

Раннее выявление нарушений перфузии миокарда у пациентов онкологического профиля, находящихся на полихимиотерапии

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0007

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

Для цитирования: Аншелес Алексей Аркадьевич, Прус Юлия Андреевна, Сергиенко Игорь Владимирович. Раннее выявление нарушений перфузии миокарда у пациентов онкологического профиля, находящихся на полихимиотерапии. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 3(40): 60–68. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0007

Абстракт

Цель. Изучить влияние полихимиотерапии на клеточную перфузию миокарда левого желудочка у больных с онкологическими заболеваниями по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

Материал и методы. У 66 пациентов с онкологическими заболеваниями, которым планировалось проведение полихимиотерапии (ПХТ), в том числе 35 пациентов без предшествующей ПХТ и 31 пациент с направлением на повторную ПХТ, выполнена перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) миокарда левого желудочка (ЛЖ) с одновременной оценкой параметров систолической и диастолической функции. Перфузионная ОЭКТ миокарда выполнялась до начала ПХТ и через 4 курса ПХТ для оценки признаков кардиотоксичности.

Результаты. В группе пациентов с предшествующей полихимиотерапией и сохранной систолической функцией ЛЖ проведенное ранее противоопухолевое лечение приводило к появлению неравномерности перфузии миокарда по данным ОЭКТ в 61,3% случаев. В обеих группах на фоне проведения текущих курсов полихимиотерапии по данным ОЭКТ визуализировалось усугубление диффузных нарушений перфузии миокарда, а также значимо нарушалась систолическая и диастолическая функции миокарда левого желудочка ($p < 0,05$). Кумулятивная доза доксорубицина > 300 мг/м² ассоциировалась с наличием у пациентов признаков кардиотоксичности по данным С-ОЭКТ миокарда ЛЖ с чувствительностью 90,0% и специфичностью 62,5% (AUC 0,77; $p < 0,01$).

Заключение. Использование метода перфузионной ОЭКТ миокарда у пациентов, находящихся на химиотерапии, позволяет выявить и количественно оценить субклинические повреждения миокарда на клеточном уровне до возникновения функциональных нарушений.

Ключевые слова: кардиоонкология, полихимиотерапия, кардиотоксичность, перфузия миокарда, однофотонная эмиссионная томография.

Early detection of myocardial perfusion impairments in cancer patients undergoing polychemotherapy

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

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the effects of polychemotherapy (PCT) on the cellular perfusion of the left ventricular myocardium in patients with cancer according to single-photon emission computed tomography.

Material and methods. Gated perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) of the left ventricular (LV) myocardium with systolic and diastolic function assessment was performed in 66 patients with oncological diseases, including 35 patients without prior PCT and 31 patients with a referral for repeated PCT. Myocardial perfusion SPECT was performed before starting PCT and after 4 courses of PCT to assess signs of cardiotoxicity.

Results. In the group of patients with previous PCT and preserved LV systolic function, previously performed antitumor treatment led to the appearance of inhomogeneous myocardial perfusion according to SPECT data in 61.3% of cases. In both groups, current polychemotherapy courses led to more avid diffuse myocardial perfusion impairments, as well as significant impairments of systolic and diastolic function of the left ventricular myocardium ($p < 0.05$). The cumulative dose of doxorubicin >300 mg/m² was associated with the presence of SPECT signs of LV myocardium cardiotoxicity with a sensitivity of 90.0% and a specificity of 62.5% (AUC 0.77, $p < 0.01$).

Conclusion. The use of myocardial perfusion SPECT in patients undergoing chemotherapy enables identification and quantification of subclinical myocardial damage at the cellular level before the onset of functional disorders.

Keywords: cardio-oncology, polychemotherapy, cardiotoxicity, myocardial perfusion, single-photon emission tomography.

