

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Новые возможности доклинической диагностики кардиотоксичности противоопухолевой терапии: результаты обсервационного исследования

Васюк Ю. А., Выжигин Д. А.* , Шупенина Е. Ю., Новосел Е. О., Ульянова Е. А.
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Изучить новые возможности эхокардиографической технологии speckle tracking для выявления субклинической кардиотоксичности химио- и таргетной терапии

Материал и методы. В проспективное обсервационное исследование на кафедре госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России в 2021-2023 гг. было включено 150 пациентов с верифицированным онкологическим диагнозом и с очень высоким и высоким риском кардиотоксичности, определенным по шкале клиники Mayo. Всем включенным в исследование пациентам за 5-7 дней до начала химио-таргетной терапии был рекомендован прием фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприла и β -адреноблокатора бисопролола (5+5 мг), а пациентам очень высокого риска кардиотоксичности, у которых была выявлена хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ишемического генеза или стабильная ишемическая болезнь сердца, либо постинфарктный кардиосклероз, дополнительно был рекомендован прием триметазидина ОД с пролонгированным высвобождением в дозе 80 мг 1 раз в сутки. На втором визите были сформированы основная группа (n=84, получающие кардиопротективные препараты) и группа сравнения (n=66, не принимающие кардиопротективные препараты). Всем пациентам при включении в исследование, а также через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после начала противоопухолевой терапии, помимо сбора жалоб, данных анамнеза, физического обследования, регистрации электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях проводилась двухмерная эхокардиография с определением глобальной продольной систолической деформации (ГПСД) левого желудочка (ЛЖ).

Результаты. Проведение онкологическим больным высокого и очень высокого риска кардиотоксичности первичной медикаментозной профилактики сопровождалось снижением частоты значимых сердечно-сосудистых осложнений в 2,7 раза. Развитие ХСН в основной группе было отмечено в 7 раз реже относительно группы сравнения (n=1 (1,2%) vs n=7 (10,6%), p<0,05), снижение ГПСД ЛЖ — в 2,6 раз (n=5 (5,9%) vs n=13 (19,7%), p<0,05). В процессе наблюдения онкологических больных, получающих химио- и таргетную терапию, при визуальной оценке продольной деформации ЛЖ у пациентов с развившейся систолической дисфункцией выявлялся специфичный паттерн, ранее не описанный в литературе. Отмечалось снижение сократимости во всех базальных сегментах ЛЖ, визуально отображаемое более бледной или даже синей окраской по окружности диаграммы, с наличием компенсаторного гиперкинеза верхушечных сегментов ЛЖ. Снижение деформации ЛЖ в базальных сегментах по окружности наружной части полярной диаграммы >-18%, компенсаторный гиперкинез сократимости верхушечных сегментов ЛЖ <-18% во внутренней части диаграммы по сравнению с исходно определенными значениями продольной деформации ЛЖ до начала противоопухолевой терапии является дополнительным ранним, доклиническим признаком кардиотоксичности.

Заключение. Обнаружение типичных изменений локальной продольной систолической деформации ЛЖ необходимо рассматривать как ранний признак кардиотоксичности с последующим изменением лечебной тактики: временной или постоянной отмены химиопрепарата, ставшего причиной развития сердечно-сосудистых осложнений, назначение кардиопротективной терапии иАПФ, β -адреноблокаторами и миокардиальным цитопротектором.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиотоксичность, химиотерапия, таргетная терапия, эхокардиография, speckle tracking, продольная деформация.



Для цитирования: Васюк Ю. А., Выжигин Д. А., Шупенина Е. Ю., Новосел Е. О., Ульянова Е. А. Новые возможности доклинической диагностики кардиотоксичности противоопухолевой терапии: результаты обсервационного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(3):209-216. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3187. EDN: DPEFSO

New opportunities for preclinical diagnostics of antitumor therapy cardiotoxicity: results of an observational study

Vasyuk Y. A., Vyzhigin D. A.* , Shupenina E. Y., Novosel E. O., Ulyanova E. A.
Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Aim. To study new possibilities of the potential of speckle tracking echocardiography for detecting early subclinical cardiotoxicity of chemo- and targeted therapy.

Material and methods. 150 patients with a verified oncological diagnosis, with a very high or high risk of cardiotoxicity, determined by the Mayo Clinic scale, were included in the prospective observational study at the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Russian Medical University of the Ministry of Health of Russia in 2021-2023. All enrolled patients were recommended to take a fixed combination of the ACE inhibitor perindopril and the beta-blocker bisoprolol (5+5 mg) 5-7 days before the start of chemo-targeted therapy. Patients with a very high risk of cardiotoxicity who were diagnosed with ischemic chronic heart failure or stable coronary artery disease, or post-myocardial infarction, were additionally recommended to take long-acting trimetazidine OD at a dose of 80 mg once daily. At the second visit, the main group (n=84, receiving cardioprotective drugs) and the comparison group (n=66, not receiving cardioprotective drugs) were formed. All patients at the time of inclusion in the study, as well as 1, 3, 6, 9 and 12 months after the start of antitumor therapy, underwent the following assessment: collecting complaints, anamnesis data, physical examination, ECG registration in 12 standard leads, and a two-dimensional echocardiogram with the measurement of left ventricular (LV) global longitudinal strain (GLS).

