

А.Г. Обрезан^{1,2}, Н.В. Щербакова¹

Лечение онкологических заболеваний и кардиотоксичность: механизмы возникновения и современные подходы к диагностике сердечной недостаточности у онкологических пациентов

¹ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

²Международный медицинский центр «СОГАЗ»,
Санкт-Петербург

В последние годы область кардиоонкологии активно развивается. Это связано с тем, что публикуются результаты большого количества клинических исследований по противоопухолевой терапии, освещающих вопросы, в том числе ассоциированной с ней кардио-васкулярной патологии. Успехи в лечении онкологических заболеваний приводят к увеличению выживаемости больных, однако с другой стороны это приводит к тому, что побочные эффекты проводимого противоопухолевого лечения приобретают большую клиническую значимость. Миокард, обладающий высокой метаболической активностью, безусловно, реагирует на нарушения обмена веществ и энергетический дисбаланс, возникающие не только под действием собственно опухолевого процесса, но и на прямое или опосредованное токсическое действие радио- или химиотерапии. Определение предшествующих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, своевременная диагностика кардио-васкулярной патологии, возможность предупреждать отдаленные последствия противоопухолевого лечения позволят улучшить прогноз и качество жизни пациентов, а также избежать гипердиагностики сердечно-сосудистой патологии и неуместного нарушения жизненноспасительного лечения злокачественного новообразования.

Ключевые слова: вторичные поражения миокарда, кардиотоксичность

Успехи, которых достигла современная онкология, благодаря появлению новых лекарственных химиотерапевтических препаратов, использованию лучевой и иммунной терапии, привели к улучшению показателей выживаемости, снижению смертности. Однако параллельно с этим мы сталкиваемся с проблемами, связанными с побочными эффектами и осложнениями лечения [21, 36]. В первую очередь, это негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Кардиотоксическое действие противоопухолевой терапии приводит к нарушению структуры и функции

сердца, развитию сердечно-сосудистых заболеваний и может, в свою очередь, негативно сказываться на прогнозе пациентов [19]. Поэтому область кардиоонкологии получает все большее внимания. В последние годы проводится множество исследований, освещающих различные аспекты кардио-васкулярной патологии, индуцированной радио- и химиотерапевтическим лечением онкозаболеваний. Основные теоретические и практические положения настоящей статьи призваны помочь специалистам в выборе индивидуальной стратегии ведения пациентов. Мы отмечаем чрезвычайную важность мультидисциплинарного подхода в лечении онкологических больных, что сможет позволить своевременно выявлять и принимать меры по устранению кардиотоксических эффектов, а также выявлять традиционные факторы кардиоваскулярного риска, влияющие на выбор тактики и на прогноз. В данной статье мы постарались обобщить результаты различных исследований по кардиотоксическому влиянию противоопухолевой терапии, а также систематизировать данные по диагностическим мероприятиям, демонстрирующим наибольшую эффективность в своевременном выявлении повреждения миокарда у онкологических пациентов.

На сегодня все сердечно-сосудистые осложнения у онкологических больных принято делить на 9 классов: миокардиальная дисфункция и сердечная недостаточность (СН); заболевания коронарных артерий; патология клапанов; аритмии (особенно индуцированные препаратами, влияющими на QT); артериальная гипертензия; тромбоз эмболии; заболевания периферических сосудов и острые нарушения мозгового кровообращения; легочная гипертензия; перикардиты [5].

Левожелудочковая дисфункция (ЛЖД) и СН — наиболее часто встречающееся и грозное осложнение противоопухолевого лечения.

Временной промежуток, когда проявляется кардиотоксический эффект лечения опухоли широко варьирует: иногда повреждение миокарда

манифестирует сразу после экспозиции, иногда проявляется лишь многие годы спустя. К тому же, некоторые препараты способны вызывать отсроченное нарушение функции миокарда с дальнейшим развитием СН, как результат предшествующего повреждения кардиомиоцитов, в то время, как другие препараты вызывают лишь транзиторную дисфункцию без отдаленных последствий. Долгосрочное кардиоваскулярное прогнозирование представляется сомнительным ввиду того, что пациенты обычно получают многокомпонентную терапию, иногда и в сочетании с лучевой, каждый из методов которой может оказывать свое кардиотоксическое воздействие, часто потенцируя друг друга [37].

По данным исследования K.C. Oeffinger et al., лица, получавшие в качестве лечения онкозаболевания в детском возрасте антрациклины и медиастинальное облучение, имеют 15-кратно повышенный риск развития СН по сравнению с группой контроля [30]. У более старших пациентов, имеющих предшествующие факторы сердечно-сосудистого риска, краткосрочный прогноз также показывает повышенную частоту развития СН. Например, выжившие после агрессивной неходжкинской лимфомы имеют 17% заболеваемость СН в течение 5 лет [28]. Табл. 1 демонстрирует частоту ЛЖД при лечении различными химиотерапевтическими препаратами.

