

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ И МЕТОДЫ ЕЕ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Татьяна Павловна КУЗЬМИНА¹, Игорь Леонидович ДАВЫДКИН¹,
Ольга Владимировна ТЕРЕШИНА², Олеся Евгеньевна ДАНИЛОВА^{1,2},
Александр Семенович ШПИГЕЛЬ¹, Тенгиз Шотович БЕТАНЕЛИ¹,
Ксения Викторовна НАУМОВА¹, Наталья Сергеевна ПОПЕЛЬНЮК¹

¹ Самарский государственный медицинский университет Минздрава России
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

² Клиники Самарского государственного медицинского университета Минздрава России
443079, г. Самара, просп. Карла Маркса, 165Б

Статья посвящена современному представлению о кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией у пациентов с гематологической патологией, и методам ее диагностики. Изучение кардиотоксичности является одним из актуальных направлений в онкологии и онкогематологии в настоящее время, так как побочные эффекты химиотерапевтических препаратов на сердечно-сосудистую систему оказывают влияние на качество и продолжительность жизни пациентов, независимо от прогноза, связанного с онкогематологическим заболеванием. В то время как современные стратегии лечения онкогематологических заболеваний позволяют добиваться стойких ремиссий и увеличения продолжительности и качества жизни пациентов, такие успехи могут быть нивелированы повышением смертности в данной группе пациентов за счет развития побочных эффектов химиотерапии применительно к сердечно-сосудистой системе. В настоящем обзоре на современном уровне развития медицинской науки представлены проблемы и перспективы диагностики кардиотоксичности у пациентов с гематологическими заболеваниями на фоне проведения химиотерапевтического лечения. Использование для диагностики кардиотоксичности таких методов, как трехмерная эхокардиография, эхокардиография с определением глобальной продольной деформации миокарда, стресс-эхокардиография с определением контрактильного резерва, определение содержания тропонинов и натрийуретического пептида позволяет обнаруживать проявления кардиотоксичности на более ранних сроках и таким образом снижать смертность у пациентов онкогематологического профиля, получающих химиотерапевтическое лечение от негематологических причин.

Ключевые слова: кардиотоксичность, химиотерапевтическое лечение, трехмерная эхокардиография, фракция выброса, глобальная продольная деформация миокарда, стресс-эхокардиография, тропонины Т и I, натрийуретический пептид.

Кузьмина Т.П. – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, e-mail: tatyana_kuzmina_91@bk.ru

Давыдкин И.Л. – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, e-mail: dagi2006@rambler.ru

Терешина О.В. – к.м.н., зав. отделением ультразвуковой и функциональной диагностики, e-mail: ovpis@yandex.ru

Данилова О.Е. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, зав. отделением гематологии и химиотерапии № 2, e-mail: dani29051978@yandex.ru

Шпигель А.С. – д.м.н., проф., зав. кафедрой доказательной медицины и клинической фармакологии, e-mail: ashpigel@yandex.ru

Бетанели Т.Ш. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, e-mail: tengiz-betaneli@yandex.ru

Наумова К.В. – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, e-mail: senechka.naumova@rambler.ru

Попельнюк Н.С. – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, e-mail: rambleruse@rambler.ru

Стремительный прогресс медицинской науки в области онкогематологии привел к созданию новых методов диагностики и появлению молекулярных таргетных препаратов, что позволило увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Однако в долгосрочной перспективе пациенты, перенесшие химиотерапевтическое лечение, подвержены более высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с группой людей, которые не получали подобной терапии, данный факт влечет за собой увеличение в этой группе пациентов смертности от негематологических причин [8]. Побочные эффекты химиотерапевтических препаратов на сердечно-сосудистую систему оказывают влияние на качество и продолжительность жизни пациентов, независимо от прогноза, связанного с онкогематологическим заболеванием. Риск летального исхода от заболеваний сердечно-сосудистой системы может стать выше, чем риск смерти в результате рецидива или прогрессии опухоли [43]. Современные подходы к оценке индуцированного повреждения миокарда химиотерапевтическими агентами имеют определенные недостатки, к числу которых относится низкая чувствительность ранней диагностики субклинической сердечной дисфункции. В немногочисленных исследованиях предложены шкалы для оценки риска кардиотоксичности у различных групп онкологических больных [1]. Однако степень доказательности этих методик ограничена, так как ни одна из этих шкал не была проверена проспективно. Новые методы визуализации и определение биомаркеров имеют большой потенциал для улучшения ранней диагностики кардиотоксичности. В связи с вышесказанным изучение кардиотоксичности является одним из актуальных направлений в онкогематологии в настоящее время.