Results. Primary drug prophylaxis in cancer patients with high and very high risk of cardiotoxicity was associated with a 2.7-fold decrease in significant cardiovascular complications. The development of chronic heart failure in the main group was noted 7 times less frequently than in the comparison group (n=1 (1.2%) vs n=7 (10.6%), p<0.05), a decrease in GLS LV 2.6 times (n=5 (5.9%) vs n=13 (19.7%), p<0.05). During the observation of oncological patients receiving chemo- and targeted therapy, it was found that a specific pattern, previously not described, was revealed in patients with developed systolic dysfunction upon visual assessment of

the longitudinal strain of the LV. A decrease in contractility was noted in all LV basal segments, visually displayed by a pale or even blue color along the circumference of the diagram, with the presence of compensatory hyperkinesia of LV apical segments. LV strain reduction in the basal segments along the circumference of the outer part of the polar diagram $>-18\%$, compensatory hyperkinesia of LV apical segments contractility $<-18\%$ in the inner part of the diagram compared to the initially determined values of the LV longitudinal strain before the start of antitumor therapy is an early, preclinical sign of cardiotoxicity.

Conclusion. The detection of typical changes in local longitudinal strain should be considered as an early sign of cardiotoxicity with a subsequent change in treatment tactics: temporary or permanent withdrawal of the drugs that caused cardiovascular complications, the appointment of cardioprotective therapy with ACE inhibitors, beta-adrenergic blockers and myocardial cytoprotectors.

Keywords: cardio-oncology, cardiotoxicity, chemotherapy, targeted therapy, echocardiography, speckle tracking, longitudinal strain.

For citation: Vasyuk Y. A., Vyzhigin D. A., Shupenina E. Y., Novosel E. O., Ulyanova E. A. New opportunities for preclinical diagnostics of antitumor therapy cardiotoxicity: results of an observational study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(3):209-216. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3187. EDN: DPEFSO

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dr.vyzhigin@gmail.com

Received/Поступила: 25.04.2025

Review received/Рецензия получена: 04.06.2025

Accepted/Принята в печать: 30.06.2025

Введение

Сердечно-сосудистая патология и злокачественные новообразования из года в год остаются главными причинами смертности среди населения. К настоящему моменту использование современных технологических решений позволяет эффективно диагностировать онкологические заболевания на более ранних стадиях. Рациональное применение новых препаратов и методик лечения увеличивает продолжительность жизни и улучшает социальную адаптацию больных со злокачественными новообразованиями [1, 2].

Однако ведение онкологического пациента в современных реалиях осложняется большим количеством побочных эффектов. В долгосрочной перспективе наиболее тяжелыми и опасными для онкобольных оказываются сердечно-сосудистые осложнения, получившие название «кардиотоксичность» [3]. Развитие кардиотоксичности обусловлено как продуктами метаболизма противоопухолевых препаратов и/или воздействием излучения, так и клинико-функциональным состоянием пациентов, в т.ч. наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Изменения со стороны сердца и сосудов могут развиваться остро или спустя месяцы и даже годы после завершения противоопухолевого лечения.

Первым среди проявлений кардиотоксичности было описано снижение сократимости миокарда, возникавшее в результате использования высоких доз антрациклинов, что приводило к развитию тяжелой, стремительно прогрессирующей хронической сердечной недостаточности (ХСН). В настоящее время к кардиотоксичности также относят ишемическую болезнь сердца (ИБС), артериальную гипертензию (АГ), легочную гипертензию, мио- и перикардит, поражения клапанного аппарата, нарушения ритма и проводимости, тромбозы и тромбоземболии, кровотечения, возникающие как следствие применения химио-, таргетной и лучевой терапии [4]. Кардиотоксические осложнения негативно влияют на течение основного за-

болевания и ухудшают прогноз из-за вынужденной отмены или снижения эффективности схем противоопухолевого лечения. Этим обусловлен большой практический интерес к кардиоонкологии у врачей различных специальностей. К настоящему времени разработаны шкалы для оценки риска кардиотоксичности на любом этапе лечения, в т.ч. после его завершения и предложены соответствующие диагностические методики, которые наиболее подробно описаны в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов 2022 г. [5].

