

Диагностические возможности инструментальных методов исследования ранних сердечно-сосудистых нежелательных явлений у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, вопросы качества и безопасности

Гиматдинова Г.Р.¹, Данилова О.Е.¹, Давыдкин И.Л.¹, Джулакян У.Л.², Усенко Е.В.¹

¹ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России. Самара; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр гематологии" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить возможности инструментальных методов исследования в отношении наиболее раннего выявления сердечно-сосудистых осложнений у пациентов онкогематологического профиля, получающих противоопухолевую иммунохимиотерапию, определить требования к документированию риска возникших нежелательных событий.

Материал и методы. Для проведения исследования проспективно было отобрано 63 пациента с диагнозом индолентная неходжкинская лимфома, которым показано проведение противоопухолевой иммунохимиотерапии. Больные были обследованы в три этапа (до проведения лечения, после 3 и после 6 курсов терапии) и разделены на 2 группы (простой рандомизацией методом конвертов). Кардиоваскулярная токсичность у основной группы пациентов оценивалась путем проведения комплексной инструментальной диагностики с выполнением трансторакального 3D-эхокардиографического исследования, анализом глобальной продольной систолической деформации левого желудочка (ЛЖ), регистрацией электрокардиограммы. Контрольной группе предполагалось проведение стандартного 3D-эхокардиографического исследования с анализом фракции выброса ЛЖ. У всех больных в процессе лечения оценивались клинические проявления сердечно-сосудистых событий.

Результаты. По данным проведенного исследования статистически значимые изменения были получены в отношении фракции выброса ЛЖ на третьем визите — снижение с $58,9 \pm 1,07$ до $48,1 \pm 0,73\%$ ($p < 0,05$) и с $57,7 \pm 1,13$ до $49,4 \pm 0,58\%$ ($p < 0,05$) у пациентов основной и контрольной групп и продольной глобальной деформации ЛЖ (модуль) с $|21,1 \pm 1,18|$ до $|14,0 \pm 1,61|$ ($p < 0,05$) у больных основной группы. Смешанный клинический фенотип кардиоваскулярной токсичности был наиболее распространенным среди всех пациентов. Комплексный подход к ранней диагности-

ке сердечно-сосудистых осложнений позволяет выявить больший процент пациентов с субклинической дисфункцией миокарда.

Заключение. Длительный период скрытого течения кардиоваскулярной токсичности подчеркивают необходимость ранней верификации сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии и расширение установленного инструментального диагностического минимума. Дополнительно, с учетом накопленного опыта, представлены рекомендации по оформлению медицинской документации с целью обеспечения безопасности и качества медицинской помощи.

Ключевые слова: кардиоваскулотоксичность, фракция выброса левого желудочка, эхокардиография, продольная деформация левого желудочка, экспертиза качества.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/10-2023

Рецензия получена 01/11-2023

Принята к публикации 14/01-2024



Для цитирования: Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л., Джулакян У.Л., Усенко Е.В. Диагностические возможности инструментальных методов исследования ранних сердечно-сосудистых нежелательных явлений у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, вопросы качества и безопасности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(2):3784. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3784. EDN YNVPRK

Diagnostic capabilities of instrumental methods for studying early cardiovascular adverse events in patients with lymphoproliferative disorders, quality and safety issues

Gimatdinova G. R.¹, Danilova O. E.¹, Davydkin I. L.¹, Dzhulakyan U. L.², Usenko E. V.¹

¹Samara State Medical University. Samara; ²National Medical Research Center for Hematology. Moscow, Russia

Aim. To study the possibilities of instrumental research methods in relation to the earliest detection of cardiovascular events in oncohematological

patients receiving antitumor immunochemotherapy, as well as to determine the requirements for documenting adverse events.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: g.r.gimatdinova@samsmu.ru

[Гиматдинова Г.Р.* — очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии № 2 Клиники, ORCID: 0000-0002-7133-1689, Данилова О.Е. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, зав. отделением гематологии и химиотерапии № 2 Клиники, ORCID: 0000-0002-4322-0447, Давыдкин И.Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой и клиникой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0003-0545-7645, Джулакян У.Л. — к.м.н., ученый секретарь, зав. центром инновационного медицинского образования, врач-гематолог, врач-методист, ORCID: 0000-0002-5522-7531, Усенко Е.В. — врач УЗИ, врач функциональной диагностики Клиники, ORCID: 0000-0001-8581-3243].

Material and methods. For the study, 63 patients were prospectively selected with a diagnosis of indolent non-Hodgkin lymphoma, who were indicated for antitumor immunochemotherapy. The patients were examined in three stages (before treatment, after 3 and 6 cycles of therapy) and divided into 2 groups by simple randomization. Cardiovascular toxicity in the main group of patients was assessed using 3D transthoracic echocardiography, analysis of left ventricular (LV) global longitudinal systolic strain and electrocardiography. The control group underwent a standard 3D echocardiography with analysis of LV ejection fraction. Clinical manifestations of cardiovascular events were assessed in all patients during treatment.

Results. According to the study, significant changes were obtained in LV ejection fraction on the third visit — a decrease from $58,9 \pm 1,07$ to $48,1 \pm 0,73\%$ ($p < 0,05$) and from $57,7 \pm 1,13$ to $49,4 \pm 0,58\%$ ($p < 0,05$) in patients of the main and control groups and global longitudinal LV strain from $|21,1 \pm 1,18$ to $|14,0 \pm 1,61$ |% ($p < 0,05$) in patients of the main group. A mixed clinical phenotype of cardiovascular toxicity was the most common among all patients. An integrated approach to the early diagnosis of cardiovascular events makes it possible to identify a larger percentage of patients with subclinical myocardial dysfunction.

