей	3 (8,1)	0 (0,0)	0,566	2 (5,3)	1 (9,1)	0,542
Рак желудка	3 (8,1)	0 (0,0)	0,566	3 (7,9)	0 (0,0)	1,000
Рак полости рта	2 (5,4)	0 (0,0)	1,000	2 (5,3)	0 (0,0)	1,000
Рак матки	1 (2,7)	0 (0,0)	1,000	1 (2,6)	0 (0,0)	1,000

**Примечание:** данные представлены в виде M±SD (M – среднее значение, SD – стандартное отклонение).

**Сокращения:** ЛЖ — левый желудочек, ПХТ — полихимиотерапия, ЭхоКГ — эхокардиография, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, GLS — глобальная продольная деформация миокарда (global longitudinal strain).



На основе данных этих исследований были предложены экспертные кардиоонкологические рекомендации по оценке риска, выявлению и ведению пациентов с кардиотоксичностью [1, 2, 7]. В настоящее время активно изучается эффект вводимой дозы химиопрепаратов. Так, опубликованы результаты клинического исследования по оценке субклинической кардиотоксичности антрациклин-содержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубина и исходного уровня артериального давления [11]. В этом исследовании помимо оценки эффекта дозы химиопрепаратов на изменение уровня артериального давления были изучены параметры ЭхоКГ (ФВ ЛЖ и GLS), где было показано, что при использовании более высоких кумулятивных доз доксорубина риск развития субклинической кардиотоксичности оказался выше, чем у пациентов, получивших более низкую кумулятивную дозу доксорубина. Доксорубин был использован в составе трехкомпонентной схемы химиопрепаратов (доксорубин, цисплатин, паклитаксел).

В другом зарубежном исследовании представлены данные клинического исследования по оценке ранней субклинической кардиотоксичности с использованием параметров (2D) ЭхоКГ: ФВ ЛЖ и GLS. Параметры ЭхоКГ были получены до начала ПХТ, а также после первого курса ПХТ и в среднем в течение 2 мес. после достижения кумулятивной дозы 440 мг/м<sup>2</sup> доксорубина и 1560 мг/м<sup>2</sup> трастузумаба. По результатам данного исследования было выявлено, что даже после первого ведения ПХТ отмечается снижение параметров ФВ ЛЖ  $\geq 10$  у 20% пациентов [12].

Полученные нами результаты по оценке эффективности ЭхоКГ после первого введения терапевтической дозы химиопрепаратов продемонстрировали снижение ФВ ЛЖ  $\geq 10$  и GLS  $> 15\%$  более чем у 6,1% пациентов, а также субклиническое снижение ФВ ЛЖ  $\geq 5\%$  у 22,4% и снижение GLS  $> 12\%$  у 24,5%, что соответствует результатам исследований в мировой литературе [2, 4, 13].

Тем не менее снижение ФВ ЛЖ  $\geq 5\%$  с субклиническим проявлением кардиотоксичности коррелировало со снижением GLS  $> 10\%$  в периоде после ПХТ. Эти данные подтверждают факт наличия относительного снижения GLS между 8% и 15% после ПХТ, так называемая "серая зона", требующая дальнейшего контроля в динамике согласно мировой литературе [4, 8].

Однако было отмечено, что у ряда пациентов с проявлениями кардиотоксичности параметр GLS снижался на  $\geq 12\%$  при отсутствии значимого снижения ФВ  $\geq 5\%$ , что соответствует данным литературы о более высокой чувствительности и объективности параметров деформации миокарда при оценке миокардиальной дисфункции [14].

Снижение параметров систолической функции при ЭхоКГ достоверно чаще было выявлено у пациентов с раком пищевода, получивших трехкомпонентную дозу химиопрепаратов по схемам TPF (доцетаксел, цисплатин, 5-ФУ). Данные о высокой токсичности и высокой эффективности схемы химиотерапии TPF, содержащей препараты таксанового ряда, были продемонстрированы в исследовании Peng H, et al. (2021). В нем изучалась 10-летняя выживаемость при проведении индукционной химиотерапии по схеме TPF, при этом у пациентов, получивших схему терапии в режим TPF, развивался в 3-5 раз более высокий эффект токсичности в отношении системы крови по сравнению с двухкомпонентными схемами химиотерапии. Таким образом, была выдвинута теория, что добавление доцетаксела к схеме PF (цисплатин, 5-ФУ) приводит к большей токсичности [6, 15].

**Ограничения исследования.** В нашей выборке не оказалось пациентов с промежуточной и низкой ФВ ЛЖ, поскольку основной акцент был сделан на влияние комбинированной ПХТ в свете сохраненной ФВ ЛЖ с включением пациентов с минимальными сердечно-сосудистыми поражениями, что могло стать ограничением нашего исследования.

### Заключение

После первого курса ПХТ следует оценивать GLS, т.к. показатель GLS  $> 12\%$  оказался более объективным параметром оценки миокардиальной дисфункции при помощи ЭхоКГ. Проявления субклинической кардиотоксичности после первого курса ПХТ встречались достоверно чаще при раке пищевода у пациентов на терапии TPF. Другие клинические факторы не влияли на частоту развития кардиотоксичности.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Muñozet DR, et al. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal.* 2016;37:2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
- Thakur A, Witteles RM. Cancer therapy-induced left ventricular dysfunction: interventions and prognosis. *J Card Fail.* 2014;20(3):155-8. doi:10.1016/j.cardfail.2013.12.018.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-39. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012.
- Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35:893-911. doi:10.1200/JCO.2016.70.5400.
- 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(5):596-603. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
7. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii155-66. doi:10.1093/annonc/mds293.
  8. Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res Prof*. 2017;4(1):R33-R41. doi:10.1530/ERP-17-0013.
  9. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: Consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(2):183-93. doi:10.1016/j.echo.2014.11.003.
  10. Vicensya MV, Ageev FT, Gilyarov MY, et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of anticancer drug therapy. *Malignant Tumors*. 2019;9(3S2):609-27. (In Russ.) Виценья М. В., Агеев Ф. Т., Гиляров М. Ю. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(3S2):609-27. doi:10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627. EDN VAVDJO.
  11. Avalyan AA, Oshchepkova EV, Saidova MA, et al. Evaluation of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer and arterial hypertension in two regimens of anthracycline-containing chemotherapy. *Systemic Hypertension*. 2018;15(4):59-64. (In Russ.) Авалян А. А., Ощепкова Е. В., Саидова М. А. и др. Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклинсодержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубина и исходного уровня артериального давления. *Системные гипертензии*. 2018;15(4):59-64. doi:10.26442/2075082X.2018.4.000021.
  12. Calle MC, Sandhu NP, Xia H, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *BMC Cancer*. 2018;18:1037. doi:10.1186/s12885-018-4935-z.
  13. Vasyuk YA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
  14. Stanton T, Leano R, Marwick T. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(5):356-64. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.862334.
  15. Peng H, Chen B, He S, et al. Efficacy and Toxicity of Three Induction Chemotherapy Regimens in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Outcomes of 10-Year Follow-Up. *Front. Oncol*. 2021;11:765378. doi:10.3389/fonc.2021.765378.