Введение

В последнее десятилетие произошел сдвиг парадигмы в лечении онкологических заболеваний, выживаемость пациентов продолжает расти. Очевидно, что огромные успехи, достигнутые в области открытия новых препаратов и методов лечения, продлевают и спасают жизни онкологических пациентов. Однако сегодняшние онкологические больные могут завтра стать пациентами кардиологического профиля [1]. Это происходит вследствие того, что противоопухолевые препараты обладают рядом побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В долгосрочной перспективе многие пациенты погибают не от основного заболевания, а от токсической кардиомиопатии и сердечной недостаточности, индуцированной противоопухолевой терапией. Во многом это связано с отсутствием способов ранней и своевременной диагностики кардиотоксичности у данных пациентов. Внедрение таких способов усложняется в связи с множеством механизмов токсического действия противоопухолевых препаратов. Кроме того, разработанные в настоящее время стандарты для оценки признаков кардиотоксичности имеют ряд ограничений, в них отсутствуют возможности выявления признаков повреждения миокарда на субклиническом уровне [2]. Основным способом рутинной оценки кардиотоксичности остается измерение уровня NT-proBNP и оценка изменения ФВ ЛЖ методом эхокардиографии.

В настоящее время возникает интерес к более широкому использованию радионуклидных методов исследования миокарда, давно зарекомендовавших себя не только в диагностике ишемической болезни сердца, но и в выявлении начальных повреждений миокарда при различных

сердечно-сосудистых заболеваниях. Благодаря использованию метода перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда с КТ-коррекцией поглощения излучения и ЭКГ-синхронизацией возможна комплексная оценка клеточной перфузии и сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ). Один из основных механизмов токсического действия антрациклинов на миокард связан с окислительным стрессом и прямым повреждением митохондрий кардиомиоцитов. В то же время основной радиофармпрепарат, используемый в ядерной кардиологии – ^{99m}Tc-метокси-изобутил-изонитрил (МИБИ) – накапливается в кардиомиоцитах в соответствии с мембранным потенциалом, и около 90% его активности аккумулируется в митохондриях. Эта особенность кинетики МИБИ обуславливает возможность его использования не только для оценки перфузии и жизнеспособности миокарда при ишемических состояниях, но и для оценки прямого токсического повреждения митохондрий кардиомиоцитов и другой некоронарогенной патологии. К сожалению, в настоящее время число исследований, посвященных оценке клеточной перфузии миокарда с целью выявления признаков кардиотоксичности у онкологических пациентов, получающих полихимиотерапию (ПХТ), невелико. Известно, что на фоне ПХТ возникают диффузные (неочаговые) нарушения перфузии миокарда ЛЖ и увеличивается скорость вымывания ^{99m}Tc-МИБИ из кардиомиоцитов, что расценивается как признак обратимого повреждения миокарда [3]. Однако эти наблюдения в литературе носят описательный характер, поскольку стандартизованный протокол перфузионной ОЭКТ миокарда включает оценку только лишь очаговых изменений (дефектов). В нем отсутствуют количественные параметры для оценки

диффузной неравномерности перфузии, в то время как это необходимо для анализа изменений при динамическом наблюдении.

Таким образом, учитывая один из основных механизмов кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов, а также возможность визуализировать ранние повреждения миокарда на клеточном уровне с помощью ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ, появляется диагностическая возможность предупреждения развития серьезных токсических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Данное исследование посвящено изучению влияния полихимиотерапии (ПХТ) на клеточную перфузию миокарда левого желудочка у больных с онкологическими заболеваниями по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ).

Материал и методы

В исследование включено 66 пациентов старше 18 лет, находящихся под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, у которых были диагностированы онкологические заболевания различной локализации и различных клинических стадий, требующие проведения ПХТ. Работа выполнена на базе лаборатории фенотипов атеросклероза и отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. Обследование пациентов проводили на основе информированного добровольного согласия. Протокол настоящего исследования прошел экспертизу Независимого этического комитета клинических исследований «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

Среди больных, включенных в исследование, преобладали больные с саркомой мягких тканей, раком молочной железы, остеосаркомой и сарко-

мой Юинга. Критериями исключения из исследования являлись: возраст младше 18 лет, наличие у пациентов urgentных состояний, нестабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности в стадии декомпенсации, поражения клапанного аппарата и/или выраженной легочной гипертензии, транзиторной ишемической атаки и/или острого нарушения мозгового кровообращения в предшествующие до исследования 30 дней, постинфарктного кардиосклероза со значимыми дефектами перфузии и снижением ФВ ЛЖ менее 50% по данным С-ОЭКТ миокарда. Кроме этого, критерием исключения было наличие кардиотоксичности, индуцированной противоопухолевыми препаратами у больных, ранее получавших ПХТ на момент исследования, а также отказ пациента от участия в исследовании.