Conclusion. The long period of latent cardiovascular toxicity emphasizes the need for early verification of cardiovascular complications of antitumor therapy and expansion of the established paraclinical diagnostic minimum. In addition, taking into account the accumulated experience, recommendations are presented for the

preparation of medical documentation in order to ensure the safety and quality of care.

Keywords: cardiovascular toxicity, left ventricular ejection fraction, echocardiography, left ventricular longitudinal strain, quality assessment.

Relationships and Activities: none.

Gimatdinova G. R.* ORCID: 0000-0002-7133-1689, Danilova O. E. ORCID: 0000-0002-4322-0447, Davydkin I. L. ORCID: 0000-0003-0645-7645, Dzhulakyan U. L. ORCID: 0000-0002-5522-7531, Usenko E. V. ORCID: 0000-0001-8581-3243.

*Corresponding author: g.r.gimatdinova@samsmu.ru

Received: 16/10-2023

Revision Received: 01/11-2023

Accepted: 14/01-2024

For citation: Gimatdinova G. R., Danilova O. E., Davydkin I. L., Dzhulakyan U. L., Usenko E. V. Diagnostic capabilities of instrumental methods for studying early cardiovascular adverse events in patients with lymphoproliferative disorders, quality and safety issues. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3784. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3784. EDN YNVVPK

АД — артериальное давление, в/в — внутривенно, КТ — кардиоваскулярная токсичность, ЛЖ — левый желудочек, НХЛ — неходжкинские лимфомы, ПД ЛЖ — продольная деформация ЛЖ, стресс-ЭхоКГ — стресс-эхокардиографическое исследование, ТТЭ — трансторакальная эхокардиография, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография, QTc — скорректированный интервал QT.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Регистрация электрокардиограммы выявляет пациентов с удлиненным скорректированным интервалом QT из высокой группы риска по возникновению фатальных нарушений ритма сердца.
- Комплексный подход к диагностике кардиоваскулярной токсичности позволяет на ранних этапах верифицировать сердечно-сосудистые осложнения.
- Анализ фракции выброса левого желудочка в рамках диагностики кардиоваскулярных осложнений остается актуальным основополагающим методом.

Что добавляют результаты исследования?

- Вариабельность клинических фенотипов кардиоваскулярной токсичности диктует необходимость пересмотра критериев нежелательных сердечно-сосудистых явлений.
- Динамическое наблюдение за продольной деформацией левого желудочка можно считать наиболее перспективным направлением в отношении выявления субклинической дисфункции миокарда.

Key messages

What is already known about the subject?

- Electrocardiography recording identifies patients with a long QT interval at high risk for fatal arrhythmias.
- An integrated approach to the diagnosis of cardiovascular toxicity allows early verification of cardiovascular complications.
- Analysis of left ventricular ejection fraction as part of the diagnosis of cardiovascular complications remains a relevant fundamental method.

What might this study add?

- Variability in clinical phenotypes of cardiovascular toxicity dictates the need to reconsider the criteria for adverse cardiovascular events.
- Dynamic monitoring of left ventricular longitudinal strain can be considered the most promising direction in relation to identifying subclinical myocardial dysfunction.

Введение

Выживаемость среди пациентов с верифицированными злокачественными новообразованиями является ключевым показателем эффективности работы национальных служб здравоохранения [1]. Современные лекарственные препараты заметно увеличивают общую выживаемость, однако их применение тесно связано с возникновением ранних или отсроченных нежелательных явлений. Смертность от неонкологических причин среди пациентов с опухолевыми заболеваниями достигает 35%, ведущее место среди которых занимает кардиоваскулярная токсичность (КТ) [2]. В настоящее время, согласно рекомендациям ESC (European Society of Cardiology) от 2022г, термином "КТ" можно охарактеризовать любой вариант сердечно-сосудистой дисфункции, связанной с терапией злокачественного новообразования [3]. Во многом благодаря междисциплинарной специальности "кардиоонкология", показатели смертности среди целевой группы пациентов удается сдерживать [4]. КТ, в первую очередь, принято подразделять на бессимптомную (отсутствие клинических проявлений со стороны пациента при одномоментном наличии некротических изменений миокарда по данным инструментальных методов исследования) и симптоматическую [5]. По скорости наступления сердечно-сосудистой токсичности классифицируют на острую (наступающую после/в течение 48 ч), подострую (регистрируемую в течение года) и хроническую (возникающую после 1 года) [6]. Тип и клинический вариант КТ определяются общепринятыми факторами: женский пол, возраст пациента >65 лет, коморбидный статус, предшествующая цитостатическая и/или лучевая терапия на область средостения, планируемое лечение в отношении существующей злокачественной опухоли и рядом других [7]. Чаще всего риск возникновения нежелательных явлений в процессе проведения противоопухолевого лечения рассчитывается с помощью унифицированной балльной системы [8]. Ведущее место среди инструментальных методов диагностики КТ занимают регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) и трансторакальное эхокардиографическое исследование (трансторакальная эхокардиография — ТТЭ) с оценкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), глобальной продольной деформации ЛЖ (ПД ЛЖ, Global longitudinal strain left ventricle, GLS LV) и структурно-функциональных особенностей миокарда [9].