Цель настоящего обзора – на современном уровне развития медицинской науки представить проблемы и перспективы диагностики кардиотоксичности у пациентов с гематологическими заболеваниями на фоне проведения химиотерапевтического лечения. Выполнен поиск результатов клинических исследований по изучению кардиотоксичности при применении химиотерапевтических препаратов из различных групп и методов ее диагностики в базах данных PubMed, РИНЦ за последние 10 лет (с 1 января 2008 г. по 1 июля 2018 г.) с использованием ключевых слов: кардиотоксичность, сердечно-сосудистые события, антрациклины, алкилирующие агенты, моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), трехмерная эхокардиография, глобальная продольная деформация миокарда,

стресс-эхокардиография, тропонины Т и I, натрийуретический пептид. Отдельно изучены данные литературы за последние 15 лет (с 2003 г.), в которых описываются патофизиология и клинические проявления кардиотоксичности. Полнотекстовые версии статей оценивались качественно и суммировались описательно.

Понятие и классификация кардиотоксичности. Кардиотоксичность у пациентов с онкологическими заболеваниями впервые описана в 1967 г. и клинически проявлялась симптомами застойной сердечной недостаточности, отека легких, перегрузки объемом, а ее появление в большей степени связывают с широким распространением препаратов из группы антрациклинов в терапии пациентов [36]. Кардиотоксичность – часто используемый термин для описания широкого спектра неблагоприятных эффектов воздействия лекарственных средств на сердечную функцию [27]. В настоящее время Американское общество эхокардиографии и Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации определяют кардиотоксичность как снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) на 10 % от исходного уровня при значении ФВ менее 53 %. Это снижение должно быть подтверждено повторным исследованием, которое следует проводить через 2–3 недели после исходного обследования [31].

Предложены различные классификации кардиотоксичности. Одна из них фокусируется на патофизиологических аспектах и отличает необратимые повреждения миокарда, вызванные повреждением микроструктуры кардиомиоцитов, приводящие к гибели клеток посредством некроза или апоптоза (тип I), от обратимой дисфункции кардиомиоцитов без микроструктурных повреждений (тип II) [16, 45]. В основу другой классификации положен временной характер кардиотоксичности. При этом выделяются острая кардиотоксичность (от момента введения химиопрепарата до одной недели), подострая (до двух недель после завершения химиотерапии) и хроническая кардиотоксичность (по истечении двух недель), подразделяющаяся на раннюю и позднюю (более одного года после окончания лечения). Хроническая кардиотоксичность, как правило, проявляется бессимптомной систолической и/или диастолической дисфункцией левого желудочка и застойной сердечной недостаточностью с частотой встречаемости от 3 до 30 %, в основном из-за различий клинических критериев в изученных популяциях пациентов [14, 41]. Поздняя хроническая кардиотоксичность может возникнуть после первого года, но может развиваться и через 6–20 лет после проведения курсов химиотерапии, и неясно, есть ли какие-либо временные

ограничения для ее развития. Степень выраженности проявлений кардиотоксичности зависит от молекулярного механизма действия препарата, кумулятивной дозы, способа введения, а также возраста пациента и наличия или отсутствия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Патогенез и клинические проявления кардиотоксичности при применении основных групп цитостатических препаратов, используемых в гематологии. Применение препаратов из большинства групп противоопухолевых средств для лечения пациентов с гематологическими заболеваниями, таких как антрациклины, алкилирующие агенты, моноклональные антитела, ИТК, ассоциировано с повышением уровня смертности, в том числе из-за развития кардиотоксичности [22].

Первое описание кардиотоксичности антрациклинов появилось в 1967 г. Кардиотоксичность, вызванная препаратами данной группы, классифицируется как тип I, или необратимая; риск будущих сердечно-сосудистых осложнений существенно возрастает при кумулятивных дозах ≥ 450 мг/м² [24]. Наиболее широко распространенные механизмы действия антрациклинов связаны с тем, что они препятствуют окислительно-восстановительному циклу, что приводит к повреждению ДНК из-за производства активных форм кислорода (АФК), затем последовательно и/или одновременно развивается окислительный стресс, усиливаются процессы перекисного окисления липидов, возникает митохондриальная дисфункция, запускается апоптоз [26]. Доксорубин, в частности, непосредственно повреждает митохондрии клеток, продуцирует АФК, нарушает баланс антиоксидантной системы и приводит к окислительному стрессу. В целом показано, что окислительный стресс является одной из основных потенциальных причин, в конечном итоге приводящей к кардиомиопатии и сердечной недостаточности [39]. Кроме того, окислительный стресс может вызвать гипертрофию клеток миокарда, ремоделирование внеклеточного матрикса и в конечном итоге – гибель кардиомиоцитов [45]. Антрациклины приводят к прогрессирующему и кумулятивному клеточному повреждению, потере кардиомиоцитов вследствие апоптоза и некроза, расширению полостей сердца, ремоделированию миокарда.