У всех пациентов, включенных в исследование, проводилась ПХТ по схемам, включавшим доксорубицин в дозе 20–60 мг/м². Пациенты были разделены на две группы. Группа ПХТ 1 включала пациентов (n = 35), впервые направленных на ПХТ после выявления онкологического заболевания. Группа ПХТ 2 включала пациентов (n = 31), у которых ранее проводилась ПХТ, и в настоящее время они были направлены на повторный курс химиотерапии в связи с отсутствием признаков кардиотоксичности по данным Эхо-КГ, а именно снижения ФВ ЛЖ более 10% от исходного значения или снижения ФВ ЛЖ ниже 50%. Сравнительная характеристика обследуемых групп представлена в табл. 1.

Всем пациентам на базе основного учреждения наблюдения были проведены Эхо-КГ и оценка концентрации уровня NT-proBNP. В ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ до начала ПХТ и через 4 курса была проведена оценка общеклинического

Таблица 1. Сравнительная характеристика обследуемых групп

Параметры	Группа ПХТ 1 (n = 35)	Группа ПХТ 2 (n = 31)	p
Возраст, лет	42 ± 16	37 ± 14	0,18*
Женщины	17 (48,6%)	20 (64,5%)	0,29**
Ожирение	9 (25,7%)	7 (22,6%)	0,99
Курение	6 (17,1%)	6 (19,4%)	0,93
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ	5 (14,3%)	8 (25,8%)	0,39
Артериальная гипертензия	8 (22,9%)	2 (6,5%)	0,13
Ишемическая болезнь сердца	2 (5,7%)	1 (3,2%)	0,91
Фибрилляция предсердий	2 (5,7%)	0 (0%)	0,53
ЧКВ в анамнезе	2 (5,7%)	0 (0%)	0,53
Сахарный диабет	1 (2,9%)	0 (0%)	0,95

Примечание: * t-тест, ** тест χ^2



состояния и выполнена перфузионная ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ, с КТ-коррекцией поглощения излучения (АС) и синхронизацией с ЭКГ, по протоколу покой+нагрузка. У пациентов без соматических ограничений проводилась проба с физической нагрузкой на велоэргометре. У пациентов, имеющих патологию опорно-двигательного аппарата (выраженное ограничение двигательной функции из-за основного заболевания), была выполнена фармакологическая проба с натрием АТФ. По результатам исследования на 1 точке оценивались различия перфузии и сократимости миокарда ЛЖ у пациентов в группах первичной (ПХТ 1) и повторной (ПХТ 2) химиотерапии. По результатам исследования на 2 точке среди включенных пациентов выявлялась подгруппа пациентов с признаками кардиотоксичности, у которых нарушения перфузии и сократимости миокарда ЛЖ сопоставлялись с данными пациентов без проявлений кардиотоксичности.

Перфузионная ОЭКТ миокарда проводилась на двухдетекторной ротационной гамма-камере Philips BrightView XCT с LEHR-коллиматорами и КТ-подсистемой. Реконструкция и обработка проекций выполнялась в программном пакете Cedar-Sinai AutoSPECT и QPS/QGS, с итеративным алгоритмом Astonish. Распределение РФП в миокарде в покое и после стресс-теста анализировалась в виде томосцинтиграмм и полярных карт, оценивались разностные изображения (преходящая ишемия). Оценка дефектов перфузии выполнялась с использованием стандартного 17-сегментного картирования, с оценкой стандартных интегральных показателей тяжести поражения миокарда параметров: SSS (Summed Stress Score), SRS (Summed Rest Score), SDS (Summed Difference Score). Эти показатели являются суммой баллов относительных нарушений перфузии (от 0 (норма) до 4 (трансмуральный дефект перфузии) в соответствии с «базой нормы») в каждом из 17 стандартных сегментов. SSS является суммирующим показателем стабильных и проходящих нарушений, SDS – комплексный показатель стресс-индуцированной ишемии. Для SSS и SDS определены референсные значения: SSS 0–3 – нормальные значения, 4–8 – начальное ухудшение, 9–13 – умеренное ухудшение, > 13 – выраженное ухудшение; SDS 0–1 – нет ишемии, 2–4 – начальная ишемия, 5–8 – умеренная ишемия, > 8 – выраженная ишемия [4].

