

Радионуклидная диагностика кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией

Аншелес А. А., Сергиенко И. В., Прус Ю. А., Сергиенко В. Б.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

Высокая эффективность современной химиотерапии позволила добиться больших успехов в лечении онкологических заболеваний. Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы являются основным недостатком противоопухолевой терапии, часто требующей использования низких и менее эффективных доз или даже прекращения приема препарата. Методы радионуклидной диагностики наиболее чувствительны в плане раннего выявления повреждения и дисфункции миокарда левого желудочка на фоне химиотерапии. В данном обзоре представлены современные данные о возможностях радионуклидной оценки кардиотоксичности.

Ключевые слова: кардиотоксичность, кардиоонкология, антрациклины, сердечная недостаточность, радионуклидная диагностика.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом Российского фонда фундаментальных исследований (№ 19-02-00244-а).

ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 07/04-2020

Рецензия получена 21/04-2020

Принята к публикации 07/05-2020



Для цитирования: Аншелес А. А., Сергиенко И. В., Прус Ю. А., Сергиенко В. Б. Радионуклидная диагностика кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2537. doi:10.15829/1728-8800-2021-2537

Nuclear imaging of chemotherapy-induced cardiotoxicity

Ansheles A. A., Sergienko I. V., Prus Yu. A., Sergienko V. B.

National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

The high efficiency of modern chemotherapy has made it possible to achieve great success in the treatment of cancer. Cardiovascular adverse effects are a major disadvantage of anticancer therapy, often requiring low and less effective doses or even drug withdrawal. Nuclear imaging techniques are the most sensitive in early detection of left ventricular damage and dysfunction during chemotherapy. This review presents modern data on the potential of nuclear imaging of cardiotoxicity.

Keywords: cardiotoxicity, cardio-oncology, anthracyclines, heart failure, nuclear imaging.

*Corresponding author:
a.ansheles@gmail.com

Received: 07/04-2020

Revision Received: 21/04-2020

Accepted: 07/05-2020

For citation: Ansheles A. A., Sergienko I. V., Prus Yu. A., Sergienko V. B. Nuclear imaging of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2537. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2537

Relationships and Activities. This study was supported by a grant from the Russian Foundation for Basic Research (№ 19-02-00244-a).

Ansheles A. A. * ORCID: 0000-0002-2675-3276, Sergienko I. V. ORCID: 0000-0003-1534-3965, Prus Yu. A. ORCID: 0000-0002-5663-3005, Sergienko V. B. ORCID: 0000-0002-0487-6902.

ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, С-ОЭКТ — ОЭКТ с ЭКГ-синхронизацией, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, РНД — радионуклидная диагностика, РТВГ — радионуклидная томовентрикулография, РФП — радиофармпрепарат, СН — сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ЭхоКГ — эхокардиография, ^{99m}Tc-МИБИ — ^{99m}Tc-технеций-метокси-изобутил-изонитрил, ¹²³I-МИБГ — ¹²³I-мета-йод-бензилгуанидин, ¹⁸F-ФДГ — ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза, ¹²³I-BMIPP — йод-123 фенил-метилпентадекановая кислота, ¹¹¹In-Tz — ¹¹¹In-трастузумаб, HER2 — рецептор 2 эпидермального фактора роста человека, MUGA — радионуклидная вентрикулография с мечеными эритроцитами.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: a.ansheles@gmail.com

Тел.: +7 (926) 363-76-66

[Аншелес А. А. * — д.м.н., с.н.с. отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ, ORCID: 0000-0002-2675-3276, Сергиенко И. В. — д.м.н., г.н.с. лаборатории фенотипов атеросклероза, ORCID: 0000-0003-1534-3965, Прус Ю. А. — аспирант, лаборант-исследователь лаборатории фенотипов атеросклероза, ORCID: 0000-0002-5663-3005, Сергиенко В. Б. — д.м.н., профессор, руководитель отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ, ORCID: 0000-0002-0487-6902].