Кардиотоксичность, развивающаяся при применении препаратов из группы антрациклинов, классифицируется на острую и хроническую. Острая кардиотоксичность возникает во время или вскоре после начала терапии. Обычно это неспецифические изменения на электрокардиограмме, аритмии, повышение уровня тропонинов и транзиторная дисфункция левого желудочка.

Хроническая, наиболее распространенная форма антрациклиновой кардиотоксичности, проявляется систолической дисфункцией ЛЖ, которая бессимптомна на ранних стадиях, но может прогрессировать до дилатационной кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности; как правило, данные изменения необратимы. У большинства больных хроническая кардиотоксичность развивается в течение первого года после окончания терапии [9]. Суммарная пожизненная кумулятивная доза антрациклинов является важнейшим детерминантом кардиотоксичности данной группы лекарств. Также в литературе описано, что перегрузка железом вследствие частых переливаний крови или добавления к терапии препаратов железа увеличивает риск возникновения кардиотоксичности при применении антрациклинов [30]. В целом механизмы, лежащие в основе антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, являются мультигенными, многофакторными и многоэтапными процессами и требуют дальнейшего изучения.

Алкилирующие агенты – старейший класс противоопухолевых препаратов. В гематологической практике из данной группы чаще всего используется циклофосфамид, который при применении преимущественно в высоких дозах вызывает кардиотоксичность, точный механизм которой до сих пор находится на стадии изучения. Предложенные механизмы кардиотоксичности циклофосфамида заключаются в повреждении эндотелия сосудистых клеток и кардиомиоцитов токсическим метаболитом циклофосфамида с последующим интерстициальным кровоизлиянием и отеком, дальнейшим некрозом клеток миокарда с образованием фибриновых микротромбов [43], а также избыточной генерации АФК и ослаблении антиоксидантной защиты. Кроме того, применение циклофосфамида ассоциировано с гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и нарушением секреции липопротеиновой липазы сердца. Циклофосфамид-индуцированные изменения липидного обмена в различных условиях приводят к накоплению липидов в миокарде и способствуют развитию липотоксической кардиомиопатии [10]. Проявления кардиотоксичности при применении циклофосфамида включают перикардальный выпот, миокардит, перикардит и сердечную недостаточность. Примечательно, что у 25 % пациентов, получавших дозы циклофосфамида более 1,55 г/м² в сутки, наблюдалась необратимая сердечная недостаточность. У больных, при лечении которых циклофосфамид использовался в дозах более 50 мг/кг, присоединилось снижение диуреза через 6–8 ч после введения препарата с увеличением веса, заметным повышением

осмоляльности мочи и снижением осмоляльности сыворотки крови вследствие гипонатриемии. Антидиуретический синдром, в свою очередь, усугубляет выраженность сердечной недостаточности. Высокие дозы циклофосфида могут вызывать злокачественные аритмии, иногда приводящие к летальным исходам [28].

Моноклональные антитела представляют собой один из важнейших классов препаратов, которые используются для лечения широкого спектра гематологических заболеваний. Технологии их разработки продолжают развиваться в целях получения лекарственных средств со все более улучшенными профилями безопасности. Моноклональные антитела, используемые в гематологии, направлены против различных антигенов раковых клеток, таких как CD52 (алемтузумаб), CD20 (ритуксимаб). Применение алемтузумаба ассоциировалось с развитием гипотензии на первой неделе терапии. В редких случаях сообщалось о дисфункции ЛЖ у пациентов, получающих лечение по включающим алемтузумаб схемам [44]. Осведомленность о профиле кардиотоксичности ритуксимаба важна для минимизации риска осложнений и смертности, связанных с лечением. Патофизиология кардиотоксичности при применении ритуксимаба остается предметом дискуссий. Большинство исследователей считают, что основным патофизиологическим механизмом кардиотоксичности является изменение нейрогормональной активации и, как следствие, избыточная симпатическая стимуляция, что, в свою очередь, приводит к микрососудистой дисфункции на уровне коронарных артерий, вызывая преходящее нарушение кровоснабжения миокарда [42]. В литературе описано возникновение острого коронарного синдрома, аритмий (мономорфная желудочковая тахикардия, суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия), неишемических кардиомиопатий на фоне инфузии ритуксимаба [12].