Кроме стандартных параметров нарушения перфузии миокарда оценивались количественные параметры неравномерности перфузии миокарда – индекс тяжести нарушений (σ_t) и индекс неравномерности перфузии (σ_n). Данные параметры представляют собой среднеквадратичные отклонения значений относительной перфузии в сегментах по отношению к их математическому ожиданию (для σ_t оно равно 100%, для σ_n – среднему арифметическому от % перфузии во всех сегментах) (патент РФ № 2601098) [5]. Эти параметры ранее

продемонстрировали свою значимость при оценке диффузных нарушений перфузии миокарда вследствие гиперхолестеринемии и дистального коронарного атеросклероза, поэтому в настоящей работе они были использованы для оценки визуально схожих нарушений перфузии вследствие токсических эффектов химиотерапии.

При проведении ОЭКТ с ЭКГ-синхронизацией (С-ОЭКТ) анализировались следующие параметры функционального состояния миокарда ЛЖ: ФВ, КДО и КСО ЛЖ, PER (пиковая объемная скорость изгнания крови из желудочков), PFR (пиковая объемная скорость наполнения желудочков), MFR/3 (средняя скорость наполнения ЛЖ за первую треть диастолы), TTPF (время достижения максимальной скорости наполнения, мс).

Статистический анализ выполнен с использованием программных пакетов MedCalc 15,8; Microsoft Excel 2016. Количественные данные в группах представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), порядковые (баллы) – в виде медианы и квартилей ($Me [Q_1-Q_3]$). Аналитическую статистику для количественных значений с нормальным распределением выполняли с использованием t-критерия Стьюдента, для порядковых данных – с использованием теста Манна–Уитни. Категориальные данные в группах представлены долями категорий (%), при их сравнении использовался критерий χ^2 . При многофакторном анализе использовали метод логистической регрессии. Пороговое значение кумулятивной дозы доксорубина, определение чувствительности и специфичности получены при построении кривых операционных характеристик. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

На 1 точке в группе ПХТ 1 ВЭМ была выполнена у всех пациентов (100%), в группе ПХТ 2 – у 28 больных (90,3%). У 3 человек (9,7%) из группы ПХТ 2, в связи с невозможностью проведения нагрузочной пробы, проводилась фармакологическая проба с натрия АТФ. У 29 человек (82,9%) в группе ПХТ 1 и у 26 (83,9%) в группе ПХТ 2 был отрицательный результат пробы, у 6 пациентов (17,1%) без лечения и у 5 больных (16,1%) с предшествующей ПХТ проба не была доведена до диагностических критериев. В 100% случаев появление одышки являлось критерием прекращения пробы. В группе ПХТ 1 мощность нагрузки составила $5,9 \pm 1,3$ MET, в группе ПХТ 2 – $5,7 \pm 1,8$ MET. Достоверных различий в MET между группами на 1 точке не выявлено ($p > 0,1$).

Значения параметров систолической и диастолической функции ЛЖ по данным С-ОЭКТ миокарда в группах пациентов достоверно не различались (табл. 2). Однако в группе ПХТ 2 отмечалась тенденция к снижению ФВ ЛЖ ($p = 0,09$).

Таблица 2. Параметры сократительной функции ЛЖ по данным С-ОЭКТ миокарда

Параметры	Группа ПХТ 1 (n = 35)	Группа ПХТ 2 (n = 31)	p*
ФВ, %	70 ± 9	65 ± 14	0,09
КДО, мл	73 ± 23	83 ± 31	0,14
КСО, мл	24 ± 13	32 ± 25	0,10
PER, КДО/с	3,54 ± 0,90	3,16 ± 0,99	0,11
PFR, КДО/с	3,18 ± 0,85	2,82 ± 0,90	0,10
MFR/3, КДО/с	1,78 ± 0,41	1,60 ± 0,50	0,11
TTPF, мс	168,60 ± 39,31	153,40 ± 32,69	0,09

Примечание: *t-тест. ФВ – фракция выброса, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, PER – пиковая объемная скорость изгнания крови из желудочков, PFR – пиковая объемная скорость наполнения желудочков, MFR/3 – средняя скорость наполнения ЛЖ за первую треть диастолы, TTPF – время достижения максимальной скорости наполнения.