За последние несколько десятилетий ранняя диагностика и разработка новых противоопухолевых препаратов значительно улучшила прогноз онкологических пациентов. К сожалению, многие из этих препаратов имеют ряд побочных эффектов со стороны сердца, в частности, относящихся к, так называемой, кардиотоксичности. Ее раннее выявление и своевременное лечение является одной из задач современной кардиоонкологии, и решение этой задачи не только уменьшает частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений, но и обеспечивают лучшую эффективность лечения основного заболевания [1]. Наиболее часто кардиотоксические эффекты вызывают такие препараты, как антрациклины, циклофосфамид, моноклональные антитела и ингибиторы тирозинкиназы. К сожалению, имеющиеся знания о патофизиологии кардиотоксичности не являются исчерпывающими, в результате чего ее проявления в большинстве случаев обнаруживаются уже на этапе манифестации сердечно-сосудистого заболевания. Необратимые кардиотоксические эффекты вызваны продукцией в клетках свободных радикалов, нарушением адreнергических функций и, в конечном итоге, гибелью кардиомиоцитов из-за перегрузки кальцием. В числе сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии не только развитие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и сердечной недостаточности (СН), но и миокардиты, аритмии, тромбозы, коронарная, перикардальная и клапанная патология [2]. Все же именно снижение сократимости ЛЖ является наиболее часто наблюдаемым проявлением кардиотоксичности, и оно сопряжено с повышенной смертностью во время и после проведения химиотерапии [3]. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией, определяется как снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ за счет гипокинезии (диффузной либо более выраженной в межжелудочковой перегородке), с появлением симптомов застойной СН. Достоверным считается снижение ФВ ЛЖ от базовых значений, как минимум, на 5%, либо до значения <55% с появлением признаков и симптомов застойной СН, или, как минимум, на 10% или до значения <50% без симптомов СН [4]. Снижение ФВ более чем на 10% или до значения <50% является клиническим основанием для прекращения приема назначенного противоопухолевого препарата [5].

Таким образом, именно оценка ФВ ЛЖ в динамике является наиболее важной для выявления критериев кардиотоксичности. При этом особую роль играет максимально точная оценка изменения ФВ ЛЖ, что накладывает значительные требования к качеству изображений и интра-/межоператорской воспроизводимости [6]. Необходимо подчеркнуть, что при разных методах исследования нормой является различное значение ФВ ЛЖ [7-9].

Эхокардиография (ЭхоКГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются наиболее часто используемыми визуализирующими методами неинвазивной оценки сократимости ЛЖ. Двумерная ЭхоКГ является наиболее доступным методом, однако его точность невысока в связи с геометрическими допущениями, а вариабельность при измерении ФВ ЛЖ составляет порядка 10 ед. %, поэтому возможность достоверно зафиксировать снижение ФВ в динамике на 5-10 ед. % данным методом считается сомнительной [6]. Трехмерная ЭхоКГ является более точным методом измерения объема и функции ЛЖ [10]. Тем не менее ЭхоКГ может быть выполнена с достаточной точностью только у 60% пациентов с ограничениями акустического окна, в частности, после мастэктомии [11]. Более точным методом оценки функциональных параметров сердца является МРТ благодаря низкой вариабельности измерения ФВ ЛЖ (от 2,4% до 7,3%), отсутствию недостатков ЭхоКГ и возможности структурной оценки миокарда, в т.ч. отека и фиброза [12]. В настоящее время оценка ФВ ЛЖ в динамике с помощью МРТ наиболее часто используется в качестве верифицирующего метода при оценке эффективности кардиопротективных препаратов [13, 14]. Недостатком МРТ остается длительность исследования (10-20 мин), ограничения у пациентов с клаустрофобией и наличием имплантированных устройств, а также высокая стоимость, особенно с учетом необходимости нескольких повторных исследований.

Методы радионуклидной диагностики (РНД): сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) также играют важную роль в оценке и наблюдении за онкологическими пациентами, которым была назначена потенциально кардиотоксическая химиотерапия. Основное преимущество методов РНД, играющее особую роль в этих случаях, — это доказанная высокая воспроизводимость и оператор-независимость, обусловленная полностью автоматическим сбором данных [7, 15]. Кроме того, помимо возможности точной оценки ФВ и чувствительной оценки ее динамики, РНД располагает рядом других индикаторов для неинвазивной оценки более ранних биологических процессов, предшествующих анатомическому и тем более функциональному поражению миокарда [16].