ИТК, которые являются стандартом терапии пациентов с хроническим миелолейкозом, в настоящее время также рассматриваются в ряду препаратов, обладающих кардиотоксичностью [29]. Механизмы ее развития предположительно связаны с внецелевым действием ИТК на белки-киназы и находятся в процессе изучения [4]. В качестве возможных механизмов обсуждается воздействие на эндотелий сосудистой стенки, функциональное состояние тромбоцитов, а также метаболизм липидов и глюкозы, что в совокупности может приводить к раннему возникновению атеросклероза как одного из основных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний. Основные проявления кардиотоксичности на фоне

терапии ИТК включают в себя развитие хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, ишемии миокарда, тромбоэмболических осложнений.

Современные методы выявления кардиотоксичности. Первым шагом в диагностике кардиотоксичности должна быть тщательная клиническая оценка модифицируемых и немодифицируемых факторов риска. На втором этапе необходимо оценить жалобы, анамнез и данные физикального обследования. Пациенты могут предъявлять жалобы на одышку вплоть до развития ортопноэ, общую слабость, боль в груди, сердцебиение и другие неспецифические симптомы [2], но для выявления кардиотоксичности крайне важно дифференцировать данную симптоматику с проявлениями основного заболевания и его осложнениями. Электрокардиографические изменения у пациентов в процессе химиотерапевтического лечения часто не специфичны и проявляются изменениями ST-сегмента, снижением вольтажа, удлинением QT-интервала. Хроническая антрациклиновая кардиотоксичность (даже спустя много лет после окончания терапии) часто проявляется в виде угрожающих жизни аритмий [19]. Эхокардиография является краеугольным камнем диагностики кардиотоксичности в связи с широкой доступностью, универсальностью, отсутствием радиационного облучения и безопасностью для пациентов [13].

Современный подход к мониторингу сердечной функции у пациентов, получающих кардиотоксичную противоопухолевую терапию, базируется на последовательной оценке ФВ ЛЖ [3], которая является золотым стандартом для мониторинга функции ЛЖ. Хотя ФВ ЛЖ служит надежным предиктором сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции, она имеет низкую чувствительность для обнаружения небольших изменений функции ЛЖ. ФВ ЛЖ, рассчитанная с помощью обычного двухмерного режима эхокардиографии, имеет достаточно высокую вариабельность измерений, связанную с недостаточной визуализацией верхушки ЛЖ, недооценкой тонких аномалий регионарного движения стенки левого желудочка [20]. Улучшение воспроизводимости эхокардиографической оценки ФВ может быть достигнуто при использовании трехмерного режима, так как этот метод обладает значительно меньшей вариабельностью измерений, что особенно важно при серийных наблюдениях за пациентом [37]. По сравнению с данными магнитно-резонансной томографии чувствительность в выявлении сниженной фракции изгнания у двухмерной эхокардиографии составляет 25 %, у трехмерной – 53 % [5]. В настоящее время до-

ступными эхокардиографическими критериями кардиотоксичности являются снижение ФВ ЛЖ на 10 % или снижение ФВ менее 53 % по сравнению с исходными значениями [45]. Однако измерение ФВ ЛЖ – относительно нечувствительный инструмент для выявления кардиотоксичности на ранней стадии. Это связано с тем, что ФВ ЛЖ практически не меняется до достижения критического уровня повреждения миокарда, и ее снижение происходит только после того, как компенсаторные механизмы полностью исчерпаны. При использовании этого критерия как единственного можно переоценивать актуальное состояние ЛЖ, так как компенсаторные механизмы обеспечивают поддержание сердечного выброса даже при наличии острого повреждения миоцитов.

Определение глобальной деформации миокарда ЛЖ методом отслеживания частиц (speckle tracking) позволяет обнаруживать субклиническую дисфункцию ЛЖ и может быть полезным для раннего выявления кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, и для наблюдения за пациентами в динамике [38]. Глобальная деформация миокарда желудочков во время сердечного цикла обычно измеряется на пике систолы (при закрытии аортального клапана) в продольной, радиальной и окружной плоскостях [18]. Из всех изучаемых индексов продольная деформация наиболее воспроизводима [32], и определение глобальной продольной деформации миокарда для оценки субклинической дисфункции ЛЖ, вызванной противоопухолевым лечением, является перспективной стратегией [11]. В недавно проведенных исследованиях сообщено, что показатель глобальной продольной деформации миокарда предсказывает субклиническую дисфункцию ЛЖ прежде чем произойдет снижение ФВ ЛЖ [40]. В качестве предиктора ранней дисфункции ЛЖ предлагается относительное снижение показателя глобальной продольной деформации миокарда на 15 % от исходного уровня, и данный подход представляется более надежным, чем определение абсолютного значения глобальной продольной деформации миокарда [38].