Важную роль в диагностике кардиотоксических осложнений играют визуализирующие исследования, позволяющие выявить наличие сердечно-сосудистых заболеваний до начала противоопухолевого лечения, а также своевременно обнаружить патологические изменения в процессе терапии и при долгосрочном наблюдении. Наиболее распространенным и предпочтительным методом является трансторакальная эхокардиография, которая позволяет оценивать систолическую и диастолическую функцию левого (ЛЖ) и правого желудочков, нарушения локальной сократимости, наличие дилатации и гипертрофии камер сердца, появление выпота в перикардиальной полости, патологию клапанного аппарата, повышение систолического давления в легочной артерии [6]. Оптимальным способом оценки сократительной способности миокарда является величина фракции выброса (ФВ) ЛЖ, определяемая с помощью модифицированного метода Симпсона. Однако использование ФВ ЛЖ для диагностики кардиотоксичности обладает рядом существенных недостатков. Достоверность определения ФВ ЛЖ зависит от акустического окна, опыта врача-исследователя, технических возможностей используемого ультразвукового прибора. Одним из ограничений в оценке сократимости миокарда ЛЖ у онкологических больных является ее позднее, и как правило, незначительное снижение.

Вышеперечисленные ограничения определяют высокую внутри- и межисследовательскую вари-

бельность получаемых результатов. У онкологических больных решающим является другой аспект — раннее, доклиническое выявление признаков кардиотоксичности. Значимое снижение ФВ ЛЖ обнаруживается, как правило, одновременно с появлением симптомов ХСН, т.е. субклинические проявления кардиотоксичности остаются незамеченными. Соответственно, медикаментозная терапия назначается отсрочено и не может полностью реализовать свою эффективность из-за упущенного времени.

Продолжающиеся исследования в области ультразвука позволили разработать методику speckle tracking, основанную на анализе пространственного смещения волокон миокарда с определением глобальной продольной систолической деформации (ГПСД) ЛЖ. Эта технология позволяет объективно оценивать глобальную и региональную сократимость миокарда с более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с ФВ ЛЖ. При этом программное обеспечение ультразвуковой диагностической системы автоматически генерирует топографическое представление анализируемых сегментов в виде полярной диаграммы т.н. «бычьего глаза»

Применительно к онкологическим пациентам, динамическая оценка ГПСД ЛЖ способна выявлять субклинические признаки нарушения сократимости миокарда. Уменьшение ГПСД ЛЖ $\geq 15\%$ по отношению к исходной ее величине является признаком развития кардиотоксичности, независимо от значений ФВ ЛЖ, и требует назначения кардиопротективной терапии [7, 8].

Однако ГПСД ЛЖ может снижаться при любых заболеваниях с поражением миокарда, например, при ИБС и инфаркте миокарда, миокардитах, ХСН ишемического генеза, амилоидозе, болезни Фабри. При вышеперечисленных нозологиях нарушения сократимости миокарда чаще всего носят локальный характер, с вовлечением отдельных сегментов ЛЖ соразмерно участку поражения, также в отдельных случаях выявляется мозаичность поражения [9].

Цель исследования — изучить дополнительные возможности эхокардиографической технологии

speckle tracking в оценке ранней, субклинической кардиотоксичности химио- и таргетной терапии.

Материал и методы

На кафедре госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России в 2021-2023 гг. было проведено проспективное наблюдательное исследование на выборке из 150 пациентов с верифицированным онкологическим диагнозом, с очень высоким и высоким риском кардиотоксичности, определенным по шкале клиники Mayo (США) (табл. 1, рис. 1) (выбор данной шкалы оценки риска кардиотоксичности был обусловлен тем, что европейская шкала оценки риска кардиотоксичности была опубликована в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии в 2022 г., т.е. через год после начала данного наблюдательного исследования). К критериям невключения относились: постоянная форма фибрилляции предсердий, неконтролируемая АГ, тяжелое поражение печени и почек (увеличение аспарагиновой, аланиновой трансфераз >3 раз от верхней границы нормы, общего билирубина >2 раз от верхней границы нормы, снижение скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,72 м²), опухоли, метастазы в центральную нервную систему, показатель общего состояния пациента по шкале Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 4 балла, наличие алкогольной или наркотической зависимости, психических заболеваний.

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие, одобренное межвузовским комитетом по этике (протокол № 03-21 от 18.03.2021). В качестве конечных точек рассматривалась общая смертность и развитие ХСН.