Спектр возможностей выявления КТ ежегодно расширяется, а диагностические решения совершенствуются. Отдельного внимания требуют алгоритмы ее профилактики и вопросы корректного оформления медицинской документации как важного показателя при проведении экспертизы качества медицинской помощи при гемобластозах.

В общей структуре онкологической заболеваемости значимое место занимают злокачественные опухоли лимфатической и кроветворной ткани. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой группу злокачественных новообразований, возникающих из двух различных типов лимфоцитов (В- или Т-лимфоцитов) [10]. В зависимости от течения заболевания их подразделяют на индолентные и агрессивные лимфомы. Ежегодно заболеваемость НХЛ в России составляет ~8 тыс., а на долю смертности приходится ~3900 случаев в год [11]. Ведение больных онкогематологического профиля, получающих потенциально токсичную противоопухолевую терапию, предполагает раннюю диагностику снижения сократительной способности миокарда и дисфункции эндотелия на этапе субклинических проявлений. В дополнение к этому, с целью контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинских организациях должны быть проведены мероприятия по профилактике КТ в соответствии с нормативно-правовыми документами¹.

Материал и методы

Дизайн исследования

В проспективное исследование в период с января 2022г по май 2023г было включено 63 пациента с установленным диагнозом индолентная НХЛ (верификация диагноза согласно данным иммуногистохимического исследования операционного материала)². Все отобранные больные получали противоопухолевую терапию и проходили динамический мониторинг на базах лечебных учреждений г. Самара: ФГБУ "Клиники Самарского государственного медицинского университета" Минздрава России, Самарский областной клинический онкологический диспансер. Исследуемым пациентам было показано проведение 6 курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-СНОР: Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (в/в) капельно (день 0 или 1), Доксорубин 50 мг/м² в/в капельно (день 1), Циклофосфамид 750 мг/м² в/в капельно (день 1), Винкристин 1,4 мг/м² суммарно не >2 мг (день 1), Преднизолон 100 мг внутрь (дни 1-5); лечение возобновлялось на 22 день.

Критерии включения в исследование: возраст >18 лет; диагноз "индолентная НХЛ"; показания к инициации противоопухолевой терапии; функциональный статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2 балла; отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы; отрицательный результат стресс-эхокардиографического исследования (стресс-ЭхоКГ).

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020г № 785н "Об утверждении требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности". https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/192/original/Приказ_Министерства_здравоохранения_Российской_Федерации_от_31.07.2020_№_785н.pdf?1615988525.

² Клинические рекомендации по нозологии "Фолликулярная лимфома". <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/follikulyarnaya-limfoma.pdf>.

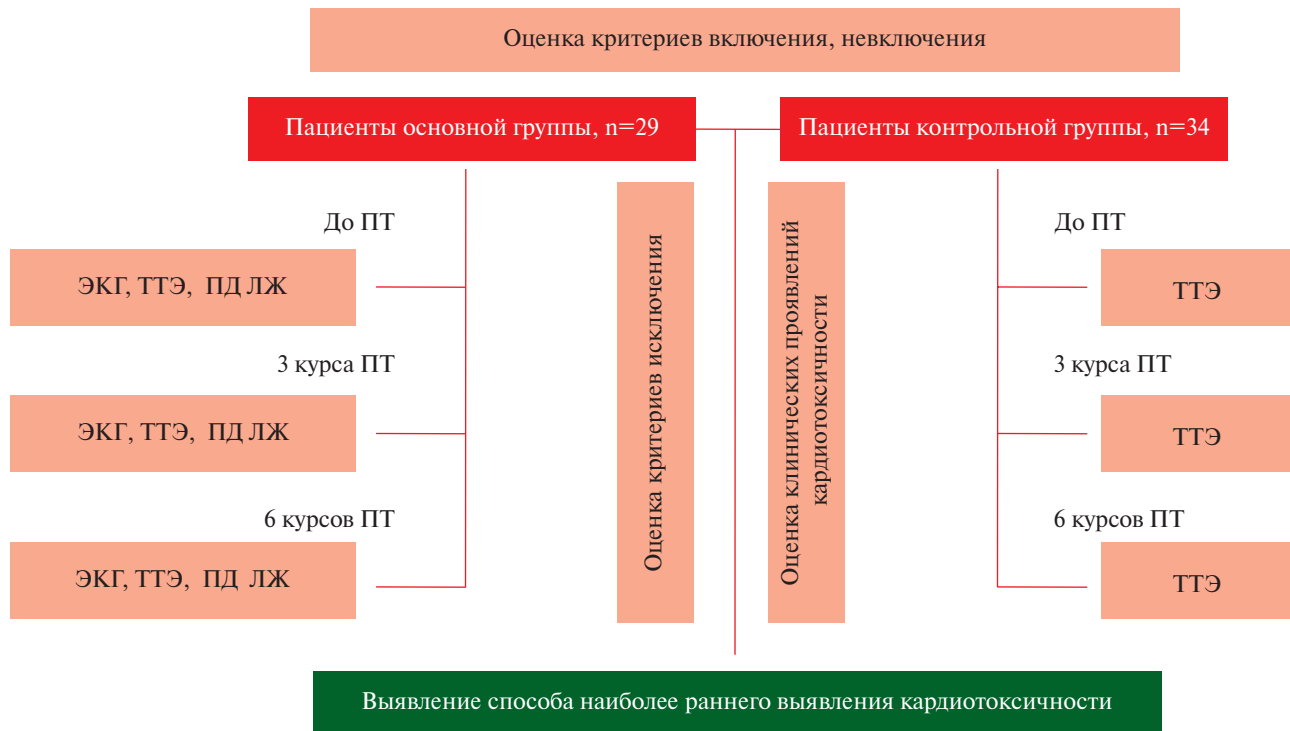


Рис. 1 Дизайн инструментального исследования пациентов.