Стандартные показатели перфузии миокарда ЛЖ в исследуемых группах также не различались. Однако при сравнении количественных показателей неравномерности перфузии (σ_t , σ_n) у пациентов с предшествующей ПХТ отмечалась

тенденция к неоднородности перфузии миокарда ЛЖ ($p=0,07$ и $p=0,08$ соответственно, табл. 3). Диффузные нарушения перфузии отмечались у 19 (61,3%) пациентов этой группы.

На момент проведения 2 точки основное забо-

Таблица 3. Параметры перфузии миокарда ЛЖ по данным С-ОЭКТ миокарда

Параметры	Группа ПХТ 1 (n = 35)	Группа ПХТ 2 (n = 31)	p
SSS	6 [4–7]	5 [4–9]	0,63*
SRS	3 [1–5]	3 [2–4]	0,79*
SDS	3 [2–4]	3 [2–5]	0,42*
σ_t	28,81 ± 3,86	30,63 ± 4,29	0,07**
σ_n	7,61 ± 1,08	8,07 ± 1,03	0,08**

Примечание: *U-тест Манна-Уитни, **t-тест, SSS – сумма баллов после стресс-теста, SRS – сумма баллов в покое, SDS – разностная сумма баллов, σ_n – индекс неравномерности перфузии, σ_t – индекс тяжести нарушений перфузии.

левание привело к летальному исходу у 2 пациентов. Таким образом, группа ПХТ 1 на второй точке составила 34 пациента, группа ПХТ 2 – 30 пациентов. Средняя кумулятивная доза доксорубина в группе ПХТ 1 составила 240 [210–270] мг/м², в группе ПХТ 2 – 600 [360–821] мг/м².

На 2 точке нагрузочная проба в группе ПХТ 1 была выполнена у 32 человек (94,1%), в группе ПХТ 2 – у 27 (90,0%), у остальных была выполнена фармакологическая проба. Отрицательный результат пробы в группе ПХТ 1 был получен у 33 больных (97,1%), в группе ПХТ 2 – у 28 (93,3%), у остальных проба не была доведена до диагностических критериев. В группе ПХТ 1 средняя мощность нагрузки составила 6,0 ± 1,0 MET, в группе ПХТ 2 – 5,0 ± 1,0 MET. При анализе значений MET достоверных различий между точками в группе ПХТ 1 не выявлено, однако в группе ПХТ 2

имелась тенденция к уменьшению MET ($p=0,06$), что обусловлено более низкой толерантностью к физической нагрузке у данных пациентов. Динамика изменений значений в обеих группах была незначимой (Δ группы ПХТ 1 – 0,2 ± 0,9 против Δ группы ПХТ 2 – -0,3 ± 1,3, $p\Delta=0,72$).

При анализе результатов С-ОЭКТ миокарда параметры систолической и диастолической функций ЛЖ параллельно и достоверно ухудшались в обеих группах (табл. 4).

По результатам двух точек достоверной динамики в стандартных параметрах перфузии миокарда ЛЖ в обеих группах не наблюдалось (табл. 5). Однако количественные параметры неравномерности перфузии миокарда ЛЖ достоверно ухудшались в обеих группах. Более выраженное ухудшение параметра неравномерности перфузии миокарда наблюдалось в группе ПХТ 1 (0,72 ± 1,20 против



Таблица 4. Сравнение параметров сократительной функции миокарда ЛЖ по данным С-ОЭКТ в исследуемых группах между 1 и 2 точками

Параметры	Группа ПХТ 1		p*	Группа ПХТ 2		p*
	1 точка (n = 35)	2 точка (n = 34)		1 точка (n = 31)	2 точка (n = 30)	
ФВ, %	70 ± 9	63 ± 10	<0,01	65 ± 14	58 ± 11	0,03
КДО, мл	73 ± 23	85 ± 24	0,04	83 ± 31	99 ± 29	0,04
КСО, мл	24 ± 13	32 ± 18	0,04	32 ± 25	44 ± 21	0,05
PER, КДО/с	3,54 ± 0,90	3,13 ± 0,83	0,05	3,16 ± 0,99	2,72 ± 0,72	0,05
PFR, КДО/с	3,18 ± 0,85	2,75 ± 0,93	0,05	2,82 ± 0,90	2,39 ± 0,80	0,05
MFR/3, КДО/с	1,78 ± 0,41	1,57 ± 0,42	0,04	1,60 ± 0,50	1,35 ± 0,48	0,05
ТПРФ, мс	168,60 ± 39,31	184,90 ± 25,70	0,05	153,40 ± 32,69	151,00 ± 36,80	0,79