Антрациклины, обладающие достаточно выраженным кардиотоксическим эффектом, тем не менее, являются высокоактивными в отношении солидного рака и гематологических опухолей и занимают важное место в лечении этих заболеваний, поэтому ограничение их назначения может оказывать негативное влияние на исход онкологического заболевания. С другой стороны, оказывая необратимое повреждающее воздействие на миокард, они так же ухудшают прогноз [20]. В то же время, имеется значительная вариабельность среди пациентов в чувствительности к антрациклинам. Наиболее изученный патофизиологический механизм антрациклин-индуцированной токсичности — гипотеза оксидативного стресса, которая предполагает, что продукты различных реакций окисления и перекисного окисления липидов клеточных мембран повреждают кардиомиоциты [33, 41]. Исходя из этой гипотезы формируется и основное протективное направление — антиоксидантная защита.

Кардиотоксические эффекты антрациклинов могут быть острые, ранние и поздние. Острая кардиотоксичность проявляется преимущественно в виде суправентрикулярной аритмии, транзиторной ЛЖД и метаболических нарушений в миокарде, эти нарушения развиваются у менее 1% пациентов сразу после инфузии и обычно обратимы. Тем не менее, острая кардиальная

Таблица 1. Частота ЛЖД при лечении различными химиотерапевтическими препаратами

Химиотерапевтический препарат	Частота ЛЖД (%)
Антрациклины (Дозозависимые)	
Доксорубин (Адриамицин) 400 мг/м ² 550 мг/м ² 700 мг/м ²	3-5 7-26 18-48
Идарубин (>90 мг/м ²)	5-18
Эпирубин (>900 мг/м ²)	0,9 -11,4
Митоксантон (>120 мг/м ²)	2,6
Липосомальные антрациклины (>900 мг/м ²)	2
Препараты алкилирующего действия	
Циклофосфамид	7-28
Ифосфамид < 10 г/м ² 12,5 — 16 г/м ²	0,5 17
Антиметаболиты	
Клофарабин	27
Антимикротубулярные агенты	
Доцетаксел	2,3-13
Паклитаксел	<1
Моноклональные антитела	
Трастузумаб	1,7-20,1 ^a
Бевацизумаб	1,6-4 ^b
Пертузумаб	0,7-1,2
Маленькие молекулы — ингибиторы тирозинкиназы	
Сунитиниб	2,7-19
Пазопаниб	7-11
Сорафениб	4-8
Дазатиниб	2-4
Иманитиб метилат	0,2-2,7
Лапатиниб	0,2-1,5
Нилотиниб	1
Ингибиторы протеасом	
Карфилзомиб	11-25
Бортезомиб	2-5
Разное	
Эверолимус	<1
Темсиrolимус	<1

Примечания:

^aкогда пациенты использовали комбинацию с антрациклинами или циклофосфамидами

^bу пациентов, получавших параллельно антрациклины

дисфункция может отражать повреждение кардиомиоцитов и это событие может реализоваться в раннюю или позднюю кардиотоксичность. Нет доказанных способов определения, является ли кардиальная дисфункция обратимой или будет прогрессировать; однако повышение кардиальных биомаркеров за период химиотерапии — возможный путь к идентификации угрожающей отсроченной кардиотоксичности [5].

Ранние кардиодепрессорные эффекты случаются в первый год, а поздние осложнения проявляют себя спустя несколько лет (в среднем 7 лет) после лечения [43]. У пациентов, получавших лечение общепринятыми дозами антрациклинов и старше 65 лет, частота антрациклин-ассоциированной СН может быть выше на 10% [38]. Эта классификация (ранние и поздние) основана на ретроспективном исследовании, в котором снижение фракции выброса левого желудочка сердца (ФВ-ЛЖ) было выявлено либо при формировании субъективных и объективных признаков СН, либо при случайном обследовании педиатрических пациентов с онкозаболеванием. Исследование D. Cardinale et al. [16], включающее 2625 пациентов (средний период наблюдения 5,2 года) показало 9% общую заболеваемость кардиотоксическими осложнениями после приема антрациклинов, 98% случаев из них произошли в первый год и были асимптомны. Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность представляет собой феномен, характеризующийся постоянно прогрессирующим снижением ФВ-ЛЖ. У большинства пациентов сердечно-сосудистая патология изначально могла протекать асимптомно и клинически манифестировать лишь годы спустя, часто вследствие провокаций иных триггерных факторов, которые ослабляли компенсаторные механизмы [18]. Более того, если антрациклин-ассоциированная кардиальная дисфункция выявлялась в ранние сроки, и начиналось соответствующее лечение, пациенты часто демонстрировали хорошее функциональное восстановление. И наоборот, если дисфункция миокарда выявлялась поздно, в высокой доле случаев диагностировалась СН, обычно трудно поддающаяся лечению. Факторы риска антрациклин-ассоциированной кардиотоксичности включают повышенную лечебную кумулятивную дозу, интенсивный режим инфузии и некоторые условия, увеличивающие сердечную восприимчивость, включая предшествующие заболевания сердца, артериальную гипертензию, сопутствующее применение других химиопрепаратов или лучевую терапию и возраст старше 65 лет [26].