Примечание: ПТ — противоопухолевая терапия, ЭКГ — электрокардиография, ТТЭ — трансторакальная эхокардиография, ПД ЛЖ — продольная деформация левого желудочка.

Критерии невключения: возраст <18 лет; тяжелые сопутствующие патологии в стадии декомпенсации; беременность; терапия любыми потенциально кардиотоксическими лекарственными препаратами в анамнезе; положительный результат стресс-ЭхоКГ; отказ от участия в исследовании. Критерии исключения: появление в ходе лечения нежелательных специфических осложнений, не позволяющих использовать планируемые препараты; развитие у пациента заболеваний, относящихся к критериям невключения; отказ пациента от дальнейшего обследования.

Дизайн исследования в отношении инструментальных методов диагностики КТ представлен на рисунке 1. Пациенты простой рандомизацией методом конвертов были разделены на 2 группы. Больным основной группы (n=29, мужчин 12±41,3%) проводился сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, регистрация ЭКГ, ТТЭ, анализ ПД ЛЖ в три этапа: визит 1 (V1) — до начала лечения, визит 2 (V2) — после 3 курсов и визит 3 (V3) — после 6 курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии. Пациентам контрольной группы (n=34, мужчин 17±50,0%) предполагалось проведение сбора жалоб и анамнеза, физикального осмотра, ТТЭ трехкратно в аналогичные визиты. Дополнительно в течение всего периода лечения у пациентов обеих групп наблюдения регистрировались данные в отношении любых кардиоваскулярных событий.

Методы исследования

У всех больных были проанализированы клинико-демографические и антропометрические показатели, данные физикального обследования и анамнеза заболевания, информация о ходе получаемой терапии и наличии/отсутствии кардиоваскулярных осложнений в про-

цессе лечения. Информация, полученная исследователями в отношении пациентов, регистрировалась в индивидуальной регистрационной карте. На момент включения в исследование все пациенты имели низкий риск КТ, а повторный анализ предполагался при появлении нежелательных явлений у пациентов обеих групп наблюдения.

Инструментальные данные

Запись ЭКГ проводилась в 12 отведениях, после 30 мин отдыха, в положении лежа на спине на 3-канальном аппарате Fukuda FX-7102 (Япония). ТТЭ исследование проводилось больным в покое, в положении лежа на боку через левый парастеральный и апикальный доступы, одним и тем же сертифицированным специалистом на ультразвуковом аппарате Mindray Resona I9 (Китай), изучались отдельные динамические параметры, ФВ ЛЖ по 2-проекционному методу Симпсона, объемы камер сердца, работа клапанного аппарата. Дополнительно с помощью применения тканевого Допплера оценивалась средняя ПД ЛЖ.

Этические аспекты

Исследование демонстрирует ограниченную часть данных, полученных в ходе проведения клинической апробации, одобренной к реализации Министерством здравоохранения Российской Федерации от 2022г "Метод раннего выявления КТ у больных с индолентными неходжкинскими лимфомами". Все пациенты, включенные в исследование, подписывали добровольное информированное согласие на участие в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики. Возможные риски от участия в исследовании одинаковы с пациентами, не включенными в исследование.

Таблица 1

Основные характеристики
изучаемых групп пациентов на этапе включения в исследование

Признак	1-я группа, n=29	2-я группа, n=34	χ^2	p
Мужской пол, n (%)	12±41,3	17±50,0	0,18	0,67
Возраст, годы, M±SD	49,5±1,12	52,14±2,1	—	0,84
ИМТ, кг/м ² , M±SD	22,4±0,7	23,0±0,9	—	0,79
Табакокурение, n (%)	6±20,6	6±17,6	0,004	0,93
САД, мм рт.ст., M±SD	116,7±11,2	112,6±9,2	—	0,88
ДАД, мм рт.ст., M±SD	74,7±4,5	70,5±6,8	—	0,78
ЧСС, уд./мин, M±SD	73,6±4,2	69,7±2,4	—	0,75

Примечание: количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M (SD), χ^2 — критерий согласия Пирсона; p — уровень значимости при сравнении признаков. ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Показатели инструментальной диагностики,
регистрируемые в процессе наблюдения за включенными пациентами

Визит/ Параметр	V1		V2		P _{V1-2} (о/к)	V3		P _{V1-3} (о/к)
	О	К	О	К		О	К	
ФВ ЛЖ, %, M±SD	58,9±1,07	57,7±1,13	51,6±2,14	50,2±1,21	0,08/0,06	48,1±0,73	49,4±0,58	<0,05/<0,05
ПД ЛЖ, %, M±SD	21,1 ±1,18	—	16,2 ±1,14	—	<0,05	14,0 ±1,61	—	<0,05
QTc, сек, M±SD	0,31±0,04	—	0,3±0,06	—	0,35	0,42±0,08	—	0,12

Примечание: V1 — первый визит, V2 — второй визит, V3 — третий визит, О — основная группа, К — контрольная группа, P_{V1-2} (о/к) — уровень значимости при сравнении признаков между первым и вторым визитом основной и контрольной группы, P_{V1-3} (о/к) — уровень значимости при сравнении признаков между первым и третьим визитом контрольной группы. Значение средней продольной деформации ЛЖ представлено в виде модульного числа. ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ПД ЛЖ — продольная деформация левого желудочка, QTc — скорректированный интервал QT по данным электрокардиографии.