Радионуклидная (томо)вентрикулография. Плannарная ЭКГ-синхронизированная вентрикулография (MUGA) с мечеными эритроцитами является зарекомендовавшим себя методом на протяжении более 40 лет [17]. При этом исследовании записывается серия суммационных изображений полостей сердца на нескольких (обычно 16) стадиях сердечного цикла. Это позволяет с высокой точностью

и воспроизводимостью оценивать объем полости и ФВ ЛЖ, в т.ч. у онкологических пациентов [18]. В исследовании с включением пациентов с неходжкинской лимфомой и терапией доксорубицином в высокой кумулятивной дозе была показана чувствительность метода 90% и специфичность 72% в прогнозировании развития хронической СН [19]. Эти данные были дополнены исследованием, в котором было показано, что между клиническими симптомами СН и снижением ФВ ЛЖ могут быть значительные расхождения. Так, у 66% пациентов с клинической картиной доксорубицин-индуцированной СН не было выявлено достоверного снижения ФВ ЛЖ по данным планарной MUGA [20]. Очевидно, что пациенты с хронической СН и сохранной ФВ ЛЖ составляют отдельную категорию, которая требует более глубокого исследования миокарда, нежели оценка только лишь его сократительной способности [21, 22]. Томографический вариант радионуклидной вентрикулографии — радионуклидная томовентрикулография (РТВГ) позволил поднять чувствительность оценки нарушений сократимости миокарда на новый уровень. Появилась возможность более тонко оценивать нарушения глобальной и локальной сократимости, систолической и диастолической функции как ЛЖ, так и правого желудочка, что, по данным некоторых исследований, позволило более точно мониторировать и персонализировать терапию у пациентов с СН [20]. Имеются данные о том, что при РТВГ несколько занижаются значения ФВ по сравнению с радионуклидной вентрикулографией (как равновесной, так и по первому прохождению) и ЭхоКГ, однако в целом эти методы имеют хорошую кросс-корреляцию [23]. В то же время, максимальная точность вычисления ФВ ЛЖ по данным РТВГ зависит от ряда факторов, в т.ч. от числа кадров в пределах интервала R-R (предпочтительно 16) и качества исполнения протокола исследования. Новую жизнь вентрикулографическим методикам может дать внедрение новых моделей однофотонных томографов на базе кадмий-цинк-теллуридных (CZT) детекторов [24].

Сцинтиграфия с ^{111}In -антимииозином. Антимииозин является специфическим маркером повреждения клеток миокарда и некроза. Он связывается с внутриклеточным мииозином при нарушении целостности сарколеммы, вызывающем необратимое повреждение клеток. Накопление антимииозина, меченного ^{111}In , изучалось при инфаркте миокарда, миокардите, отторжении трансплантата сердца и антрациклиновой кардиотоксичности [25]. Сцинтиграфия и ОЭКТ с данным радиофармпрепаратом (РФП) может играть роль при субклинической оценке дисфункции ЛЖ [26]. В частности, после цикла курсов антрациклиновой химиотерапии у пациентов с раком молочной

железы без сердечно-сосудистых факторов риска или предшествующей химиотерапии или лучевой терапии средостения происходило накопление меченого антимииозина, при этом уровень накопления данного РФП коррелировал с последующим снижением ФВ ЛЖ. У пациентов с повышенным накоплением данного РФП в миокарде (отношение накопления сердце/средостение $\geq 1,9$) при кумулятивной дозе доксорубицина 240–300 мг/м² развилось более выраженное снижение ФВ ЛЖ ($>10\%$) при последующей кумулятивной дозе 420–600 мг/м² [25]. Кроме того, у пациентов со стойким снижением ФВ накопление ^{111}In -антимииозина было более выраженным по сравнению с теми, у кого снижение ФВ было обратимым — $1,83 \pm 0,37$ vs $1,52 \pm 0,21$ ($p < 0,01$) [27]. Таким образом, сцинтиграфия с ^{111}In -антимииозином оказалась полезной в качестве маркера повышенного риска развития СН у пациентов, находящихся на терапии повышенными дозами антрациклинов, в т.ч. для выявления пациентов с более высокой вероятностью развития необратимой дисфункции ЛЖ, которая потребует отмены данного препарата.