Другие химиотерапевтические препараты, которые могут вызывать миокардиальную дисфункцию и СН — циклофосфамиды, цисплатин, ифосфамиды, таксаны (паклитаксел, доцетаксел) также имеют определенные особенности в части своих кардиотоксических проявлений.

Циклофосфамидная кардиотоксичность относительно часта и, в первую очередь, наблюдается у пациентов, получающих высокие дозы (более 140 мг/кг) перед трансплантацией костного мозга [11]. СН обычно наблюдается при комбинированной терапии, и факторы риска ее

развития включают высокую общую болюсную дозу, пожилой возраст, комбинацию с другими противоопухолевыми препаратами и медиастинальным облучением [24]. Платиносодержащие химиотерапевтические препараты требуют введения высоких интравенозных объемов для снижения платино-ассоциированной токсичности, что вызывает объемную перегрузку левого желудочка (ЛЖ) и составляет триггерный фактор манифестации или ухудшения течения СН [1].

В целом, большинство проведенных исследований подчеркивают, что при комбинированном лечении несколькими препаратами разных групп, тяжело идентифицировать вклад каждого агента в развитие дисфункции миокарда и СН. Тем не менее, ряд исследований показывает [9, 23], что у лиц с компрометированным миокардом предпочтительнее начинать лечение с таксанов, избегая применения антрациклинов, однако реализовывать это с учетом эффективности препаратов у конкретного пациента, исходя из характеристик опухоли.

Иммунная и таргетная терапия считается определенным прорывом в лечении опухолей и имеет большие перспективы. Ингибиторы рецепторов человеческого эпидермального фактора роста 2 (her2), меченные антителами (трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб-эмнастин (t-DM1)) или TKIs (лапатиниб), улучшали исходы у пациентов с her2-позитивным раком молочной железы, когда применялись в сочетании с химиотерапевтическими препаратами. Изначально, при совместном применении с антрациклинами, кардиотоксичность этих препаратов была высока. Использование альтернативных безантрациклиновых схем лечения трастузумабом позволило существенно снизить частоту клинически манифестной СН. Основываясь на нескольких многоступенчатых исследованиях адьювантной терапии рака молочной железы, в каждом из которых проспективно оценивались кардиогенные осложнения, частота кардиальной дисфункции выросла с 7 до 34%, с частотой СН (3-4 NYHA) между 0-4%. Относительный риск ЛЖД и СН был 5,1 и 1,8 соответственно [29]. Когда трастузумаб вводился совместно с антиметаболитами и алкилирующими агентами у пациентов с раком желудка, частота кардиальной дисфункции и СН была 5% и менее 1% соответственно [34]. Эти данные показывают, что совместное или предварительное использование антрациклинов существенно повышает кардиотоксический эффект трастузумаба. Однако в вышеупомянутых исследованиях оценивались преимущественно пациенты среднего возраста (возрастная медиана 59 лет), без выявленной предшествующей кардиальной патологии и имевшие нормальную или почти нормальную функцию сердца (ФВ-

ЛЖ \geq 50%). Риск кардиотоксичности трастузумаба у пациентов с предшествующими факторами сердечно-сосудистого риска неизвестен. Это может объяснить, почему в большом ретроспективном исследовании, где при оценке состояния сердечно-сосудистой системы использовались коды МКБ без определения ФВ-ЛЖ, общая заболеваемость ЛЖД и СН у пациентов, получавших антрациклины и трастузумаб, была гораздо выше — 6,2% и 20,1% спустя 1 и 5 лет соответственно [10]. В исследованиях трастузумаба, получаемого в качестве адъювантной терапии рака молочной железы, не было выявлено повышения риска развития кардиотоксических осложнений. Продолжительное (более 10 лет) исследование этого препарата [6] также не выявило отсроченной миокардиальной дисфункции и СН у лиц с предшествующим низким кардио-васкулярным риском, в то время, как при комбинации с антрациклинами, кардиотоксические эффекты проявлялись непосредственно в процессе лечения рака. Таким образом, трастузумаб в большинстве случаев не показал кардиотоксических эффектов при самостоятельном применении, хотя дважды были описаны примеры развития ЛЖД у лиц, получавших препарат 24 мес. вместо стандартных 12 мес. [17]. Если и наблюдалось некоторое ухудшение сократительной функции ЛЖ или СН, эти изменения носили транзиторный характер и проходили самостоятельно при прекращении противоопухолевого лечения или при кардиотропной поддержке. Механизм кардиотоксического воздействия ингибиторов her2-рецепторов заключается в воздействии на структуру и функцию сократительных белков и митохондрий, однако эти изменения редко приводят к гибели клетки, нося обратимый характер. Исследование по применению ингибиторов her2-рецепторов показало, что транзиторные кардиотоксические эффекты препаратов вынуждали прекращать противоопухолевую терапию в 13,5% случаев (из них в 30% была выявлена СН, а в 70% — бессимптомное снижение ФВ-ЛЖ), однако эти изменения быстро проходили при лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [15].