Стресс-эхокардиография полезна при наблюдении за пациентами с ишемической болезнью сердца, которым показано химиотерапевтическое лечение. Стресс-эхокардиография также используется для выявления индуцированной химиотерапией субклинической дисфункции ЛЖ и оценки контрактильного резерва [15]. У 10 из 23 пациентов, получавших антрациклины в детском возрасте по поводу острого лимфобластного лейкоза до лечения и спустя 21 год после достижения ремиссии, при проведении стресс-эхокардиографии зафиксировано снижение ФВ

ЛЖ по сравнению с исходными показателями [21]. Стресс-эхокардиография позволяет идентифицировать ранние и отсроченные проявления кардиотоксичности посредством определения сниженного контрактильного резерва, однако требуется дальнейшее изучение этой методики в группах пациентов, получающих химиотерапию [17].

В клинической практике определение концентрации тропонинов Т и I является чувствительным и специфическим маркером повреждения миокарда и регулярно используется при подозрении на острый коронарный синдром в диагностических и прогностических целях [33]. Тем не менее уровень тропонинов может быть повышен в других клинических ситуациях, таких как гипертонические кризы, почечная недостаточность, сепсис, а также при развитии кардиотоксичности, что объясняет низкую специфичность данного теста [25]. Большинство исследований, направленных на изучение изменения содержания данных биомаркеров у пациентов, получающих курсы химиотерапевтического лечения с антрациклинами, показывают, что раннее повышение их концентрации предшествует изменениям ФВ ЛЖ [6].

В нескольких исследованиях показано, что определение уровня натрийуретических пептидов является более чувствительным методом выявления кардиотоксичности, чем эхокардиография. Стойкое повышение содержания предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) на ранних стадиях после высокодозной химиотерапии достоверно ассоциировалось с развитием систолической и диастолической дисфункции ЛЖ в течение одного года после завершения лечения [34]. Среди 205 детей, получавших доксорубин при остром лейкозе, увеличение концентрации NT-proBNP в течение первых 90 дней химиотерапии прогнозировало наличие дисфункции ЛЖ по данным эхокардиографии через 4 года [23]. Необходимо отметить, что пожилые люди и женщины имеют более высокий нормальный уровень натрийуретических пептидов, на данный показатель оказывает влияние нарушенная функция почек [35], кроме того, само онкологическое заболевание может способствовать его увеличению посредством воспалительной реакции [7]. Эти противоречивые факторы, безусловно, следует принимать во внимание при интерпретации результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данным обзором литературы мы обозначили растущую важность ранней диагностики кардиотоксичности у онкогематологических больных с

особым вниманием к пониманию молекулярных и клеточных механизмов сердечно-сосудистой токсичности на фоне применения химиопрепаратов из различных групп. В то время как современные стратегии лечения онкогематологических заболеваний позволяют добиваться стойких ремиссий, увеличения продолжительности и качества жизни пациентов, такие успехи могут быть нивелированы повышением смертности в данной группе пациентов за счет развития побочных эффектов химиотерапии применительно к сердечно-сосудистой системе. Поэтому мы считаем необходимым использование для диагностики кардиотоксичности таких методов, как трехмерная эхокардиография, эхокардиография с определением глобальной продольной деформации миокарда, стресс-эхокардиография с определением контрактильного резерва, определение содержания тропонинов Т и I и натрийуретического пептида, что позволит сократить смертность у пациентов онкогематологического профиля, получающих химиотерапевтическое лечение от негематологических причин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявили об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016 // Рос. кардиол. журн. 2017. 22. (3). 105–139.
2. *Abidov A., Rozanski A., Hachamovitch R., Hayes S.W., Aboul-Enein F., Cohen I., Friedman J.D., Germano G., Berman D.S.* Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing // *N. Engl. J. Med.* 2005. 353. (18). 1889–1898.
3. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force. American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American College of Chest Physicians; *Douglas P.S., Garcia M.J., Haines D.E., Lai W.W., Manning W.J., Patel A.R., Picard M.H.,*

Polk D.M., Ragosta M., Parker Ward R., Weiner R.B. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 appropriate use criteria for echocardiography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2011. 24. (3). 229–267.

4. *Anhel N., Delgado D.H., Lipton J.H.* Cardiovascular toxicities of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: preventive strategies and cardiovascular surveillance // *Vasc. Health Risk Manag.* 2017. 13. 293–303.

