

ПРУС ЮЛИЯ АНДРЕЕВНА

**ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РАКОМ  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАКОМ ЛЕГКОГО ИЛИ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗОМ  
НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ И ПЕРФУЗИЮ МИОКАРДА ЛЕВОГО  
ЖЕЛУДОЧКА**

14.01.05 – Кардиология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России)

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук  
Доктор медицинских наук

**Сергиенко Игорь Владимирович**  
**Аншелес Алексей Аркадьевич**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заместитель декана факультета  
усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М. Ф. Владимирского

**Хадзегова Алла Блаловна**

Доктор медицинских наук, заведующий  
отделением радиоизотопной диагностики  
ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗ г. Москвы,  
профессор кафедры радиологии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

**Каралкин Анатолий Васильевич**

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Защита диссертации состоится «    » \_\_\_\_\_ года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А) и на сайте <https://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Ускач Татьяна Марковна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В последнее десятилетие произошел сдвиг парадигмы в лечении онкологических заболеваний, выживаемость пациентов продолжает расти. Однако сегодняшние онкологические больные могут завтра стать пациентами кардиологического профиля [Kalyanaraman et al., 2020]. Это происходит вследствие того, что противоопухолевые препараты, а также лучевая терапия (ЛТ) 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. Разработанные в настоящее время стандарты для оценки признаков кардиотоксичности имеют ряд ограничений, в них отсутствуют возможности выявления признаков повреждения миокарда на субклиническом уровне [Cardinale et al., 2020]. Основным способом рутинной оценки кардиотоксичности остается измерение уровня N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и оценка изменения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) методом эхокардиографии (Эхо-КГ).

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 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 –  $^{99m}\text{Tc}$ -метокси-изобутил-изонитрил (МИБИ) – накапливается в кардиомиоцитах в соответствии с мембранным потенциалом, и около 90% его миокардиальной 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, находящихся на ЛТ или получающих полихимиотерапию (ПХТ), невелико.

Известно, что на фоне ПХТ возникают диффузные (неочаговые) нарушения перфузии миокарда ЛЖ и увеличивается скорость вымывания  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ из кардиомиоцитов, что расценивается как признак обратимого повреждения миокарда [Matsuo et al., 2013]. 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.

С целью предупреждения кардиотоксичности, а также для лечения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне или после проведения противоопухолевой терапии или ЛТ, используются различные группы уже зарекомендовавших себя препаратов, а также продолжают разрабатываться новые. Известны результаты исследований, касающихся роли ряда препаратов в поддержании сократительной функции ЛЖ, оцененной при помощи Эхо-КГ. Тем не менее интерес вызывает влияние кардиопротективной тактики на более тонкие процессы, в частности на клеточную перфузию миокарда ЛЖ, оцененную при помощи ОЭКТ миокарда. Поэтому исследование влияния ПХТ и ЛТ на клеточную перфузию миокарда левого желудочка у больных с онкологическими заболеваниями по данным ОЭКТ, относящееся к перспективной области визуализации в кардиоонкологии, представляется весьма актуальным.

**Цель исследования:** изучить влияние химиотерапии и лучевой терапии на перфузию и сократительную функцию миокарда левого желудочка у больных с онкологическими заболеваниями по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

**Задачи исследования:**

1. Сравнить показатели перфузии миокарда ЛЖ, оцененной методом перфузионной ОЭКТ, сократительной функции ЛЖ, оцененной методами С-ОЭКТ и Эхо-КГ, а также уровни NT-proBNP у пациентов с предшествующей полихимиотерапией в анамнезе и у пациентов без лечения противоопухолевыми препаратами.

2. Оценить динамику показателей сократительной функции левого желудочка методами перфузионной С-ОЭКТ миокарда, Эхо-КГ, а также уровней NT-proBNP на фоне полихимиотерапии.

3. Оценить изменения клеточной перфузии миокарда левого желудочка по данным ОЭКТ на фоне проведения полихимиотерапии.

4. Оценить динамику показателей перфузии ЛЖ, оцененной методом перфузионной ОЭКТ, сократительной функции ЛЖ, оцененной методами С-ОЭКТ и Эхо-КГ, а также уровней NT-proBNP у пациентов, направленных на лучевую терапию.

5. Изучить влияние кардиопротективной тактики, включающей изменение схемы полихимиотерапии и назначение  $\beta$ -блокаторов и ингибиторов АПФ, на динамику изменений перфузии и сократительной функции миокарда ЛЖ, а также на уровни NT-proBNP у пациентов с признаками кардиотоксичности.

**Научная новизна.** В результате проведенного исследования впервые изучено влияние химиотерапии (ХТ) и ЛТ на перфузию миокарда ЛЖ при помощи анализа количественных параметров неравномерности перфузии миокарда ЛЖ по данным метода перфузионной однофотонной эмиссионной томографии. Кроме этого, изучена роль применения кардиопротективной тактики на клеточную перфузию и сократительную функцию миокарда ЛЖ.

**Теоретическая и практическая значимость.** Результат настоящей работы демонстрирует необходимость включения метода перфузионной ЭКГ-синхронизированной ОЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в рекомендации по обследованию пациентов, проходящих ПХТ и/или ЛТ с целью более раннего выявления признаков повреждения миокарда. Внедрение данного метода в алгоритм оценки кардиотоксичности позволяет провести своевременную коррекцию лечения данных пациентов и предотвращает прогрессирование сердечной недостаточности.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Ранее проведенное противоопухолевое лечение у онкологических пациентов способствует неравномерности перфузии миокарда ЛЖ.
2. На фоне проведения ПХТ нарушается перфузия миокарда и снижается сократительная функция миокарда ЛЖ.