Примечание: * t-тест, ФВ – фракция выброса, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, PER – пиковая объемная скорость изгнания крови из желудочков, PFR – пиковая объемная скорость наполнения желудочков, MFR/3 – средняя скорость наполнения ЛЖ за первую треть диастолы, ТПРФ – время достижения максимальной скорости наполнения.

Таблица 5. Сравнение параметров сократительной функции миокарда ЛЖ по данным С-ОЭКТ в исследуемых группах между 1 и 2 точками

Параметры	Группа ПХТ 1		p*	Группа ПХТ 2		p*
	1 точка (n = 35)	2 точка (n = 34)		1 точка (n = 31)	2 точка (n = 30)	
ФВ, %	70 ± 9	63 ± 10	<0,01	65 ± 14	58 ± 11	0,03
КДО, мл	73 ± 23	85 ± 24	0,04	83 ± 31	99 ± 29	0,04
КСО, мл	24 ± 13	32 ± 18	0,04	32 ± 25	44 ± 21	0,05
PER, КДО/с	3,54 ± 0,90	3,13 ± 0,83	0,05	3,16 ± 0,99	2,72 ± 0,72	0,05
PFR, КДО/с	3,18 ± 0,85	2,75 ± 0,93	0,05	2,82 ± 0,90	2,39 ± 0,80	0,05
MFR/3, КДО/с	1,78 ± 0,41	1,57 ± 0,42	0,04	1,60 ± 0,50	1,35 ± 0,48	0,05
ТПРФ, мс	168,60 ± 39,31	184,90 ± 25,70	0,05	153,40 ± 32,69	151,00 ± 36,80	0,79

Примечание: * U-тест Манна-Уитни, ** t-тест, SSS – сумма баллов после стресс-теста, SRS – сумма баллов в покое, SDS – разностная сумма баллов, σ_n – индекс неравномерности перфузии, σ_t – индекс тяжести нарушений перфузии.

0,08 ± 1,20, p = 0,04). Достоверной динамики изменений остальных параметров в группах не регистрировалось.

По данным ROC-анализа кумулятивная доза доксорубицина > 300 мг/м² ассоциировалась с наличием у пациентов кардиотоксичности по данным С-ОЭКТ миокарда ЛЖ с чувствительностью 90,0% и специфичностью 62,5%. Площадь под кривой составила 0,77, 95% ДИ 0,62–0,92, p < 0,01. При многофакторном регрессионном анализе

кумулятивная доза доксорубицина, женский пол, наличие отягощенного семейного анамнеза были связаны с кардиотоксичностью для всей выборки пациентов (p < 0,05, табл. 6).

Обсуждение

Кардиотоксичность, индуцированная противоопухолевыми препаратами, является серьезной проблемой, которая ставит под угрозу качество

Таблица 6. Факторы, ассоциированные с кардиотоксичностью

Параметр	Логистическая регрессия	
	ОШ (95% ДИ)	p
Доза доксорубицина	1,01 (1,00–1,01)	0,03
Возраст	1,0 (0,91–1,09)	0,96
Женский пол	0,01 (0,0002–0,44)	0,02
ИМТ	0,97 (0,74–1,27)	0,81
Курение	0,02 (0,0002–1,68)	0,08
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ	114,13 (2,23–5834,59)	0,02
Артериальная гипертензия	0,85 (0,02–35,78)	0,93

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

жизни и общую выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями. Это сложный и непрерывный процесс, начинающийся с повреждения клеток миокарда и сопровождающийся прогрессирующим снижением ФВ ЛЖ и развитием СН. В зависимости от диагноза и вида противоопухолевого лечения показатели кардиотоксичности могут варьировать от 0% до 48% [6]. Текущий стандарт Эхо-КГ для мониторинга сердечной функции обнаруживает признаки кардиотоксичности на поздней стадии, когда уже произошло снижение ФВ ЛЖ, исключая возможность предупреждать повреждение миокарда на субклиническом этапе [2]. Альтернативным подходом для диагностики ранней кардиотоксичности является определение концентрации сердечных биомаркеров, таких, как тропонины и натрийуретические пептиды. Однако необходима стандартизация в оценке кардиотоксичности с использованием биомаркеров и создание панели биомаркеров для разработки инновационного способа обнаружения сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных противоопухолевой терапией.