Риск кардиотоксичности других ингибиторов her2-рецепторов (лапатиниб, пертузумаб и T-DM1) не отличается от такового трастузумаба, однако на данный момент нет долгосрочных проспективных исследований, где у онкобольных применялась бы «моно-схема» с их использованием.

Ингибиторы сигнальных путей эндотелиального фактора роста (VEGF) применяются у пациентов с различными солидными опухолями. Препараты этой группы способны вызывать обратимые и необратимые кардиотоксические

эффекты, особенно при использовании в сочетании/после других химиотерапевтических препаратов. В большом проспективном исследовании у пациентов с раком молочной железы [12] анти-VEGF антитела, являющиеся действующим веществом препарата бевацизумаб, используемые после обычных химиотерапевтических средств, вызывали ЛЖД в 2% и СН (3-4 NYHA) в 1% случаев. Другие анти-VEGF ингибиторы такие, как сорафениб, вандетаниб также вызывали дисфункцию миокарда, однако результаты этих исследований пока в работе.

Предварительные данные мета-анализа оценки риска развития прогрессирующей СН у лиц, получающих неспецифические препараты группы маленьких молекул ингибиторов тирозинкиназы (TKIs) (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, вандетаниб, кабозантиниб, понатиниб, регорафениб) [22] показали по сравнению с группой контроля увеличение риска развития СН в 2,69 раз. Риск кардиотоксического эффекта специфических TKIs (акситиниб) не отличается от приведенных выше данных по неспецифическим TKIs. VEGF-ингибиторы также способны повышать общее периферическое сопротивление, вызывая артериальную гипертензию, опосредованно влияя на сердечную функцию. Противоопухолевые препараты, ингибирующие VEGF, оказывают многоплановое действие на сигнальные пути, в связи с чем выяснение патофизиологического механизма кардиотоксичности затруднено. Прогноз относительно обратимости миокардиальных изменений очень разнится в зависимости от ряда условий и, по мнению исследователей, зависит от своевременно начатой кардиотропной поддержки [35].

Ингибирование BCR-ABL киназы маленькими молекулами (иматиниб) значительно улучшает прогноз у пациентов с рядом гематологических и гастроинтестинальных стромальных опухолей. Препарат блокирует активность белковой молекулы BCR-ABL (онкобелок — продукт гибридного гена, формирующегося при реципрокной транслокации между 9 и 22 хромосомами (филадельфийская хромосома)), подавляя онкогенную трансформацию клетки [40]. На сегодняшний день нет данных, полученных на большой когорте пациентов, применяющих этот препарат, которые позволили бы судить о риске развития иматиниб-ассоциированной кардиотоксичности. Аналогичная ситуация отмечается и с другими ингибиторами BCR-ABL — нилотинибом, ипнотинибом.

Ингибиторы протеасом — новая линия противоопухолевых препаратов, применяемых в лечении множественной миеломы. Протеасомы — белковые комплексы, ответственные за разрушение поврежденных или ненужных

протеинов, выполняют важную роль в работе кардиомиоцита, и медикаментозное влияние на эти белки позволяет предполагать возможность развития дисфункции миокарда. Заболеваемость СН после приема одного из представителей этого класса — бортезомиба — оказалась достаточно низка (около 4%), однако следует отметить, что в таких схемах терапии параллельно применяются стероиды, что несколько искажает данные. Карфилзомиб — более перспективный препарат, способный необратимо ингибировать протеасому, по предварительным данным, однако он обладает более высоким риском потенцирования СН (до 25%) [31].