Клинико-функциональная характеристика 150 онкологических пациентов представлена в табл. 2. Почти у половины участников исследования был диагностирован рак молочной железы, на втором месте

Таблица 1. Оценка риска кардиотоксичности перед противоопухолевой терапией. Адаптировано из [19]

Риск, связанный с планируемым препаратом		Риск, связанный с пациентом
Высокий риск — 4 балла	Антрациклины, циклофосфамид, клофарабин, герцептин	Каждый из перечисленных факторов — 1 балл: <ul style="list-style-type: none"> • Кардиомиопатия или ХСН; • ИБС/эквивалент (атеросклероз периферических артерий); • АГ; • СД; • Лечение антрациклинами в анамнезе; • Предшествующая или сочетанная лучевая терапия на грудную клетку; • Возраст <15 или >65 лет, • Женский пол.
Промежуточный риск — 2 балла	Доцетаксел, пертузумаб, сунитиниб, сорафениб	
Низкий риск — 1 балл	Бевацизумаб, дазатиниб, иматиниб, лапатиниб	
Отсутствие риска — 0 баллов	Этопозид, ритуксимаб, талидомид	
Суммарный уровень расчетного риска кардиотоксичности определяется по сумме баллов, соответствующих каждому фактору риска: >6 — очень высокий, 5-6 — высокий, 3-4 — промежуточный, 1-2 — низкий, 0 — очень низкий АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность		



Рисунок 1. Дизайн исследования.

Таблица 2. Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Значение	
Средний возраст, М±SD	60,6±11,8	
Риск кардиотоксичности, n (%)	высокий	75 (47,8)
	очень высокий	82 (52,2)
Пол, n (%)	Мужской	32 (20,4)
	Женский	125 (79,6)
АГ, n (%)	128 (81,5)	
Дислипидемия, n (%)	81 (51,6)	
Ожирение, n (%)	43 (27,4)	
Избыточная масса тела, n (%)	51 (32,5)	
СД, n (%)	32 (20,4)	
ИБС, n (%)	71 (45,2)	
ИМ в анамнезе, n (%)	11 (7,0)	
ХСН и/или кардиомегалия, n (%)	59 (37,6)	
БА, ХОБЛ, n (%)	27 (17,2)	
Хронические заболевания ЖКТ, n (%)	60 (38,2)	
АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность		

Таблица 3. Локализация злокачественного новообразования у пациентов, включенных в исследование

Локализация	Пациенты, n (%)
Молочная железа	84 (53,5)
Колоректальный рак	24 (15,3)
Легкие	14 (8,9)
Желудок	9 (5,7)
Яичники	8 (5,1)
Прочая локализация	18 (11,5)

по частоте выявления оказался колоректальный рак, иные локализации злокачественных новообразований встречались реже (табл. 3). Онкологические пациенты при наличии АГ, дислипидемии ранее принимали различную антигипертензивную, гиполипидемическую терапию, в состав которой входили ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, статины. Однако в большинстве случаев эти препараты принимались пациентами нерегулярно, а в ряде случаев эпизодически. Всем включенным в исследование пациентам за 5-7 дней до начала химио-таргетной терапии был рекомендован прием

фиксированной комбинации иАПФ периндоприла и β -адреноблокатора бисопролола (5+5 мг), а пациентам очень высокого риска кардиотоксичности, у которых была выявлена ХСН ишемического генеза или стабильная ИБС, либо постинфарктный кардиосклероз, дополнительно был рекомендован прием триметазида ОД длительного действия в дозе 80 мг 1 раз в сутки. Выбор данного препарата был обусловлен тем, что в соответствии с литературными данными лечение антрациклинами подавляет синтез в митохондриях кардиомиоцитов важного энергетического субстрата — аденозинтрифосфата (АТФ), обеспечивающего полноценное сокращение ЛЖ, а выбранный миокардиальный цитопротектор способствует увеличению его образования и восстановлению соотношения креатин/АТФ [10, 11]. Таким образом, механизм действия данного миокардиального цитопротектора патогенетически может нивелировать кардиотоксическое воздействие антрациклинов на миокард.

На втором визите пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу были включены 84 пациентов, регулярно принимавших рекомендованную фиксированную комбинацию иАПФ и β -адреноблокатора и миокардиальный цитопротектор с последующей титрацией доз нейрогормональных препаратов до целевых или максимально переносимых. Терапия продолжалась в течение 12 мес. наблюдения.

В группу сравнения были включены 66 больных с непереносимостью иАПФ, β -адреноблокаторов, триметазида, с артериальной гипотонией гиперкалиемией, снижением СКФ, а также отказавшиеся от приема рекомендованных препаратов.