Статистический анализ

Обработка полученных в ходе исследования данных осуществлялась с помощью стандартных статистических программ Statistica 10.0. Описание количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения (M±SD). Применена описательная статистика, при сравнении выборок использовали t-критерий Стьюдента. Для анализа различия частот в двух независимых группах объектов исследования использовали расчет χ^2 критерия Пирсона. Статистически значимыми параметры были приняты при условии p<0,05.

Результаты

На момент скрининга, все больные соответствовали критериям включения и не имели признаков, которые относятся к перечню невключения. Статистическая сопоставимость групп (p>0,05) (таблица 1) позволила максимально точно оценивать анализируемые параметры инструментальных методов диагностики КТ. Динамика показателей инструментальных методов исследования отражена в таблице 2. Учитывая данные мировой медицинской литературы, подтверждающие увеличение риска возникновения КТ у пациентов с увеличенным скорректированным интервалом QT (QTc), фокус внимания в отношении анализа ЭКГ был принципиально смещен на заявленный показатель. Полу-

ченные результаты демонстрировали увеличение QTc в процессе наблюдения за пациентами основной группы: с 0,31±0,04 до 0,42±0,08 сек, однако статистически значимых различий по данному параметру получено не было (p_{V1-V3}=0,12). Учитывая внушающий объем показателей ТТЭ, требующий отдельного анализа, оценка КТ была ограничена динамическим наблюдением за ФВ ЛЖ в обеих группах наблюдения. Согласно полученным результатам, параметр прогрессивно снижался на каждом планируемом визите: с 58,9±1,07 до 48,1±0,73% (p<0,05) у пациентов основной и с 57,7±1,13 до 49,4±0,58% (p<0,05) у больных контрольной группы исследования. Важно отметить, что статистически значимые различия в отношении ФВ ЛЖ были получены только на заключительном этапе при сравнении показателя на первом и третьем визитах. Исследование ПД ЛЖ проводилось с помощью методики speckle tracking. С учетом отрицательного значения анализируемого показателя, для простоты восприятия в тексте статьи, результат представлен в виде модульного числа. Показатель демонстрировал закономерное снижение на каждом визите: с |21,1±1,18| до |14,0±1,61|%, однако статистически значимые различия были получены уже на экваторе наблюдения после 3 курсов противоопухолевой иммунотерапии (p<0,05). Дополнительным эта-

пом исследования включенных пациентов являлся мониторинг КТ с регистрацией ее клинического фенотипа. На старте наблюдения за больными, до применения химиотерапевтических лекарственных средств, клинические фенотипы не оценивались ввиду их исходного отсутствия у пациентов обеих групп. В случае возникновения любых клинических проявлений КТ, проводилось дополнительное обследование пациента: детальный сбор жалоб; физикальный осмотр; внеплановые инструментальные обследования (например, регистрация ЭКГ, проведение ТТЭ и др.); консультация врача кардиолога для верификации фенотипа КТ.

Кардиоваскулярные осложнения разделялись по клиническому фенотипу.

Аритмический фенотип. Наиболее распространенные жалобы со стороны пациента: ощущение сердцебиения и/или перебоев в работе сердца. Особенности физикального осмотра: при аускультации сердца выявляется неправильный ритм. Инструментальное подтверждение: наличие синусовых нарушений ритма (синусовая тахикардия/брадикардия/аритмия; частые желудочковые/наджелудочковые экстрасистолы; фибрилляция/трепетание предсердий и др.). Консультация специалиста в рамках исследования: необходима — врача кардиолога, нечасто — врача реаниматолога.

Гипертензионный фенотип. Наиболее распространенные жалобы со стороны пациента: эпизоды ощущения шума в ушах, головокружения, головной боли. Особенности физикального осмотра: при определении уровня артериального давления (АД) на обеих верхних конечностях регистрируется гипертензия 1-3 ст. Инструментальное подтверждение: суточное мониторирование АД, уровень давления в легочной артерии по результатам ТТЭ. Консультация специалиста в рамках исследования: необходима — врача кардиолога.

Застойный фенотип. Наиболее распространенные жалобы со стороны пациента: одышка при нагрузке различной степени (от незначительной до умеренной), отеки нижних конечностей, выраженная общая слабость. Особенности физикального осмотра: отеки нижних конечностей, периферические отеки, тахипноэ. Нечасто (в случае тяжелой КТ) — цианоз слизистых губ, акроцианоз, набухание шейных вен, изменение границ сердца и печени, влажные хрипы над поверхностью легких. Инструментальное подтверждение: нарушения сократительной способности сердца, в т.ч. дилатационные изменения по данным ТТЭ, изменения границ/конфигурации сердца по данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки, появление выпота в плевральных полостях и/или внутри брюшной полости по данным ультразвукового исследования. Консультация специалиста в рамках

исследования: необходима — врача кардиолога, нечасто — врача торакального хирурга (при появлении критического уровня жидкости в плевральных полостях), нечасто — врача реаниматолога (в случаях дыхательной недостаточности).