Таким образом, одной из ключевых задач является наиболее ранняя диагностика кардиотоксичности, и в этом плане радионуклидные методы исследования, имеющие высокую чувствительность и широкие возможности анализа функциональных, перфузионных и метаболических процессов, могут иметь решающее значение.

В данной работе основная цель была отведена изучению влияния ПХТ на сократительную функцию и перфузию миокарда у пациентов с онкологическими заболеваниями при помощи С-ОЭКТ миокарда. Выбор С-ОЭКТ в качестве метода оценки перфузии миокарда обусловлен механизмом развития кардиотоксичности. В настоящее время известно более десяти типов гибели клеток, наиболее распространенными формами при кардиотоксичности, вызванной противоопухолевыми

препаратами, являются апоптоз, некроз и аутофагия [7]. Недавно открытые формы гибели клеток, такие как некроптоз, пироптоз и ферроптоз, также участвуют в вызванной лекарственными средствами кардиотоксичности. Однако вне зависимости от механизма, процесс повреждения завершается разрушением митохондрий и гибелью кардиомиоцитов. Учитывая, что радиофармпрепарат ^{99m}Tc -МИБИ, используемый при С-ОЭКТ миокарда, накапливается в основном в митохондриях клетки, отражая перфузию и жизнеспособность кардиомиоцитов, данный метод способен выявлять ранние повреждения миокарда еще на этапе обратимых нарушений. Кроме этого, методика С-ОЭКТ миокарда позволяет количественно оценивать систолическую и диастолическую функции ЛЖ, ФВ ЛЖ и объемные параметры полости ЛЖ.

Согласно литературным данным риск кардиотоксичности у пациентов возрастает с увеличением кумулятивной дозы доксорубицина. Так, при дозе 400 мг/м² частота возникновения дисфункции ЛЖ составляет 3–5%, при дозе 550 мг/м² – 7–26%, а при дозе 700 мг/м² – увеличивается до 18–48% [6]. По этой причине пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы в зависимости от наличия в анамнезе предшествующей ПХТ. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, отягощенному семейному анамнезу, а также перечню ССЗ и сопутствующей патологии. Группа ПХТ 2 отличалась лишь исходным наличием кумулятивной дозы доксорубицина (465 [300–731] мг/м²), в связи с более длительным онкологическим анамнезом. Поскольку задачей исследования была оценка независимого влияния химиотерапии на состояние миокарда, группу ПХТ 2 составили пациенты, у которых на момент включения не имелось нарушений систолической функции по данным Эхо-КГ и С-ОЭКТ миокарда.

По данным перфузионной ОЭКТ группы достоверно не различались по стандартным параметрам

перфузии миокарда, то есть у пациентов не было выявлено очаговых нарушений перфузии. Однако значения новых количественных параметров неравномерности перфузии (σ_t и σ_n) у пациентов с предшествующей ПХТ выходили за рамки нормы у 19 из 31 пациента (61,3%), в результате была получена статистическая тенденция к неоднородности перфузии миокарда ЛЖ (σ_t $p=0,07$ и σ_n $p=0,08$ соответственно). Вероятнее всего, неоднородность перфузии миокарда у данной группы пациентов была обусловлена возникшей митохондриальной дисфункцией на фоне терапии доксорубицином. Все вышесказанное позволяет сделать вывод, что пациенты, ранее получавшие антрациклины, уже имели признаки повреждения миокарда на клеточном уровне, которые потенциально могли стать необратимой причиной развития СН.