Всем пациентам при включении в исследование, а также через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после начала противоопухолевой терапии помимо сбора жалоб, данных анамнеза, физикального обследования, регистрации электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях

проводилась двухмерная эхокардиография с определением ГПСД ЛЖ. За выявленный случай кардиотоксичности у пациента в процессе наблюдения принимали снижение ФВ ЛЖ на 10% и более от исходной величины или до уровня <50%, либо при уменьшении показателя ГПСД ЛЖ >15% от значений, зарегистрированных перед началом противоопухолевой терапии при сохраненной ФВ ЛЖ.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью программы STATISTICA Base, версия 12 (StatSoft Russia). Для количественных показателей с целью проверки на нормальность распределения применялись тесты Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Вилка. При нормальном распределении рассчитывалось среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), количественные признаки сравнивались при помощи параметрических методов. Для оценки сопоставимости групп по количественным показателям использовался t-критерий Стьюдента. Разница определялась как статистически значимая при значении $p < 0,05$.

Результаты

Через 6 мес. наблюдения среди пациентов группы сравнения умерло в 3,8 раза, через 9 мес. — в 3 раза, через 12 мес. — в 1,7 раза больше больных по сравнению с группой сравнения (табл. 4).

В табл. 5 представлены показатели сократимости ЛЖ у обследованных пациентов. В основной группе прием кардиопротективной терапии способствовал сохранению нормальных показателей сократимости миокарда, отмечалось умеренное, но статистически значимое повышение ФВ ЛЖ. В группе сравнения отсутствие кардиопротекции привело к значимому снижению ($p < 0,05$) сократимости ЛЖ на завершающих визитах (через 9 и 12 мес.). В начале наблюде-

Таблица 4. Клинико-функциональное состояние онкологических больных по критериям ECOG в процессе 24-мес. наблюдения

Летальность	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.	Через 12 мес.
Основная группа, n (%)	0	0	4 (4,8)	6 (7,1)	11 (13,1)
Группа сравнения, n (%)	2 (3,0)	7 (10,6)	12 (18,2) [#]	14 (21,2) [#]	15 (22,7) [#]

[#] $p < 0,05$ в сравнении с основной группой на аналогичном этапе наблюдения

Таблица 5. Оценка ФВ и ГПСД ЛЖ у онкологических пациентов

Показатель	При включении	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.	Через 12 мес.
ФВ ЛЖ, % ($M \pm SD$)	Основная группа	60,7 \pm 4,7	60,6 \pm 4,9	61,3 \pm 4,2	61,4 \pm 4,4	61,7 \pm 3,6
	Группа сравнения	61,7 \pm 7,2	59,3 \pm 6,6	58,8 \pm 7,5	57,9 \pm 5,1	56,3 \pm 9,4 ^{*#}
ГПСД ЛЖ 2D ($M \pm SD$)	Основная группа	-19,0 \pm 2,5	-19,3 \pm 2,1	-19,5 \pm 2,2	-19,5 \pm 2,1	-19,6 \pm 2,5
	Группа сравнения	-19,1 \pm 3,6	-18,6 \pm 3,4	-18,3 \pm 3,3 ^{*#}	-17,9 \pm 3,4 ^{*#}	-17,4 \pm 4,0 ^{*#}

^{*} $p < 0,05$ в сравнении с визитом включения

[#] $p < 0,05$ в сравнении с основной группой на аналогичном этапе наблюдения

ГПСД ЛЖ 2D — двухмерная глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка

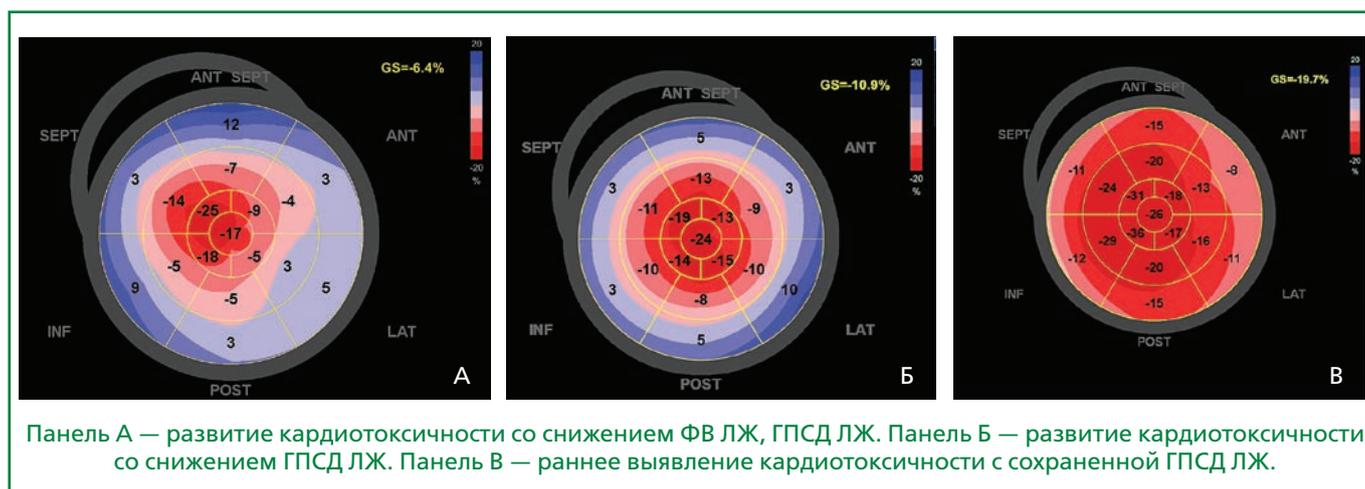


Рисунок 2. Полярные диаграммы «бычьего глаза» глобальной и локальной продольной систолической деформации ЛЖ.