Сцинтиграфия с ^{123}I -мета-йод-бензилгуанидином (МИБГ). МИБГ является структурным аналогом норадреналина, однако не подвергается метаболизму, накапливаясь в пресинаптических адренергических терминалях и, таким образом, позволяя их визуализировать. На фоне химиотерапии активируется компенсаторный ответ организма в виде повышения активности адренергической и ренин-ангиотензиновой систем для сохранения кровоснабжения органов, а именно: отмечается повышение высвобождения норадреналина, что ведет к истощению его депозитов и снижению активности его переносчика hNET1 [28]. Это приводит к снижению захвата МИБГ и ускорению его вымывания. В ряде исследований было показано, что снижение относительного накопления МИБГ в миокарде ($\text{H/M} < 1,9$) чаще отмечается у пациентов, принимающих более высокую дозу доксорубицина, и является прогностическим фактором снижения ФВ ЛЖ в дальнейшем [25].

Сцинтиграфия с ^{111}In -трастузумабом. Терапия антрациклинами у онкологических больных может повышать экспрессию кардиомиоцитами рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2). У пациентов, предварительно получавших антрациклины, трастузумаб — препарат с прямым эффектом на HER2 — может вызывать кардиотоксические эффекты в результате ингибирования не только HER2 опухолевых клеток, но и кардиомиоцитов, что активирует апоптотические механизмы и усиливает антрациклин-индуцированный окислительный стресс. Таким образом, сцинтиграфия с меченым ^{111}In трастузумабом (^{111}In -Tz) может использоваться для оценки уровня экспрессии HER2

кардиомиоцитами, и, следовательно, риска развития дисфункции ЛЖ у пациентов, получающих данный препарат [29]. В исследовании Behr, et al. сцинтиграфия с ^{111}In -Tz выполнена у 20 пациентов с метастатическим HER2/неу-положительным раком молочной железы, у которых ранее проводилась терапия антрациклинами и запланирована терапия трастузумабом. Было отмечено накопление ^{111}In -Tz в миокарде у 7 пациентов, из них у 6 впоследствии развилась СН II-IV функционального класса по NYHA (New-York Heart Association), тогда как ни у одного из 13 пациентов без накопления данного РФП неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не отмечалось [30]. Однако в последующем исследовании [31] эти результаты повторить не удалось; в целом, обоснование использования данного РФП в плане прогноза развития трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности требует дальнейшего обоснования.

Сцинтиграфия с $^{99\text{mTc}}$ -аннексином V. Апоптоз кардиомиоцитов играет решающую роль в развитии кардиомиопатий, и наблюдается при многих ишемических, воспалительных и реактивных состояниях, в т.ч. при антрациклин-индуцированной кардиомиопатии и миокардитах [32]. В клетках, запустивших механизм апоптоза, на ранней стадии происходит активация протеаз и сфингомиелиназ с последующей экспозицией молекул фосфатидилсерина на внешней мембране клетки. Аннексин-V имеет высокое сродство к фосфатидилсерину и, таким образом, позволяет визуализировать апоптотические процессы в клетках [33]. Проведены исследования сцинтиграфии с меченым аннексином V на животных, отмечалось повышенное накопление данного РФП в миокарде при острой и хронической доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии с признаками апоптоза. При этом признаки окислительного стресса были подтверждены гистологическим анализом [34]. Клиническое использование данного РФП требует дальнейших исследований.

Сцинтиграфия с ^{123}I -жирной кислотой. Химиотерапия препаратами класса таксанов (доцетаксел, паклитаксел) используется в терапии рака молочной железы, легких и яичников. Применение этих препаратов связано с риском возникновения ишемических и аритмических побочных эффектов с определенной вероятностью развития СН. В частности, таксаны имеют повреждающее действие на транспортные системы в кардиомиоцитах, что приводит к нарушению хранения свободных жирных кислот в цитозольном липидном пуле и снижению уровня митохондриального поглощения свободных жирных кислот для бета-окисления. Сцинтиграфия с меченой йодом-123 фенил-метил-пентадекановой кислотой (^{123}I -ВМІРР) используется для оценки нарушений биохимических процессов окисления

свободных жирных кислот [35]. В ряде исследований показано снижение накопления ^{123}I -ВМІРР в миокарде на фоне химиотерапии, в т.ч. как доксорубицином, так и таксанами. При этом снижение накопления данного РФП в миокарде зависит от кумулятивной дозы доксорубицина и сопряжено с более выраженным снижением ФВ ЛЖ в последующем [35].

ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Использование ПЭТ в кардиоонкологии выглядит многообещающим, поскольку самый распространенный РФП для ПЭТ — ^{18}F -ФДГ — давно завоевал прочные позиции как для оценки распространенности опухолевого процесса и ответа на терапию, так и для оценки метаболизма миокарда, что является важным этапом оценки его жизнеспособности. Кроме того, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ используется для выявления воспаления (например, при миокардите) [36], для мониторинга терапевтического ответа при первичной лимфоме сердца и оценки метастатического поражения перикарда [37]. Тем не менее, химиотерапия не вызывает значительных нарушений метаболизма глюкозы в кардиомиоцитах по данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, его уровень может даже повышаться на фоне снижения потребления жирных кислот. Вероятно, это объясняется частичным переходом метаболизма миокарда в сторону аэробного гликолиза в условиях возникновения на фоне химиотерапии гипоксических процессов в миокарде [38, 39]. При ПЭТ с нейротропными РФП (^{11}C -гидроксиэфедрин) выявляется снижение плотности β -адренорецепторов у пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ, однако эти процессы не являются специфичными для кардиотоксичности, вызванной химиотерапией [40].

Сцинтиграфия и ОЭКТ с $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ и $^{99\text{mTc}}$ -тетрофосмином. Перфузионная сцинтиграфия миокарда — наиболее востребованное исследование в ядерной кардиологии, оно также имеет определенные перспективы для визуализации признаков кардиотоксичности. Выполнение данного исследования с ЭКГ-синхронизацией (С-ОЭКТ) в настоящее время является неотъемлемой частью протокола перфузионной сцинтиграфии в покое и после нагрузочной пробы для оценки преходящей ишемии миокарда у пациентов с предполагаемой или установленной ишемической болезнью сердца. Исходное получение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ в автоматическом режиме, улучшение качества детектирующих систем и программ обработки изображений привели к тому, что точность и воспроизводимость перфузионной С-ОЭКТ в оценке ФВ ЛЖ не уступает томографию [41]. Как и РТВГ, перфузионная С-ОЭКТ в современном варианте предоставляет скоростные и временные параметры изгнания крови из ЛЖ в систолу и наполнения его в диастолу.

Наиболее важным преимуществом ЭКГ-синхронизированного исследования с ^{99m}Tc -МИБИ или тетrafosмином является одновременное сопоставление сократимости миокарда ЛЖ с его клеточной перфузией [42]. Механизм оценки перфузии миокарда с помощью этих РФП основан на том, что они оба являются липофильными катионами, проникающими внутрь кардиомиоцита пассивной диффузией (по электрохимическому градиенту) пропорционально миокардиальному кровотоку. Дальнейшая судьба этих двух РФП внутри клетки различается. В то время как тетrafosмин преимущественно накапливается в цитозоле, ^{99m}Tc -МИБИ в большей мере чувствителен к различиям потенциала внешней мембраны кардиомиоцита и мембраны митохондрий, которая имеет наибольший отрицательный заряд. В результате ~90% внутриклеточного ^{99m}Tc -МИБИ накапливается в интактных митохондриях, отражая таким образом сохранность энергетических цепей клетки [43]. Токсические эффекты антрациклинов, в т.ч. связанные с окислительным стрессом, вызывают прямое повреждение митохондрий и, как следствие, снижение захвата ими ^{99m}Tc -МИБИ [44]. Это проявляется появлением диффузных изменений накопления РФП в миокарде, которые на современном уровне качества изображений могут быть достоверно визуализированы. По нашим собственным предварительным данным, такие начальные изменения перфузии могут возникать на фоне нескольких курсов химиотерапии и быть обратимыми, однако при их усугублении они уже визуально интерпретируются как признаки диффузного фиброза и становятся частично необратимыми. При этом тяжесть таких диффузных нарушений перфузии может быть выражена в количественных единицах, которые по достижении определенного порога становятся неблагоприятным прогностическим признаком в плане отсутствия прироста ФВ после отмены или замены схемы полихимиотерапии [45].