Данные по кардиотоксичности, индуцированной лучевой терапией, очень разнятся по нескольким причинам. Во-первых, отмечен достаточно длительный период между экспозицией облучения и манифестацией заболеваний сердца. Во-вторых, постоянно меняются схемы луче-

вой терапии, с использованием сопутствующих химиопрепаратов и без, с различной лучевой нагрузкой и временем экспозиции, изменяется техническое обеспечение радиотерапевтических кабинетов. В-третьих, популяция пациентов, получающих это лечение разнородна, часто больные имеют предшествующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Все эти факторы затрудняют долгосрочное прогнозирование ССО. Среди механизмов развития кардио-васкулярных осложнений отмечается потенцирование облучением различного объема и локализации интерстициального фиброза в миокарде. В большом исследовании пациентов [8], проходивших лечение онкозаболеваний в детстве (возрастная медиана — 31 год, давность постановки диагноза — 23 года) и получавших антрациклины (n=1050), лучевую терапию (n=306) и сочетание методов (n=464), было показано, что 22% лиц, проходивших только медиастинальное облучение,

Таблица 2. Основные факторы риска кардиотоксических осложнений

Предшествующие заболевания сердца	Демографические факторы, образ жизни и сопутствующие заболевания	Ранее проведенная противоопухолевая терапия с потенциальной или реализованной кардиотоксичностью
<ul style="list-style-type: none"> - СН (с сохраненной или ↓ ФвЛж) - Асимптомная ЛЖД (ФвЛж<50% или ↑ Натрийуретический пептид) - Подтвержденные заболевания сердечно-сосудистой системы (перенесенный инфаркт миокарда, ангина, аорто-коронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство, ишемия миокарда) - Умеренные и тяжелые клапанные пороки с гипертрофией или нарушением сократительной способности левого желудочка - Гипертензия с сопутствующей гипертрофией левого желудочка - Дилатационная кардиомиопатия - Рестриктивная кардиомиопатия -Саркоидоз с поражением миокарда -Значимые аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии) 	<ul style="list-style-type: none"> - Возраст (дети младше 18 лет и старший возраст — >50 лет для трастузумаба и >65 лет для антрациклинов) - Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (<50 лет) - Малоподвижный образ жизни - Курение - Алкогольная зависимость - Ожирение - Артериальная гипертензия - Сахарный диабет - Гиперхолестеринемия - Хроническая болезнь почек 	<ul style="list-style-type: none"> - Предшествующее применение антрациклинов - Предшествующее облучение грудной клетки или средостения

Таблица 3. Методы диагностики кардиотоксических осложнений

Техника	Актуальные диагностические критерии	Преимущества	Основные ограничения
Эхокардиография: - ФВ-ЛЖ по 3D-ЭХО-КГ - ФВ-ЛЖ по Simpson - GLS (глобальная продольная деформация)	<ul style="list-style-type: none"> - Снижение ФВ-ЛЖ>10% от нормы говорит о кардиотоксическом эффекте терапии - Снижение GLS>15% от исходных значений свидетельствует о кардиотоксичности 	<ul style="list-style-type: none"> - Доступность - Отсутствие лучевой нагрузки - Позволяют оценить гемодинамику и состояние сердечных структур 	<ul style="list-style-type: none"> - Субъективность - Качество изображения - GLS: зависит от техники и условий выполнения исследования
Перфузионная сцинтиграфия	Снижение показателей накопления радиофармпрепарата > 10% от исходных или менее 50% свидетельствует о кардиотоксических осложнениях	Повторная воспроизводимость	<ul style="list-style-type: none"> - Лучевая нагрузка - Ограничение информативности относительно структуры и функции других отделов сердца
MPT сердца	Используется, если другие методы неинформативны или для подтверждения левожелудочковой дисфункции при пограничных результатах оценки ФВ-ЛЖ	<ul style="list-style-type: none"> - Точность, воспроизводимость - Оценка диффузного миокардиального фиброза при применении T1/T2 картирования и интерстициального отека 	<ul style="list-style-type: none"> - Ограниченная доступность - Сложность для пациентов (Клаустрофобия, задержка дыхания, длительность исследования)
Сердечные биомаркеры: - Тропонин I - Высокочувствительный тропонин I - BNP - NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none"> - Повышение биомаркеров позволяет выявить пациентов, получающих антрациклины, у которых ожидается положительный эффект от назначения ингибиторов АПФ - Рутинная рольBNP и NT-proBNP в наблюдении пациентов с высоким риском кардиотоксических осложнений требует дальнейшего исследования 	<ul style="list-style-type: none"> - Точность, воспроизводимость - Широкая распространенность - Высокая чувствительность 	<ul style="list-style-type: none"> - Недостаточная доказательность диагностической значимости небольших повышений - Вариативность проб - Возможность рутинного применения не доказана

имеют подтвержденную диастолическую дисфункцию, а 27,4% — снижение толерантности к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой <490 м). По данным дальнейших наблюдений СН могла усугубляться сопутствующим радиационно-индуцированным поражением клапанов, и сердечно-сосудистая патология прогрессировала с годами.

Инициальный шаг в идентификации пациентов с повышенным риском кардиотоксических осложнений — оценка исходных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 2).