ния показатели ГПСД ЛЖ 2D практически не различались. На всех этапах наблюдения у больных основной группы данный параметр оставался в пределах нормальных значений ($N < -18\%$), только к 12 мес. наблюдения было выявлено незначительное уменьшение ГПСД ЛЖ, без достижения уровня статистической значимости. При этом у пациентов без кардиопротекции уже к первому месяцу после начала противоопухолевого лечения была обнаружена тенденция к снижению ГПСД ЛЖ, после 3 мес. наблюдения ухудшение биомеханической функции миокарда достигло статистически значимых различий в сравнении с визитом включения, а также аналогичными значениями у больных основной группы на сопоставимом этапе наблюдения. В дальнейшем в группе сравнения прогрессирующее снижение ГПСД ЛЖ 2D сохранялось, достигнув своего минимума при завершении 12-мес. наблюдения.

После завершения 12-мес. наблюдения были проанализированы данные о частоте выявленных сердечно-сосудистых осложнений. Проведение онкологическим больным высокого и очень высокого риска кардиотоксичности первичной медикаментозной профилактики сопровождалось снижением частоты значимых сердечно-сосудистых осложнений в 2,7 раза. Развитие ХСН в основной группе было отмечено в 7 раз реже ($n=1 (1,2\%)$ vs $n=7 (10,6\%)$, $p<0,05$), снижение ГПСД ЛЖ — в 2,6 раз ($n=5 (5,9\%)$ vs $n=13 (19,7\%)$, $p<0,05$).

В процессе наблюдения онкологических больных при визуальной оценке продольной деформации ЛЖ у пациентов с развившейся систолической дисфункцией выявлялся специфичный паттерн, ранее не описанный в литературе. Отмечалось снижение сократимости во всех базальных сегментах ЛЖ, визуально отображаемое более бледной или даже синей окраской по окружности диаграммы, с наличием компенсаторного гиперкинеза верхушечных сегментов ЛЖ (рис. 2, а, б). Более того, выявленные изменения ло-

кальной сократимости были отмечены у 2% пациентов на ранних этапах наблюдения, еще до появления значимого снижения ГПСД ЛЖ, свидетельствующего о возникновении субклинической кардиотоксичности и задолго до появления симптомов и признаков ХСН (рис. 2, в).

Согласно данным, полученным в проведенном исследовании, снижение деформации ЛЖ в базальных сегментах по окружности наружной части полярной диаграммы $> -18\%$, компенсаторный гиперкинез при оценке сократимости верхушечных сегментов ЛЖ $< -18\%$ во внутренней части диаграммы по сравнению с исходно определенными значениями продольной деформации ЛЖ до начала противоопухолевой терапии является ранним, доклиническим признаком кардиотоксичности. На этом основании авторами была подана заявка на государственную регистрацию изобретения в Федеральный институт промышленной собственности и получен патент¹.

Обсуждение

Современные успехи в лечении онкологических заболеваний привели к значительному увеличению числа побочных эффектов противоопухолевой терапии, среди которых особое место занимает кардиотоксичность. Клинические рекомендации по кардиоонкологии закрепили на уровне постулата необходимость оценивать риск кардиотоксичности противоопухолевой терапии у онкологических пациентов и проводить регулярный мониторинг состоя-

¹ Патент № 2815813 Российская Федерация, МПК А61В 8/00 (2006.01), СПК А61В 8/00 (2024.01). Способ оценки субклинической кардиотоксичности химио- и таргетной терапии с помощью эхокардиографической диагностики: заявл. 08.12.2022 г.: опубл. 21.03.2024 / Васюк Ю.А, Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Выжигин Д.А, патентообладатель ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

ния сердечно-сосудистой системы в процессе и после химио-, таргетной, иммунной и лучевой терапии [5]. Одной из главных целей долговременного наблюдения является выявление ранних признаков кардиотоксичности и ее коррекция.