5. *Armstrong G.T., Plana J.C., Zhang N., Srivastava D., Green D.M., Ness K.K., Daniel D.F., Metzger M.L., Arevalo A., Durand J.B., Joshi V., Hudson M.M., Robison L.L., Flamm S.D.* Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging // *J. Clin. Oncol.* 2012. 30. 2876–2884.

6. *Auner H.W., Tinchon C., Linkesch W., Tiran A., Quehenberger F., Link H., Sill H.* Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies // *Ann. Hematol.* 2003. 82. (4). 218–222.

7. *Bando S., Soeki T., Matsuura T., Tobiume T., Ise T., Kusunose K., Yamaguchi K., Yagi S., Fukuda D., Iwase T., Yamada H., Wakatsuki T., Shimabukuro M., Muguruma N., Takayama T., Kishimoto I., Kangawa K., Sata M.* Plasma brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with cancer // *PLoS One.* 2017. 12. (6). e0178607.

8. *Bradshaw P.T., Stevens J., Khankari N., Teitelbaum S.L., Neugut A.I., Gammon M.D.* Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors // *Epidemiology.* 2016. 27. (1). 6–13.

9. *Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., Tedeschi I., Meroni C.A., Veglia F., Civelli M., Lamantia G., Colombo N., Curigliano G., Fiorentini C., Cipolla C.M.* Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy // *Circulation.* 2015. 131. 1981–1988.

10. *Chakraborty M., Kamath J.V., Bhattacharjee A.* Pharmacodynamic interaction of green tea extract with hydrochlorothiazide against cyclophosphamide-induced myocardial damage // *Toxicol. Int.* 2014. 21. 196–202.

11. *Charbonnel C., Convers-Domart R., Rigaudau S., Taksin A.L., Baron N., Lambert J., Ghez S., Georges J.L., Farhat H., Lambert J., Rousselot P., Livarek B.* Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the

prediction of subsequent cardiotoxicity // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2017. 18. 392–401.

12. *Cheungpasitporn W., Kopecky S.L., Specks U., Bharucha K., Fervenza F.C.* Non-ischemic cardiomyopathy after rituximab treatment for membranous nephropathy // *J. Renal Inj. Prev*. 2017. 6. (1). 18–25.

13. *Daher I.N., Kim C., Saleh R.R., Plana J.C., Yusuf S.W., Banchs J.* Prevalence of abnormal echocardiographic findings in cancer patients: a retrospective evaluation of echocardiography for identifying cardiac abnormalities in cancer patients // *Echocardiography*. 2011. 28. 1061–1067.

14. *Dolci A., Dominici R., Cardinale D., Sandri M.T., Panteghini M.* Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use // *Am. J. Clin. Pathol*. 2008. 130. (5). 688–695.

15. *Douglas P.S., Carr J.J., Cerqueira M.D., Cummings J.E., Gerber T.C., Mukherjee D., Taylor A.J.* Developing an action plan for patient radiation safety in adult cardiovascular medicine: proceedings from the Duke University Clinical Research Institute/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Think Tank held on February 28 // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012. 59. 1833–1847.

16. *Fallah-Rad N., Walker J.R., Wassef A., Lytwyn M., Bohonis S., Fang T., Tian G., Kirkpatrick I.D., Singal P.K., Krahn M., Grenier D., Jassal D.S.* The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011. 57. (22). 2263–2270.

17. *Galderisi M., Marra F., Esposito R., Lomoriello V.S., Pardo M., de Divitiis O.* Cancer therapy and cardiotoxicity: The need of serial Doppler echocardiography // *Cardiovasc. Ultrasound*. 2007. 5. 4–18.

18. *Gorcsan J., Tanaka H.* Echocardiographic assessment of myocardial strain // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011. 58. (14). 1401–1413.

19. *Gupta M., Thaler H.T., Steiner L.* Presence of prolonged dispersion of qt intervals in late survivors of childhood anthracycline therapy // *Pediatr. Hematol. Oncol*. 2002. 19. 533–542.

20. *Jacobs L.D., Salgo I.S., Goonewardena S., Weinert L., Coon P., Bardo D., Gerard O., Allain P., Zamorano J.L., de Isla L.P., Mor-Avi V., Lang R.M.* Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data // *Eur. Heart J*. 2006. 27. 460–468.

21. *Jarfelt M.* Exercise echocardiography reveals subclinical cardiac dysfunction in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia // *Pediatr. Blood Cancer*. 2007. 49. 835–840.