По результатам С-ОЭКТ миокарда на фоне 4 курсов ПХТ в обеих группах достоверно снижалась систолическая функция ЛЖ. Также в обеих группах развивалась диастолическая дисфункция ЛЖ. Было выявлено достоверное снижение пиковой объемной скорости наполнения желудочков и средней скорости наполнения ЛЖ за первую треть диастолы. Снижение PFR и MFR/3 в группе ПХТ 1 привело к достоверному удлинению TTPF. Однако в группе ПХТ 2 значимого удлинения TTPF не регистрировалось, что, вероятнее всего, связано с компенсаторным увеличением ЧСС на фоне снижения ФВ ЛЖ. Следует отметить, что изменения функциональных параметров по данным С-ОЭКТ были более наглядными, чем по данным Эхо-КГ. Это представляется закономерным с учетом более высокой воспроизводимости и оператор-независимости метода С-ОЭКТ, позволяющего оценить изменение ФВ ЛЖ с точностью до 1 ед. %.

Нами также проводилась оценка динамики изменений перфузии миокарда ЛЖ на фоне 4 курсов ПХТ. В обеих группах достоверной динамики в оценке стандартных параметров перфузии миокарда ЛЖ по-прежнему не наблюдалось, однако было выявлено достоверное ухудшение количественных параметров неравномерности перфузии. При визуальном анализе это проявлялось более выраженной диффузной неравномерностью перфузии ЛЖ, что в совокупности с более точной оценкой динамики ФВ интерпретировалось как более ранние доказательства кардиотоксичности, которые предоставлялись с заключением лечащему врачу-онкологу.

Следует также упомянуть, что в настоящее время С-ОЭКТ миокарда по протоколу покой+нагрузка в основном используется для диагностики ИБС, поэтому помимо оценки кардиотоксичности нами проводилось выявление преходящей ишемии миокарда на фоне проведения нагрузочной пробы. Исходно у 3 пациентов, включенных в исследование, в анамнезе имелась ИБС, из них у 2 было проведено эндоваскулярное лечение. По результатам С-ОЭКТ миокарда по протоколу покой+нагрузка преходящей ишемии миокарда у данных пациентов выявлено не было. Однако у одного пациента, ранее не имеющего диагноза ИБС, на второй точке была выявлена достоверная преходящая ишемия миокарда, потребовавшая выполнения чрескожного вмешательства на коронарных артериях.

Заключение

Проведенное нами исследование позволяет сделать заключение о высокой информативности метода перфузионной ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ в оценке ранних нарушений клеточной перфузии и сократительной функции миокарда ЛЖ у онкологических пациентов. Это связано с тем, что данный РФП оказывается индикатором реализации механизма токсического действия противоопухолевых препаратов на митохондрии кардиомиоцитов. Важным преимуществом С-ОЭКТ миокарда ЛЖ является одновременное сопоставление сократимости и перфузии миокарда ЛЖ с высокой воспроизводимостью при динамическом наблюдении. Полученные нами данные о возможности визуализации начальных изменений миокарда на фоне ПХТ поднимают вопрос о возможности ранней инициации кардиопротективной тактики у тех пациентов, у которых при сохранной ФВ ЛЖ выявляются диффузные нарушения перфузии миокарда. Дальнейшие исследования необходимы для обоснования включения данного радионуклидного метода в алгоритм обследования пациентов, находящихся на полихимиотерапии. Это позволит не только защитить пациентов от сердечно-сосудистых осложнений ПХТ, но и даст возможность более обоснованно продолжать лечение наиболее эффективными противоопухолевыми препаратами.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Kalyanaraman B. Teaching the basics of the mechanism of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Have we been barking up the wrong tree? *Redox Biol.* 2020. 29: 101394.
2. Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020. 7: 26.
3. 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.
4. Hachamovitch R., Hayes S.W., Friedman J.D., Coben I., Berman D.S. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD. *J Am Coll Cardiol.* 2004. 43(2): 200-208.
5. Ansheles A.A., Sergienko I.V., Sergienko V.B. A method for quantitative assessment of initial disturbances and heterogeneity of myocardial perfusion according to the data of single-photon emission computed tomography. Patent for invention RUS 2601098. 2015. Russian (Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.В. Способ количественной оценки начальных нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии. Патент на изобретение RUS 2601098. 2015.)
6. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohy D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M.. 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): 2768-2801.
7. Galluzzi L., Vitale I., Melino G., Kroemer G. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018. 25(3): 486-541.