Развитие эхокардиографических технологий позволило использовать ГПСД ЛЖ как способ оценки сократимости миокарда с более высокой чувствительностью и специфичностью, чем ФВ ЛЖ. При изучении графических изображений показателей ГПСД ЛЖ (полярная диаграмма «бычий глаз») у онкологических пациентов с развившейся систолической дисфункцией ЛЖ в настоящем исследовании был обнаружен специфический паттерн. Признакам кардиотоксичности соответствовало циркулярное снижение сократимости в базальных сегментах ЛЖ с компенсаторным гиперкинезом верхушечных сегментов ЛЖ. Эти характерные изменения выявлялись у онкологических пациентов с исходно отсутствовавшим снижением локальной продольной деформации ЛЖ до возникновения симптомов ХСН и до выявления значимого снижения как ФВ ЛЖ, так и ГПСД ЛЖ. Полученные результаты подтверждают ранее описанные данные о более высокой эффективности метода оценки ГПСД ЛЖ в выявлении субклинической кардиотоксичности химио- и таргетной терапии. Так, в систематическом обзоре и метаанализе 13 исследований L. Li и соавт. на выборке из 1007 больных раком молочной железы, получающих лечение антрациклинами, циклофосфамидом, таксанами и трастузумабом изучалась значимость оценки ГПСД ЛЖ [7]. Согласно полученным результатам, общая чувствительность методики speckle tracking составила 84%, а специфичность 77%. Снижение значений данного параметра предсказывало развитие кардиотоксичности у онкологических пациентов [9]. В другом проспективном исследовании F.Y. Song и соавт. продемонстрирована высокая специфичность ГПСД ЛЖ в выявлении субклинической кардиотоксичности [12].

Раннее выявление кардиотоксичности с помощью неинвазивной методики speckle tracking позволяет своевременно принять решение о временной приостановке или изменении противоопухолевого лечения до развития клинических проявлений ХСН, что предотвращает его дальнейшее негативное воздействие на миокард [13, 14]. Также становится возможным своевременное назначение или усиление кардиопротективной терапии, когда ее эффект может с высокой вероятностью предотвратить возникновение ХСН.

Выбор триметазидина в качестве дополнительного препарата для медикаментозной профилактики кардиотоксичности был обусловлен особенностями действия антрациклинов на миокард. Возникающие при этом нарушения метаболизма и снижение синтеза АТФ в митохондриях кардиомиоцитов впоследствии вызывают развитие систолической дисфункции ЛЖ и ХСН [15]. Миокардиальный цитопротектор благодаря своему влиянию на метаболизм АТФ мо-

жет патогенетически нивелировать токсическое воздействие антрациклиновых антибиотиков, что находит подтверждение в ряде публикаций. Так, в ретроспективном исследовании T. Adrian и соавт. среди выборки из 216 пациентов с раком молочной железы 72 больных (50,8±10,9 лет) получали триметазидин по основным показаниям (наличие в анамнезе ИБС) во время противоопухолевого лечения эпирубицином. При этом было обнаружено, что прием миокардиального цитопротектора ассоциировался с меньшей частотой развития ХСН [16].

В другом проспективном рандомизированном исследовании наблюдались 73 онкологических пациента (41,2±8,1 лет) после оперативного вмешательства на молочной железе с предстоящим противоопухолевым лечением эпирубицином и, в некоторых случаях, в сочетании с трастузумабом. Онкобольные были случайным образом распределены на основную группу (получавшие миокардиальный цитопротектор) и группу сравнения (только базовое лечение) [18]. Среди пациентов, не получавших триметазидин, отмечалось статистически значимое снижение ГПСД ЛЖ ($p=0,01$), отражавшее снижение сократительной способности миокарда, как проявление кардиотоксичности [19].

Ограничения исследования

Для оценки ГПСД ЛЖ с использованием методики speckle-tracking необходимо наблюдать пациента в динамике с использованием ультразвуковой диагностической системы одного производителя, желательно чтобы повторные эхокардиографические исследования выполнял один врач-оператор. Для построения полярных диаграмм по типу «бычьего глаза» требуется оптимальная визуализация, которая может быть затруднена у пациентов с выраженным ожирением, хронической обструктивной болезнью легких, левосторонней мастэктомией, установленными имплантатами левой молочной железы.

Заключение

Обнаружение типичных изменений локальной продольной деформации должно расцениваться как ранний признак кардиотоксичности с последующим изменением лечебной тактики в виде временной или постоянной отмены химиопрепарата, ставшего причиной развития сердечно-сосудистых осложнений, а также назначения кардиопротективной терапии иАПФ, β -адреноблокаторами и миокардиальным цитопротектором.

Конфликт интересов. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование: нет.
Funding: none.