Оценка факторов риска также должна основываться на данных анамнеза, инструментального и лабораторного обследований. Сердечные биомаркеры (натрий-уретический пептид (BNP) или тропонин) могут дополнить представление о состоянии миокарда, причем предпочтительно выполнять несколько исследований в процессе обследования. Это важно для диагностики субклинической патологии сердца, выявление которой может оказать существенное влияние на выбор химиотерапевтической тактики, необходимость дополнительной кардиопротекции или усиленного наблюдения. Предварительная оценка факторов сердечно-сосудистого риска также позволяет правильно интерпретировать те возможные изменения сердечной функции, которые мы будем получать в процессе регулярного мониторинга.

Алгоритм скрининга и выявления кардиотоксических эффектов лечения включает в себя эхокардиографию (ЭХО-КГ), перфузионную сцинтиграфию, магнитно-резонансное исследование (МРТ) сердца и ряд биомаркеров: тропонин, натрий-уретический пептид (BNP), N-терминальный фрагмент предшественника натрий-уретического пептида (NT-proBNP) (табл. 3).

Необходимо точно соблюдать кратность и частоту кардиологического обследования больных, которая зависит от используемого химиотерапевтического препарата, его общей кумулятивной дозы, имеющегося протокола и данных предшествующей оценки сердечно-сосудистого риска конкретного пациента. Как правило, полноценное обследование проводится перед началом химиотерапевтического лечения. Так как в случае антрациклинов их высокая кардиотоксичность доказана, выбранный скрининговый тест проводят также после окончания и перед каждым новым циклом химиотерапии. В протоколах таргетной терапии ингибиторами *her-2*-рецепторов обычно указана необходимость кардиологического обследования каждые 3 мес., некоторые исследователи также подчеркивают необходимость учащения обследований

до каждых 3 недель при выявлении асимптомной ЛЖД [39]. Так как нарушение сердечной функции после применения ингибиторов VEGF может проявлять в различные сроки — от 2-4 недель до нескольких мес. — частота и кратность обследования не определена и различается в исследованиях в зависимости от предшествующего сердечно-сосудистого риска и выбранного скринингового метода. В одном из исследований [12] рекомендовалось проводить ЭХО-КГ каждые 6 мес., а в другом [25] оценивали NT-proBNP каждые 2–3 мес. В целом, исследователи сходятся во мнении, что пациенты, у которых выявлены исходные нарушения структуры и функции сердца по данным ЭХО-КГ и лица с предшествующим высоким кардиоваскулярным риском должны обследоваться чаще, а для выявления отсроченных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, следует повторить обследование спустя 1 и 5 лет после проведения химиотерапии [2, 4, 7].

Методы диагностики токсического повреждения миокарда могут быть детально охарактеризованы нижеследующим образом.

Электрокардиография (ЭКГ) рекомендована всем пациентам перед и во время проведения химиотерапии. ЭКГ-признаками кардиотоксического повреждения рассматриваются: тахикардия покоя, изменения ST-T, нарушения проведения, удлинение интервала QT и аритмии. Следует отметить, что изменения на ЭКГ неспецифичны и могут зависеть от многих факторов, а также могут быть транзиторными и не всегда свидетельствуют о развитии прогрессирующей кардиомиопатии.

Эхокардиография является методом выбора для предварительной оценки и повторного скрининга кардиотоксических осложнений (табл. 3). Химиотерапевты считают, что о кардиальной дисфункции свидетельствует снижение фракции выброса более чем на 10% от нижней границы нормы, причем это снижение должно быть подтверждено при повторном исследовании спустя 2-3 недели (стабильно). Снижение ФВ-ЛЖ может протекать как с клинической манифестацией, так и асимптомно, быть обратимым или необратимым. ЭХО-КГ также может выявить другие осложнения противоопухолевого лечения такие, как патология клапанов, перикарда, признаки легочной гипертензии. В диагностике поражений миокарда у онкобольных возможно использование различных дополнительных эхокардиографических техник, каждая из которых имеет свои преимущества [3]. Синхронизация с ЭКГ позволяет у лиц с субнормальной ЭКГ оценить границы и сократимость камер сердца. Стресс-ЭХО-КГ может помочь в обследовании лиц с умеренным и высоким риском сердечно-

сосудистых заболеваний (в частности — ишемического процесса), однако на данный момент нет четкого представления о прогностическом значении данных, полученных с помощью этого метода. Методы цветного доплеровского картирования миокарда и оценки глобальной деформации камер сердца считаются перспективными, но на данный момент не везде доступны. Несколько исследований [32, 42] показывают диагностическое значение метода определения глобального систолического продольного сокращения (GLS) в раннем выявлении вторичного токсического поражения миокарда. Снижение GLS >15% от исходных значений считается патологией и расценивается, как признак субклинической левожелудочковой дисфункции. Диастолическая дисфункция миокарда — часто выявляемый признак у онкологических больных как до начала, так и во время лечения, и нет доказанных оснований необходимости прекращения противоопухолевой терапии при его выявлении.