Новым направлением в оценке кардиотоксичности с помощью ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ может стать оценка скорости его вымывания из миокарда. Этот подход заимствован из методики двухфазной радионуклидной маммографии, которая широко используется в диагностике и оценке ответа на терапию рака молочной железы. Принцип данной методики заключается в том, что ^{99m}Tc -МИБИ также накапливается в митохондриях некоторых опухолевых клеток, в частности злокачественных образований молочной железы и легких. При этом

накопление ^{99m}Tc -МИБИ в раковых клетках зависит не только от активности клеточной пролиферации, но и от наличия механизмов выведения этого РФП из клетки. В частности, наличие на мембране опухолевой клетки Р-гликопротеина увеличивает ее защиту, опосредуя быстрое выведение чужеродных субстанций, в т.ч. молекул противоопухолевых препаратов. Таким образом, ускорение вымывания ^{99m}Tc -МИБИ из опухолевого очага, по данным двухфазной маммосцинтиграфии, является важным признаком ее лекарственной резистентности [46]. Применительно к сцинтиграфии миокарда это означает, что ускоренное вымывание ^{99m}Tc -МИБИ из кардиомиоцитов является более ранним маркером повреждения митохондрии, еще на этапе нарушения работы энергетических цепей и снижения потенциала ее матрикса, т.е. до того, как произойдут необратимые изменения, проявляющиеся уже снижением уровня накопления РФП [42, 47, 48].

В целом, кардиотоксичность является одним из основных и значимых с клинической и прогностической точки зрения побочных эффектов противоопухолевой терапии. Снижение ФВ ЛЖ является наиболее валидированным критерием оценки наличия повреждения миокарда при проведении химиотерапии или после ее завершения. Однако снижение функции миокарда происходит только тогда, когда имеет место его значительное повреждение, а компенсаторные механизмы исчерпаны [49]. В этом случае время на принятие кардиопротективных мер оказывается упущенным, поскольку поражение миокарда становится необратимым и ведет к развитию хронической СН [50]. Таким образом, в кардиоонкологии имеется потребность в новых неинвазивных методах — недорогих, более чувствительных в плане распознавания признаков кардиотоксичности на субклинической стадии, и дающих прогностическую информацию для снижения смертности у онкологических больных. Имеются интересные перспективы раннего выявления повреждения миокарда методами ядерной визуализации с использованием новых молекулярных индикаторов, которые смогут помочь идентифицировать пациентов с высоким риском развития дисфункции ЛЖ, находящихся на химиотерапии. Для внедрения этих методик и РФП требуются дальнейшие экспериментальные и клинические исследования.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом Российского фонда фундаментальных исследований (№ 19-02-00244-а).