References / Литература

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. DOI:10.3322/caac.21834.
2. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, editors. The state of oncological care for the population of Russia in 2023. Moscow: PA. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. (In Russ.) [Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024]. ISBN: 978-5-85502-297-1.
3. Vasyuk YA, Shupenina EY, Vyzhigin DA, Novosel EO. Cardioncology: a new challenge of our time. *Cardio-Oncology: A Guide for Physicians.* Moscow: GEOTAR-Media; 2025. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Выжигин Д.А., Новосел Е.О. Кардионкология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2025]. ISBN: 978-5-9704-9003-7.
4. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(9):1287-306. DOI:10.1016/j.jmayocp.2014.05.013.
5. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al.; ESC Scientific Document Group. 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):4229-361. DOI:10.1093/eurheartj/ehac244. Erratum in: *Eur Heart J.* 2023;44(18):1621. DOI:10.1093/eurheartj/ehad196.
6. Kouwenberg TW, van Dalen EC, Feijen EAM, et al. Acute and early-onset cardiotoxicity in children and adolescents with cancer: a systematic review. *BMC Cancer.* 2023;23(1):866. DOI:10.1186/s12885-023-11353-9.
7. Li L, Jiang X, Xie Q. Prognostic value of left ventricular global longitudinal strain on speckle echocardiography for predicting chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Echocardiography.* 2023;40(4):306-17. DOI:10.1111/echo.15548.
8. Vasyuk YuA, Shupenina EY, Novosel EO, et al. Potential of primary drug prevention of cardiotoxicity in the context of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(12):5258. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О. и др. Возможности первичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии у онкологических больных. Российский кардиологический журнал. 2022;27(12):5258]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5258.
9. Tanaka H. Efficacy of echocardiography for differential diagnosis of left ventricular hypertrophy: special focus on speckle-tracking longitudinal strain. *J Echocardiogr.* 2021;19(2):71-9. DOI:10.1007/s12574-020-00508-3.
10. Eidenschink AB, Schröter G, Müller-Wehrich S, Stern H. Myocardial high-energy phosphate metabolism is altered after treatment with anthracycline in childhood. *Cardiol Young.* 2000;10(6):610-7. DOI:10.1017/s1047951100008891.
11. Tallarico D, Rizzo V, Di Maio F, et al. Myocardial cytoprotection by trimetazidine against anthracycline-induced cardiotoxicity in anticancer chemotherapy. *Angiology.* 2003;54(2):219-27. DOI:10.1177/000331970305400212.
12. Song FY, Shi J, Guo Y, et al. 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;33(6):857-68. DOI:10.1007/s10554-017-1082-6.
13. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, 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):269-78. DOI:10.1016/j.jcmg.2022.10.010.
14. Marwick TH, Dewar E, Nolan M, et al. Strain surveillance during chemotherapy to improve cardiovascular outcomes: the SUCCOUR-MRI trial. *Eur Heart J.* 2024;45(41):4414-24. DOI:10.1093/eurheartj/ehae574.
15. Vasyuk YuA, Shkolnik EL, Nesvetov VV, et al. Disorders of myocardial metabolism against the background of chemotherapeutic treatment, as well as the possibility of their correction. *CardioSomatics.* 2013;(4):20-4. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В. и др. Нарушения метаболизма миокарда на фоне химиотерапевтического лечения, а также возможности их коррекции. CardioСоматика. 2013;(4):20-4].
16. Tase AG, Man MG, Tase A, et al. Trimetazidine added-on therapy could lower the risk of incidental left ventricular dysfunction with or without heart failure in epirubicinum recipients for breast cancer [abstract]. *JACC.* 2017;69(11 Suppl):917. DOI:10.1016/S0735-1097(17)34306-1.
17. Donne MG, Iannielli A, Capozza P, et al. Cardioprotective effect of Trimetazidine in patients with early breast cancer receiving anthracycline-based chemotherapy [abstract]. *Eur Heart J.* 2020. 41(Suppl 2):880. DOI:10.1093/ehjci/ehaa946.0880.
18. Pascale C, Fornengo P, Epifani G et al. Cardioprotection of trimetazidine and anthracycline-induced acute cardiotoxic effects. *Lancet.* 2002;359(9312):1153-4. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08135-7.
19. Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res Pract.* 2017;4(1):R33-R41. DOI:10.1530/ERP-17-0013.

Сведения об Авторах/About the Authors

Васюк Юрий Александрович [Yury A. Vasyuk]

eLibrary SPIN 2265-5331, ORCID 0000-0003-2913-9797

Выжигин Дмитрий Александрович [Dmitriy A. Vyzhigin]

eLibrary SPIN 9175-7217, ORCID 0000-0003-1195-2974

Шупенина Елена Юрьевна [Elena Y. Shupenina]

eLibrary SPIN 2090-9938, ORCID 0000-0001-6188-4610

Новосел Евгения Олеговна [Evgeniya O. Novosel]

eLibrary SPIN 8536-7910, ORCID 0000-0002-9873-8665

Ульянова Елена Александровна [Elena A. Ulyanova]

eLibrary SPIN 8760-2508, ORCID 0000-0002-6513-7222