22. *Lipshultz S.E., Adams M.J., Colan S.D., Constine L.S., Herman E.H., Hsu D.T., Hudson M.M., Kremer L.C., Landy D.C., Miller T.L., Oeffinger K.C.,*

Rosenthal D.N., Sable C.A., Sallan S.E., Singh G.K., Steinberger J., Cochran T.R., Wilkinson J.D. American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Radiology. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. 2013. 128. (17). 1927–95.

23. *Lipshultz S.E., Miller T.L., Scully R.E., Lipsitz S.R., Rifai N., Silverman L.B., Colan S.D., Neuberg D.S., Dahlberg S.E., Henkel J.M., Asselin B.L., Athale U.H., Clavell L.A., Laverdiere C., Michon B., Schorin M.A., Sallan S.E.* Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes // *J. Clin. Oncol*. 2012. 30. (10). 1042–1049.

24. *Manrique C.R., Park M., Tiwari N., Plana J.C., Garcia M.J.* Diagnostic strategies for early recognition of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction // *Clin. Med. Insights Cardiol*. 2017. 11. 1179546817697983.

25. *Marini M.G., Cardillo M.T., Caroli A., Sonnino C., Biasucci L.M.* Increasing specificity of high-sensitivity troponin: new approaches and perspectives in the diagnosis of acute coronary syndromes // *J. Cardiol*. 2013. 62. (4). 205–209.

26. *McGowan J.V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J.M., Yellon D.M.* Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity // *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2017. 31. 63–75.

27. *Mellor H.R., Bell A.R., Valentin J.P., Roberts R.R.A.* Cardiotoxicity associated with targeting kinase pathways in cancer // *Toxicol. Sci*. 2011. 120. (1). 14–32.

28. *Nakamae H., Tsumura K., Hino M., Hayashi T., Tatsumi N.* QT dispersion as a predictor of acute heart failure after high-dose cyclophosphamide // *Lancet*. 2000. 355. 805–806.

29. *Orphanos G.S., Ioannidis G.N., Ardavanis A.G.* Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors // *Acta Oncol*. 2009. 48. (7). 964–970.

30. *Panjrath G.S., Patel V., Valdiviezo C.I., Narula N., Narula J., Jain D.* Potentiation of Doxorubicin cardiotoxicity by iron loading in a rodent model // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007. 49. 2457–2464.

31. *Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., JM DC., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhaes A., Marwick T., Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P.* 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). 911–939.

32. Risum N., Ali S., Olsen N.T., Jons C., Khouri M.G., Lauridsen T.K., Samad Z., Velazquez E.J., Sogaard P., Kisslo J. Variability of global left ventricular deformation analysis using vendor dependent and independent two-dimensional speckle-tracking software in adults // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2012. 25. (11). 1195–1203.

33. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen K., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S., Baumgartner H., Gaemperli O., Achenbach S., Agewall S., Badimon L., Baigent C., Bueno H., Bugiardini R., Carerj S., Casselman F., Cuisset T., Erol C., Fitzsimons D., Halle M., Hamm C., Hildick-Smith D., Huber K., Iliodromitis E., James S., Lewis B.S., Lip G.Y., Piepoli M.F., Richter D., Rosemann T., Sechtem U., Steg P.G., Vrints C., Luis Zamorano J. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-SEotESoC. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the Management of Acute Coronary Syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2016. 37. (3). 267–315.

34. Sandri M.T., Salvatici M., Cardinale D., Zorzino L., Passerini R., Lentati P., Leon M., Civelli M., Martinelli G., Cipolla C.M. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? // *Clin. Chem.* 2005. 51. (8). 1405–1410.

35. Takase H., Dohi Y. Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP and their relationship // *Eur. J. Clin. Investig.* 2014. 44. (3). 303–308.

36. Tan C., Tasaka H., Yu K.P., Murphy M.L., Karnofsky D.A. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia // *Cancer.* 1967. (20). 333–353.

37. Thavendiranathan P., Grant A.D., Negishi T., Plana J.C., Popović Z.B., Marwick T.H. 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. 77–84.

38. Thavendiranathan P., Poulin F., Lim K.D., Plana J.C., Woo A., Marwick T.H. Use of myocardial strain imaging by standardizecardiography for the early

detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. 63. (25). 2751–2768.

39. Varga Z.V., Ferdinandy P., Liaudet L., Pacher P. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015. 309. 1453–1467.

40. Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T.H., Houle H., Baumann R., Pedri S., Ito Y., Abe Y., Metz S., Song J.H., Hamilton J., Sengupta P.P., Koliás T.J., d’Hooge J., Aurigemma G.P., Thomas J.D., Badano L.P. 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. 1–11.