Литература/References

1. Pudil R. The Future Role of Cardio-oncologists. *Card Fail Rev.* 2017;3(2):140-2. doi:10.15420/cfr.2017.16:1.
2. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(1):14-25. doi:10.1093/jnci/djp440.
3. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer.* 2010;10:337. doi:10.1186/1471-2407-10-337.
4. Mitani I. Doxorubicin cardiotoxicity: Prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiography in the current era. *J Nucl Cardiol.* 2003;10(2):132-9. doi:10.1067/mnc.2003.7.
5. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, 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(1):1-10. doi:10.1093/eurjhf/hfq213.
6. Thavandiranathan P, Grant AD, Negishi T, et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(1):77-84. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.035.
7. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
8. Sanft T, Denlinger CS, Armenian S, et al. NCCN Guidelines Insights: Survivorship, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(7):784-94. doi:10.6004/jnccn.2019.0034.
9. Chung R, Ghosh AK, Banerjee A. Cardiotoxicity: precision medicine with imprecise definitions. *Open Heart.* 2018;5(2):e000774. doi:10.1136/openhrt-2018-000774.
10. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, et al. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(20):1799-808. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.037.
11. Santoro C, Arpino G, Esposito R, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(8):930-6. doi:10.1093/ehjci/jex033.
12. Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 2002;90(1):29-34. doi:10.1016/s0002-9149(02)02381-0.
13. Gulati G, Heck SL, Rosjo H, et al. Neurohormonal Blockade and Circulating Cardiovascular Biomarkers During Anthracycline Therapy in Breast Cancer Patients: Results From the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e006513. doi:10.1161/JAHA.117.006513.
14. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):870-7. doi:10.1200/JCO.2016.68.7830.
15. 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.
16. D'Amore C, Gargiulo P, Paolillo S, et al. Nuclear imaging in detection and monitoring of cardiotoxicity. *World J Radiol.* 2014;6(7):486-92. doi:10.4329/wjr.v6.i7.486.
17. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, et al. Role of Three-Dimensional Echocardiography in Breast Cancer: Comparison With Two-Dimensional Echocardiography, Multiple-Gated Acquisition Scans, and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Clin Oncol.* 2010;28(21):3429-36. doi:10.1200/jco.2009.26.7294.
18. van Royen N, Jaffe CC, Krumholz HM, et al. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol.* 1996;77(10):843-50. doi:10.1016/s0002-9149(97)89179-5.
19. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, et al. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *Br J Cancer.* 2002;86(11):1697-700. doi:10.1038/sj.bjc.6600346.
20. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer.* 2003;97(11):2869-79. doi:10.1002/cncr.11407.
21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
22. Farrell MB, Galt JR, Georgoulas P, et al. SNMMI Procedure Standards/EANM Guideline for Gated Equilibrium Radionuclide Angiography. *J Nucl Med Technol.* 2020;48:126-35. doi:10.2967/jnmt.120.246405.
23. Hacker M, Hoyer X, Kupzyk S, et al. Clinical validation of the gated blood pool SPECT QBS® processing software in congestive heart failure patients: correlation with MUGA, first-pass RNV and 2D-echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2005;22(3-4):407-16. doi:10.1007/s10554-005-9031-1.
24. Agostini D, Marie PY, Ben-Haim S, et al. Performance of cardiac cadmium-zinc-telluride gamma camera imaging in coronary artery disease: a review from the cardiovascular committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(13):2423-32. doi:10.1007/s00259-016-3467-5.
25. Carrio I, Estorch M, Bernal L, et al. Early assessment of doxorubicin cardiotoxicity with 111In-antimyosin and 123I-MIBG studies. *J Nucl Cardiol.* 1995;2(2):S25. doi:10.1016/s1071-3581(05)80188-6.
26. Estorch M, Carrio I, Martinez-Duncker D, et al. Myocyte cell damage after administration of doxorubicin or mitoxantrone in breast cancer patients assessed by indium 111 antimyosin monoclonal antibody studies. *Journal of Clinical Oncology.* 1993;11(7):1264-8. doi:10.1200/jco.1993.11.7.1264.
27. Valdés Olmos RA, ten Bokkel Huinink WW, ten Hoeve RFA, et al. Usefulness of indium-111 antimyosin scintigraphy in confirming myocardial injury in patients with anthracycline-associated left ventricular dysfunction. *Ann Oncol.* 1994;5(7):617-22. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a058933.
28. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1747-62. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.015.