Сосудистый фенотип. Наиболее распространенные жалобы со стороны пациента: давящая/сжимающая боль в грудной клетке, внезапная потливость, эпизоды рвоты на высоте болевого синдрома. Особенности физикального осмотра: изменение уровня АД (гипо- или гипертонического характера). Инструментальное подтверждение: изменение сегмента ST, зубца Т по данным ЭКГ, нарушения сократительной способности сердца по данным ТТЭ, изменение сосудистой стенки по данным коронароангиографии. Лабораторное подтверждение: (возможно) повышение кардиоферментов. Консультация специалиста в рамках исследования: необходима — врача кардиолога, врача сердечно-сосудистого хирурга.

Смешанный фенотип. Проявление признаков, характерных для нескольких клинических фенотипов. Наиболее распространенная комбинация: гипертензионный в сочетании с аритмическим.

При анализе полученных результатов в отношении V2 и V3 выявлена тенденция к увеличению общего числа больных с верифицированной КТ: с $3 \pm 10,3$ до $11 \pm 37,9\%$ в основной группе и с $3 \pm 8,8$ до $9 \pm 26,4\%$ в контрольной группе. Прямой корреляционный анализ полученных результатов с суммарными дозами противоопухолевой терапии проведен не был. Смешанный клинический фенотип КТ, по данным проведенного исследования, можно считать самым распространенным (20,6% среди пациентов основной и 8,8% среди больных контрольной группы). На заключительном визите частота возникновения данного фенотипа стала достоверно значима в основной группе ($p=0,03$). Других статистических различий в процессе наблюдения за клиническими проявлениями КТ не получено, вероятно, ввиду небольшой выборки и недостаточной приверженности пациентов к открытому диалогу с врачом (утаивание жалоб с целью продолжения противоопухолевой терапии в прежнем режиме). Реже (достоверно незначимо) встречались пациенты с аритмическим (от 3,4 до 6,8% в основной и 5,8% в контрольной группе) и гипертензионным (от 3,45 до 10,3% в основной и от 5,8 до 8,8% в контрольной группе) фенотипами. Сопоставляя данные сократительной способности ЛЖ и частоту возникшей КТ, важно отметить, что на экваторе противоопухолевой терапии (V2) при потенциально "интактной" ФВ ЛЖ, частота ранней верификации пациентов с КТ составляет $>10\%$.

Обсуждение

В медицине XXI в особое внимание уделяется улучшению возможностей лечения онкобольных

с помощью применения менее токсичных лекарственных препаратов. Однако в условиях реальной клинической практики до сих пор используются относительно агрессивные схемы противоопухолевой терапии, которые вызывают нежелательные кардиоваскулярные события [12]. При поиске актуальной медицинской литературы, посвященной изучению КТ, было обнаружено, что широкой популярностью пользуются исследования, в которых представлены попытки верификации субклинических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, получающих противоопухолевое лечение. Крупный метаанализ 2018г Oikonomou EK, et al. показал, что изменения ПД ЛЖ демонстрирует мощный потенциал в отношении диагностики ранней КТ среди онкологических пациентов, однако одновременно с этим демонстрирует статистическую неоднородность [13]. В работе Sulaiman L, et al. представлен корреляционный анализ сократительной способности миокарда и уровня NT-proBNP (N-концевого промозгового натрийуретического пептида) в плазме крови. В процессе наблюдения за больными с раком молочной железы, получающими противоопухолевое лечение, отмечалось достоверное снижение ПД ЛЖ, которое было обозначено маркером субклинической сердечно-сосудистой токсичности [14]. В 2022г опубликован крупный систематический обзор, включающий 10 исследований, который также зафиксировал достоверное снижение ПД ЛЖ у пациентов с зарегистрированной КТ по сравнению с исходным уровнем на 14,13% больше, чем у пациентов без нее [15].

Высокая частота сердечно-сосудистых осложнений после лечения онкологического заболевания, необходимость изучения возможностей диагностики субклинической КТ и активное обсуждение любых результатов, полученных в ходе анализа сердечно-сосудистых событий у целевой группы пациентов, обуславливают научную новизну представленной работы. Безусловно, авторы подтверждают, что дизайн проведенного исследования сопоставим с результатами других ученых, изучающих изменения сердечно-сосудистой системы у больных, которым показана противоопухолевая терапия, однако в данной работе проанализированы возможности ранней диагностики КТ у больных с конкретной нозологической единицей (индолентные НХЛ).

Согласно литературным данным, многие лекарственные препараты, применяемые среди пациентов со злокачественными опухолями, удлиняют интервал QT, что может привести к фатальным последствиям. Известно, что химиотерапевтические агенты имеют способность продлевать продолжительность интервала за счет прямого воздействия на работу ионных каналов [16]. Такие изменения, безусловно, увеличивают риск возникновения по-

тенциально опасной для жизни желудочковой аритмии, но, в действительности, частота регистрации осложнения крайне низкая (до 1%) [17]. В процессе наблюдения за 63 пациентами, получающими противоопухолевую терапию, изменение интервала QT не было статистически значимым во всем периоде наблюдения. Ведущим методом диагностики КТ у пациентов со злокачественными опухолями является ТТЭ [18]. Несмотря на то, что изменение ФВ ЛЖ является относительно надежным диагностическим маркером, выявление КТ на субклиническом этапе затруднено ввиду высокой вариабельности параметра. В работе 2017г Larsen CM, et al. описаны изменения ФВ ЛЖ на более позднем этапе, когда у больных в процессе терапии развивается тяжелая КТ [19]. Подобные выводы в отношении неизменной ФВ ЛЖ до стадии истощения механизмов компенсации миокарда изложены в работе 2020г Ye L, et al. [20]. Согласно проведенному исследованию, нежелательные кардиоваскулярные явления среди включенных пациентов обеих групп регистрировались уже на втором визите после 3 курсов противоопухолевой иммунотерапии, но снижение ФВ ЛЖ на данном этапе не было статистически значимым.