Перфузионная сцинтиграфия проводится с целью оценки структуры и функции ЛЖ, является высокоточным, легковоспроизводимым, имеющим мало ограничений методом, однако предполагает дополнительную лучевую нагрузку для пациента. Этот метод может использоваться для предварительного и последующих исследований токсического поражения миокарда.

МРТ сердца в ряде случаев имеет преимущества перед остальными: позволяет оценить состояние перикарда (особенно у пациентов, которым проводилась лучевая терапия на область грудной клетки), может выявить рубцы и фиброз сердечной мышцы при использовании контрастирования гадолинием. Кроме того, МРТ — прекрасный метод оценки плотностных характеристик миокарда, что дает возможность выявить отек, воспаление и инфильтративные изменения.

Сердечные биомаркеры позволяют выявлять кардиотоксические осложнения на ранних стадиях, однако опубликованные данные различных исследований [14, 27] не позволяют однозначно судить о кратности проведения этих проб, нет единого мнения и о показательности незначительных отклонений и специфичности лабораторных тестов. Однако, повышение этих биомаркеров в крови пациентов, получающих противоопухолевое лечение, говорит о высоком риске развития кардиотоксических осложнений. В результате одноцентрового исследования [13] была показана зависимость между повышением тропонина I у пациентов, находящихся на высокодозовой комбинированной химиотерапии, и развитием сердечной дисфункции (с плохим прогнозом, но положительным эффектом на фоне лечения ин-

гибиторами АПФ). В другом исследовании [32] продемонстрирована высокая чувствительность (93%) и отрицательное прогностическое значение (91%) изменений высокочувствительного тропонина I и глобальной продольной сократимости (GLS) у пациентов с раком молочной железы. Роль BNP и NT-proBNP в диагностике СН широко известна и многократно доказана, однако на данный момент нет работ, однозначно позволяющих судить о их прогностической ценности и алгоритме применения у пациентов для диагностики кардиотоксических осложнений химиотерапевтического лечения.

Таким образом, нами рассмотрены основные механизмы формирования кардиотоксичности у онкологических больных при проведении терапии. Описанная современная диагностическая база позволяет своевременно выявлять, намечать пути коррекции и надеяться на профилактику проявлений кардиотоксичности и, прежде всего — сердечной недостаточности, — как основного атрибутора негативного прогноза онкологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов А.Г., Обрезан А.Г. Лечение хронической сердечной недостаточности // СПб: ИнформМед. — 2010. — 359 с.
2. Бобров Л.Л., Новик А.А., Обрезан А.Г., Крысюк О.Б. Системная гемодинамика у больных лимфомами // Вестник Российской Военно-медицинской Академии. — 2000. — № 1. — С. 58–63.
3. Косарев М.М., Обрезан А.Г., Стрельников А.А. Клинические и лабораторно-инструментальные маркеры диагностики ХСН // Журнал сердечная недостаточность. — 2010. — Т. 11 — № 3. — С. 177–184.
4. Шевченко Ю.Л., Бобров Л.Л., Обрезан А.Г. и др. Изменение диастолической функции левого желудочка сердца у больных с лимфогранулематозом // Клиническая медицина. — 2001. — № 6. — С. 20–24.
5. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines // European Heart J. — 2016. — P. 1–34.
6. Advani P.P., Ballman K.V., Dockter T.J. et al. Long-Term Cardiac Safety Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial // J. Clin Oncol. — 2016. — № 34. — P. 581–587.
7. 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 // J. Clin. Oncol. — 2012. — №30. — P. 2876–2884.
8. Armstrong G.T., Joshi V.M., Ness K.K. et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study // J. Am. Coll. Cardiol. — 2015. — № 65. — P. 2511–2522.
9. Bhave M., Akhter N., Rosen S.T. Cardiovascular toxicity of biologic agents for cancer therapy // J. Oncology (Williston Park). — 2014. — № 28. — P. 482–490.