29. de Korte MA, de Vries EGE, Lub-de Hooge MN, et al. 111Indium-trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure: A clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity. *Eur J Cancer*. 2007;43(14):2046-51. doi:10.1016/j.ejca.2007.06.024.
30. Rudlowski C, Werner R, Becker A. Trastuzumab and Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(13):995-8. doi:10.1056/nejm200109273451312.
31. Perik PJ, Lub-De Hooge MN, Gietema JA, et al. Indium-111-Labeled Trastuzumab Scintigraphy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 — Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2276-82. doi:10.1200/jco.2005.03.8448.
32. Peker C, Sarda-Mantel L, Loiseau P, et al. Imaging apoptosis with (99m)Tc-annexin-V in experimental subacute myocarditis. *J Nucl Med*. 2004;45(6):1081-6.
33. Bennink RJ, van den Hoff MJ, van Hemert FJ, et al. Annexin V imaging of acute doxorubicin cardiotoxicity (apoptosis) in rats. *J Nucl Med*. 2004;45(5):842-8.
34. Panjrath GS, Patel V, Valdiviezo CI, et al. Potentiation of Doxorubicin Cardiotoxicity by Iron Loading in a Rodent Model. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(25):2457-64. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.060.
35. Saito K, Takeda K, Imanaka-Yoshida K, et al. Assessment of fatty acid metabolism in taxan-induced myocardial damage with iodine-123 BMIPP SPECT: Comparative study with myocardial perfusion, left ventricular function, and histopathological findings. *Ann Nucl Med*. 2003;17(6):481-8. doi:10.1007/bf03006439.
36. Nensa F, Kloth J, Tezgah E, et al. Feasibility of FDG-PET in myocarditis: Comparison to CMR using integrated PET/MRI. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(3):785-94. doi:10.1007/s12350-016-0616-y.
37. Lee JC, Platts DG, Huang Y-TT, et al. Positron emission tomography combined with computed tomography as an integral component in evaluation of primary cardiac lymphoma. *Clin Cardiol*. 2010;33(6):E106-8. doi:10.1002/clc.20725.
38. Borde C, Kand P, Basu S. Enhanced myocardial fluorodeoxyglucose uptake following Adriamycin-based therapy: Evidence of early chemotherapeutic cardiotoxicity? *World J Radiol*. 2012;4(5):220-3. doi:10.4329/wjr.v4.i5.220.
39. Bauckneht M, Ferrarazzo G, Fiz F, et al. Doxorubicin Effect on Myocardial Metabolism as a Prerequisite for Subsequent Development of Cardiac Toxicity: A Translational (18)F-FDG PET/CT Observation. *J Nucl Med*. 2017;58(10):1638-45. doi:10.2967/jnumed.117191122.
40. Vesalainen RK, Pietila M, Tahvanainen KU, et al. Cardiac positron emission tomography imaging with [11C] hydroxyephedrine, a specific tracer for sympathetic nerve endings, and its functional correlates in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;84(5):568-74. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00379-3.
41. Abidov A, Germano G, Hachamovitch R, et al. Gated SPECT in assessment of regional and global left ventricular function: an update. *J Nucl Cardiol*. 2013;20(6):1118-43; quiz 1144-6. doi:10.1007/s12350-013-9792-1.
42. Safee ZM, Baark F, Waters ECT, et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using perfusion-corrected (99m)Tc sestamibi SPECT. *Sci Rep*. 2019;9(1):216. doi:10.1038/s41598-018-36721-5.
43. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Enhancement by tetraphenylborate of technetium-99m-MIBI uptake kinetics and accumulation in cultured chick myocardial cells. *J Nucl Med*. 1991;32(10):1992-9.
44. Chaiswing L, Cole MP, St Clair DK, et al. Oxidative damage precedes nitrate damage in adriamycin-induced cardiac mitochondrial injury. *Toxicol Pathol*. 2004;32(5):536-47. doi:10.1080/01926230490502601.
45. Prus Y, Sergienko I, Ansheles A, et al. Effect Of Chemotherapy On Myocardial Perfusion And Function. *Atherosclerosis*. 2019;287:e253. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.779.
46. Mohan HK, Miles KA. Cost-effectiveness of 99mTc-sestamibi in predicting response to chemotherapy in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med*. 2009;50(3):376-81. doi:10.2967/jnumed.108.055988.
47. Carboni GP. A novel clinical indicator using cardiac technetium-99m sestamibi kinetics for evaluating cardiotoxicity in cancer patients treated with multiagent chemotherapy. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2(4):293-300.
48. Matsuo S, Nakajima K, Kinuya S. Evaluation of Cardiac Mitochondrial Function by a Nuclear Imaging Technique using Technetium-99m-MIBI Uptake Kinetics. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2013;1(1):39-43. doi:10.7508/aojnm.2013.01.008.
49. Popat S, Smith IE. Therapy Insight: anthracyclines and trastuzumab—the optimal management of cardiotoxic side effects. *Nat Clin Prac Oncol*. 2008;5(6):324-35. doi:10.1038/ncponc1090.
50. McGowan JV, Chung R, Maulik A, et al. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(1):63-75. doi:10.1007/s10557-016-6711-0.