Наибольшие перспективы в отношении ранней диагностики КТ в настоящее время связывают с определением ПД ЛЖ. В исследованиях, указанных выше, были зарегистрированы результаты, которые подтверждают предположения о большей точности показателя по сравнению с ФВ ЛЖ. Согласно рекомендациям зарубежных ученых экспертов от 2014г, инструментально значимым изменением считается снижение ПД ЛЖ более чем на 15% от исходной величины [21]. С 2020г Европейское общество медицинской онкологии предложило считать показателем ранней КТ снижение ПД ЛЖ на >12% от исходной величины или на 5% в абсолютном значении [22]. В работе Крюкова Е. В. и др., в которой изучалась диагностика ранних сердечно-сосудистых нежелательных явлений у пациентов с НХЛ, зарегистрировано статистически значимое снижение глобальной и сегментарной систолической деформации ЛЖ после применения 4-х курсов противоопухолевой иммунотерапии с доксорубицином [23]. Согласно результатам настоящего исследования, в котором регистрировалось статистически значимое снижение ПД ЛЖ у исследуемых групп пациентов, полученные результаты не противоречили данным отечественной и зарубежной литературы. Клинические варианты КТ среди включенных больных демонстрировали широкую вариабельность. Преобладание смешанного клинического фенотипа с наибольшей вероятностью объясняется влиянием противоопухолевых препаратов на несколько патогенетически значимых путей развития КТ. Экспертиза качества меди-

цинской помощи, которая является одним из главных аспектов контрольно-экспертных мероприятий в обязательном медицинском страховании, проводится с помощью оценки технологии оказания медицинской помощи на предмет соответствия порядкам, стандартам, критериям качества, клиническим рекомендациям. Профилактика и выявление КТ — важные аспекты оказания медицинской помощи, именно поэтому проведение экспертизы качества медицинской помощи при лимфопролиферативных заболеваниях должно проводиться с учетом нежелательных сердечно-сосудистых явлений. Отсутствие выполнения ЭхоКГ и ЭКГ в первичной медицинской документации может быть отнесено к 3 группе нарушений³. Важно отметить, что в процессе наблюдения за пациентами с НХЛ, получающими противоопухолевую иммунохимиотерапию, жизнеугрожающих сердечно-сосудистых нежелательных явлений и/или критического снижения ФВ ЛЖ (на основании которой, согласно отечественным клиническим рекомендациям, регламентируется ведение больных с возникшей КТ) выявлено не было, что позволило воздержаться от кардиопротективной стратегии и, в свою очередь, не влияло на дальнейшие полученные результаты и их трактовку.

Заключение

КТ напрямую ассоциирована со снижением качества жизни пациентов, их инвалидизацией и возникновением дополнительных финансовых затрат на нивелирование нежелательных событий. Инструментальные методы диагностики неинвазивны и легко воспроизводимы в условиях реальной клинической практики, поэтому в настоящее время остаются золотым стандартом в диагностике кардиоваскулярных осложнений. Среди пациен-

тов с НХЛ, по данным проведенного исследования, наиболее чувствительным маркером в отношении ранних проявлений КТ является изменение ПД ЛЖ. Показатель демонстрировал статистически значимое снижение с $|21,1 \pm 1,18|$ до $|16,2 \pm 1,14|$ (p<0,05) уже на втором визите у основной группы больных, в то время, как ФВ ЛЖ, несмотря на закономерное снижение с $58,9 \pm 1,07$ до $51,6 \pm 2,14$ (p=0,08) в этом же временном интервале наблюдения (по окончании 3 курсов противоопухолевой терапии) статистически достоверных изменений не показала. Одномоментно с этим изменение QTc, исследуемого в качестве одного из предикторов субклинической КТ, не демонстрировало ключевых "сдвигов". В настоящем исследовании в качестве ограничений выступают некоторые факторы: анализ КТ на ограниченной группе пациентов ввиду небольшой когорты больных, неотягощенных по сердечно-сосудистому анамнезу; отсутствие ранней кардиопротективной стратегии на этапе субклинической КТ; недостаточная приверженность к открытому диалогу с врачом со стороны пациента в отношении жалоб (утаивание с целью продолжения терапии в прежней дозе). Для уточнения когорты пациентов, нуждающихся в длительном наблюдении врача-кардиолога, включая годовой период после прекращения лечения (с учетом зарегистрированных случаев отсроченных сердечно-сосудистых событий), необходимо проведение дальнейших исследований, которые будут конкретизировать пограничные параметры сократительной способности миокарда в рамках субклинической КТ. Более точные диагностические критерии позволят оптимизировать тактику ведения больных при применении кардиотоксичной терапии. С целью минимизации финансовых санкций со стороны контрольно-надзорных органов в первичной медицинской документации следует отражать данные, полученные в отношении оценки риска развития КТ.