10. Bowles E.J., Wellman R., Feigelson H.S. et al. Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2012. — № 104. — P. 1293–1305.
11. Braverman A.C., Antin J.H., Plappert M.T. et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens // *J. Clin. Oncol.* — 1991. — № 9. — P. 1215–1223.
12. Cameron D., Brown J., Dent R. et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* — 2013. — № 14. — P. 933–942.
13. Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A. et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy // *J. Am Coll. Cardiol.* — 2000. — № 36. — P. 517–522.
14. Cardinale D., Sandri M.T. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 2010. — № 53. — P. 121–129.
15. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G. et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — № 55. — P. 213–220.
16. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G. et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy // *J. Circulation.* — 2015. — № 131. — P. 1981–1988.
17. de Azambuja E., Procter M.J., van Veldhuisen D.J. et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01) // *J. Clin. Oncol.* — 2014. — № 32. — P. 2159–2165.
18. Eschenhagen T., Force T., Ewer M.S. et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Heart Fail.* — 2011. — № 13. — P. 1–10.
19. Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2015. — № 12. — P. 620.
20. Felker G.M., Thompson R.E., Hare J.M. et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — № 342. — P. 1077–1084.
21. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 // *Eur. J. Cancer.* — 2013. — № 49. — P. 1374–1403.
22. Ghatalia P., Morgan C.J., Je Y. et al. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2015. — № 94. — P. 228–237.
23. Gollerkeri A., Harrold L., Rose M. et al. Use of paclitaxel in patients with pre-existing cardiomyopathy: a review of our experience // *Int. J. Cancer.* — 2001. — № 93. — P. 139–141.
24. Gottdiener J.S., Appelbaum F.R., Ferrans V.J. et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy // *Arch. Intern. Med.* — 1981. — Vol. 141. — P. 758–763.
25. Hall P.S., Harshman L.C., Srinivas S., Witteles R.M. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients // *JACC Heart Fail.* — 2013. — № 1. — P. 72–78.
26. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology // *Mayo Clin. Proc.* — 2014. — № 89. — P. 1287–1306.
27. Ky B., Carver J.R. Biomarker approach to the detection and cardioprotective strategies during anthracycline chemotherapy // *Heart Fail Clin.* — 2011. — № 7. — P. 323–331.
28. Limat S., Daguindau E., Cahn J.Y. et al. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Pharm Ther.* — 2014. — Vol. 39. — № 168. — P. 174.
29. Moja L., Tagliabue L., Balduzzi S. et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2012. — №4 — CD006243.
30. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A. et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer // *N Engl J Med* — 2006. — №355 — Pp.1572–1582.
31. Russell S.D., Lyon A., Lenihan D.J. et al. Serial echocardiographic assessment of patients with relapsed multiple myeloma receiving carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd): a substudy of the phase 3 Endeavor Trial (NCT01568866). // *Blood.* — 2015. — №126. — abstract 4250.
32. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C. 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. — P. 596–603.
33. Sawyer D.B., Peng X., Chen B. et al. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 2010. — № 53. — P. 105–113.
34. Shah M.A. Update on metastatic gastric and esophageal cancers // *J. Clin. Oncol.* — 2015. — № 33. — P. 1760–1769.
35. Shelburne N., Adhikari B., Brell J. et al. Cancer treatment-related cardiotoxicity: current state of knowledge and future research priorities // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2014. — № 106.
36. Siegel R., DeSantis C., Virgo K. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012 // *CA Cancer J. Clin.* — 2012. — № 62. — P. 220–241.
37. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management // *Eur. Heart J.* — 2013 — № 34. — P. 1102–1111.
38. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials // *J. Cancer.* — 2003. — № 97. — P. 2869–2879.
39. Thavendiranathan P., Poulin F., Lim K.D. 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. — P. 2751–2768.
40. Valent P., Hadzijusufovic E., Scherthaner G.H. et al. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors // *J. Blood.* — 2015. — № 125. — P. 901–906.
41. Vejpongsa P., Yeh E.T. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities // *J. Am Coll. Cardiol.* — 2014. — № 64. — P. 938–945.

42. Voigt J.U., 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 // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. — 2015. — № 16. — P. 1–11.
43. Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure // Ann Intern. Med. — 1979. — № 91. — P. 710–717.

Поступила в редакцию 03.09.2018 г.

A.G. Obrezan^{1,2}, N.V. Shcherbakova¹

Cancer treatment and cardiovascular toxicity: pathogenesis and actual approaches to the diagnosis of heart failure in cancer patients

¹St. Petersburg State University,
²IMC «SOGAZ» LLC,
 St. Petersburg

The field of cardio-oncology has received increasing attention in recent years. This is due to the fact that the results of a large number of clinical studies on antitumor therapy, covering issues treatments side effects, including associated cardiovascular pathology, are published. Advances in treatment have led to improved survival of patients with cancer, but have also increased clinical significance of treatment side effects. Myocardium, having high metabolic activity, responds to substrate and energy imbalance under the action of increasing malignancy and toxic effects of radio- or chemotherapy. Finding of baseline risk factors, timely identification of cardiovascular diseases, ability to predict the long-term consequences of cancer treatment-associated cardiovascular side effects lead to improving of the prognosis and quality of life, avoiding of over-diagnosis cardiovascular diseases and inappropriating violation of life-saving treatment of a malignant tumor.