41. Wang J., Nachtigal M.W., Kardami E., Cattini P.A. FGF-2 protects cardiomyocytes from doxorubicin damage via protein kinase C-dependent effects on efflux transporters // *Cardiovasc. Res.* 2013. 98. (1). 56–63.

42. Wittstein I.S., Thiemann D.R., Lima J.A., Baughman K.L., Schulman S.P., Gerstenblith G., Wu K.C., Rade J.J., Bivalacqua T.J., Champion H.C. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress // *N. Engl. J. Med.* 2005. 352. (6). 539–48.

43. Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. 53. (24). 2231–2247.

44. Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D.J., Yusuf S.W., Swafford J., Champion C., Durand J.B., Gibbs H., Zafarmand A.A., Ewer M.S. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management // *Circulation.* 2004. 29. 109. (25). 3122–3131.

45. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez M.D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M., Zamorano J.L., Aboyans V., Achenbach S., Agewall S., Badimon L., Barón-Esquivias G., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Carerj S., Dean V., Erol Ç., Fitzsimons D., Gaemperli O., Kirchhof P., Kolh P., Lancellotti P., Lip G.Y., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Roffi M., Torbicki A., vaz Carneiro A., Windecker S. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Document Reviewers. 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. J. Heart Fail.* 2017. 19. 9–42.

CARDIOTOXICITY AND METHODS OF ITS DIAGNOSIS IN HEMATOLOGY PATIENTS (REVIEW)

**Tatyana Pavlovna KUZMINA¹, Igor Leonidovich DAVYDKIN¹, Olga Vladimirovna TERESHINA²,
Olesya Evgenevna DANILOVA^{1,2}, Alexandr Semenovich SHPIGEL¹, Tengiz Shotovich BETANELI¹,
Kseniya Victorovna NAUMOVA¹, Natalya Sergeevna POPELNYUK¹**

¹ *Samara State Medical University of Minzdrav of Russia
443099, Samara, Chapaevskaya str., 89*

² *Clinics Samara State Medical University of Minzdrav of Russia
443079, Samara, Karl Marks av., 165B*

The article is devoted to the modern concept of cardiotoxicity, induced chemotherapy in patients with hematological pathology and methods of its diagnosis. The study of cardiotoxicity is one of the current trends in oncology and oncohematology, as the side effects of chemotherapy drugs on the cardiovascular system affect the quality and life expectancy of patients, regardless of the prognosis associated with oncohematological disease. While modern strategies for the treatment of oncohematological diseases make it possible to achieve stable remissions and increase the duration and quality of life of patients, such successes can be offset by an increase in mortality in this group of patients due to the development of side effects of chemotherapy in relation to the cardiovascular system. In the review problems and prospects of cardiotoxicity diagnosis in patients with hematological diseases on the background of chemotherapy are presented at modern level of medical science development. The use of such methods as three-dimensional echocardiography, echocardiography with determination of global longitudinal myocardial deformation, stress echocardiography with determination of contractile reserve, determination of troponin and natriuretic peptide levels for diagnosis of cardiotoxicity makes it possible to detect manifestations of cardiotoxicity at an earlier stage and thus will reduce mortality in patients with oncohematological profile receiving chemotherapy for non-hematological reasons.

Key words: cardiotoxicity, chemotherapy, three-dimensional echocardiography, ejection fraction, global longitudinal myocardial deformation, stress echocardiography, troponins T and I, natriuretic peptide.

Kuzmina T.P. – resident, e-mail: tatyana_kuzmina_91@bk.ru

Davydkin I.L. – doctor of medical sciences, professor, head of department of hospital therapy with courses of polyclinic therapy and transfusiology, e-mail: dagi2006@rambler.ru

Tereshina O.V. – candidate of medical sciences, head department of ultrasound and functional diagnostics, e-mail: ovpis@yandex.ru

Danilova O.E. – candidate of medical sciences, associate professor of department of hospital therapy with courses of polyclinic therapy and transfusiology, head of the department of hematology and chemotherapy, e-mail: dani29051978@yandex.ru

Shpigel A.S. – doctor of medical sciences, professor, head of department of evidence-based medicine and clinical pharmacology, e-mail: ashpigel@yandex.ru

Betaneli T.Sh. – candidate of medical sciences, associate professor of department of hospital therapy with courses of polyclinic therapy and transfusiology, e-mail: tengiz-betaneli@yandex.ru

Naumova K.V. – postgraduate student, e-mail: senechka.naumova@rambler.ru

Popelnyuk N.S. – candidate of medical sciences, professor assistant of department of hospital therapy with courses of polyclinic therapy and transfusiology, e-mail: rambleruse@rambler.ru