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

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 марта 2021 № 231н "Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения". <https://minjust.consultant.ru/documents/26751>.

Литература/References

1. Miranda-Filho A, Bray F, Charvat H, et al. The world cancer patient population (WCPP): An updated standard for international comparisons of population-based survival. *Cancer Epidemiol.* 2020;69:101802. doi:10.1016/j.canep.2020.101802.
2. Vasyuk YA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. The agreed opinion of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular toxicity of antitumor therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
3. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 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 Cardiovasc Imaging.* 2022;23(10):e333-e465. doi:10.1093/ehjci/jeac106.
4. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. Cardioncology and oncohematology: examination algorithms, prevention and treatment of cardiotoxicity, rehabilitation directions. *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice.* 2021;14(2):239-61. (In Russ.) Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Кардионкология и онкогематология: алгоритмы обследования, про-

- филактика и лечение кардиотоксичности, направления реабилитации. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2021;14(2):239-61. doi:10.21320/2500-2139-2021-14-2-239-261.
5. Mauro C, Capone V, Cocchia R, et al. Exploring the Cardiotoxicity Spectrum of Anti-Cancer Treatments: Definition, Classification, and Diagnostic Pathways. *J Clin Med*. 2023;17;12(4):1612. doi:10.3390/jcm12041612.
6. Fashafsha ZZ, Mesitskaya DF, Kopylov FY, et al. Diagnostic aspects of cardiovascular complications of chemotherapy. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2022;15(1):40-5. (In Russ.) Фашафша З.З., Меситская Д.Ф., Копылов Ф.Ю. и др. Диагностические аспекты сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022;15(1):40-5. doi:10.17116/kardio20221501140.
7. 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.mayocp.2014.05.013.
8. Kirichenko YY, Ilgisonis IS, Ivanova TV, et al. Cardiovasculotoxic manifestations of antitumor therapy: effect on remodeling of the myocardium and vascular bed. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2923. (In Russ.) Кириченко Ю.Ю., Ильгисонис И.С., Иванова Т.В. и др. Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):2923. doi:10.15829/1728-8800-2021-2923.
9. Akildzhonov FR, Buziashvili YI, Asymbekova EU, et al. Global left ventricular deformity: cardiotoxicity associated with chemotherapy. *Creative cardiology*. 2022;16(1):15-25. (In Russ.) Акилджонов Ф.Р., Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У. и др. Глобальная деформация левого желудочка: кардиотоксичность, ассоциированная с химиотерапией. *Креативная кардиология*. 2022;16(1):15-25. doi:10.24022/1997-3187-2022-16-1-15-25.
10. Chiu BC, Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res*. 2015;165:1-25. doi:10.1007/978-3-319-13150-4_1.
11. Sagindykov GA, Tekebayeva LA, Alybayeva DN. Non-Hodgkin's lymphomas: prevalence, etiology, symptoms, treatment. *Internauka*. 2022;(17-2(240)):14-8. (In Russ.) Сагиндыков Г.А., Текебаева Л.А., Алыбаева Д.Н. Неходжкинские лимфомы: распространенность, этиология, симптомы, лечение. *Интернаука*. 2022;(17-2(240)):14-8. URL: <https://internauka.org/journal/science/internauka/240>.
12. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla C. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:26. doi:10.3389/fcvm.2020.00026.
13. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2019;4(10):1007-18. doi:10.1001/jamacardio.2019.2952.
14. Sulaiman L, Hesham D, Hamid M, et al. The combined role of NT-proBNP and LV-GLS in the detection of early subtle chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer female patients. *Egypt Heart J*. 2021;73(1):20. doi:10.1186/s43044-021-00142-z.
15. Cocco LD, Chiaparin AF, Saffi MA, et al. Global Longitudinal Strain for the Early Detection of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2022;34(8):514-25. doi:10.1016/j.clon.2022.05.001.
16. Chandrasekhar S, Fradley GM. QT Interval Prolongation Associated With Cytotoxic and Targeted Cancer Therapeutics. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(7):55. doi:10.1007/s11864-019-0657-y.
17. Fradley GM, Moslehi J. QT Prolongation and Oncology Drug Development. *Card Electrophysiol Clin*. 2015;7(2):341-55. doi:10.1016/j.ccep.2015.03.013.
18. Berliner D, Beutel G, Bauersach J. Echocardiography and biomarkers for the diagnosis of cardiotoxicity. *Herz*. 2020;45(7):637-44. doi:10.1007/s00059-020-04957-5.
19. Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res. Prat*. 2017;4(1):33-41. doi:10.1530/ERP-17-0013.
20. Ye L, Yang Z, Selvanayagam JB, et al. Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(3):881-2. doi:10.1016/j.jcmg.2019.09.013.
21. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-39. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012.
22. Curigliano G, Lenihan D, Fradley MG, 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.
23. Kryukov EV, Golubtsov OYu, Tyrenko VV, et al. Possibilities of preclinical diagnosis of anthracycline cardiotoxicity using the speckle-tracking echocardiography technique. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):81-8. (In Russ.) Крюков Е.В., Голубцов О.Ю., Тыренко В.В. и др. Возможности доклинической диагностики антрациклиновой кардиотоксичности с помощью методики "спекл-трекинг-эхокардиографии". *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2021;23(1):81-8. doi:10.17816/bmma.63578.