3. Кардиопротективная тактика препятствует нарушению перфузии и снижению сократительной функции миокарда ЛЖ у онкологических пациентов, находящихся на ПХТ.

4. Лучевая терапия в краткосрочном периоде наблюдения не сопровождается нарушениями перфузии и сократительной функции миокарда ЛЖ.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов определяется достаточным количеством исследуемого материала, проведением тщательного анализа и статистической обработки полученных результатов. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненных исследований. Материалы диссертации были доложены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 11 февраля 2021 года, протокол №3.

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 6 печатных работ: 3 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ, и 3 тезиса в зарубежных изданиях. Материалы работы представлены на: Всероссийской научно-практической конференции и 58-ой сессии Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Минздрава России «Новые вызовы и новые решения в кардиологии» (Москва, 2018); Заседании Московского Регионального отделения РОПР (Москва, 2019); Всероссийской научно-практической конференции и 59-ой сессии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России «Современная кардиология: базовые принципы и прогресс» (Москва, 2019); Итоговой конференции МРО «Лучевая диагностика в онкологии» (Москва, 2019); 87-м конгрессе Европейского общества атеросклероза (Маастрихт, 2019).

**Личный вклад автора.** Набор пациентов, проведение и обработка ОЭКТ-исследований, назначение кардиопротективной тактики выполнены лично автором. Весь материал, представленный в диссертации, обработан и проанализирован лично автором.

**Внедрение результатов в практику.** Основные положения выполненного исследования внедрены в научную и практическую работу отдела проблем

атеросклероза и отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных результатам собственных исследований и их обсуждению, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Диссертация содержит 25 таблиц и 20 рисунков. Список литературы включает 272 публикации отечественных и зарубежных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материал и методы исследования**

В исследование включено 78 пациентов старше 18 лет, находящихся под наблюдением в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" МЗ РФ или МНИОИ им. П.А. Герцена ФГБУ "НМИЦ радиологии" МЗ РФ, у которых были диагностированы онкологические заболевания различной локализации и различных клинических стадий, требующие проведения ПХТ или ЛТ. Работа выполнена на базе отдела проблем 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 (протокол №230 от 30 октября 2017 года). Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст старше 18 лет, наличие онкологического заболевания, по поводу которого планируется проведение ПХТ или ЛТ, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

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 пациентов в различных комбинациях использовались следующие схемы ПХТ:

- HD AI – доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> + ифосфамид 2000 мг/м<sup>2</sup> 1-5 день + уромитексан 2000 мг/м<sup>2</sup> 1-3 день
- AI – доксорубицин 20 мг/м<sup>2</sup> 1-3 день + ифосфамид 2500 мг/м<sup>2</sup> 1-3 день
- AP – доксорубицин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в 96-часовая инфузия + цисплатин 120 мг/м<sup>2</sup> в 1 день + филграстим 5 мкг/кг 5-15 дни
- VAI – винкристин 2 мг + доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> 1 день + ифосфамид 2 мг/м<sup>2</sup> 1-5 день
- ADIC – дакарбазин 225 мг/м<sup>2</sup> 1-4 день + доксорубицин 22,5 мг/м<sup>2</sup> 1-4 день + филграстим 300 мкг 5-14 день
- BEACOPP-14 – циклофосфамид 650 мг/м<sup>2</sup> в 1 день + доксорубицин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1 день + этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> 1-3 день + дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> в 1 день + преднизолон 80 мг/м<sup>2</sup> 1-7 день + винкристин 1,6 мг в 8 день + блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в 8 день + филграстим 300 мкг

Таким образом, пациенты, направленные на ПХТ (n=66), в зависимости от наличия в анамнезе предшествующей ПХТ были разделены на 2 группы. Так, больные без терапии противоопухолевыми препаратами (n=35) были объединены в группу ПХТ 1, а пациенты, ранее получающие ПХТ (n=31), – в группу ПХТ 2. Кроме этого, отдельно проанализирована группа пациентов, направленная на ЛТ (n=12).

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 ЛТ, через 4 и 8 курсов в случае ПХТ и через 1 курс и 4 месяца наблюдения в случае ЛТ была проведена оценка общеклинического состояния и выполнена перфузионная ОЭКТ миокарда с <sup>99m</sup>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 аденозинтрифосфатом. 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 пациентов, направленных на ПХТ выявлялась подгруппа пациентов с признаками кардиотоксичности, у которых нарушения перфузии и сократимости миокарда ЛЖ сопоставлялись с данными пациентов без проявлений кардиотоксичности. У пациентов, которые соответствовали критериям кардиотоксичности, была использована кардиопротективная тактика, включавшая изменение схемы ПХТ (в том числе исключение препаратов антрациклинового ряда), и назначение препаратов из группы  $\beta$ -блокаторов и/или ингибиторов АПФ. Больным без признаков кардиотоксичности была продолжена ранее запланированная ПХТ.

По данным 3 точки в ранее обозначенной группе оценивалась эффективность кардиопротективной тактики в группе пациентов с признаками кардиотоксичности и проводилась оценка кардиотоксичности в группе с сохранной ФВ ЛЖ.

В группе пациентов, направленных на ЛТ, на 2 и 3 точках оценивались признаки кардиотоксичности. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

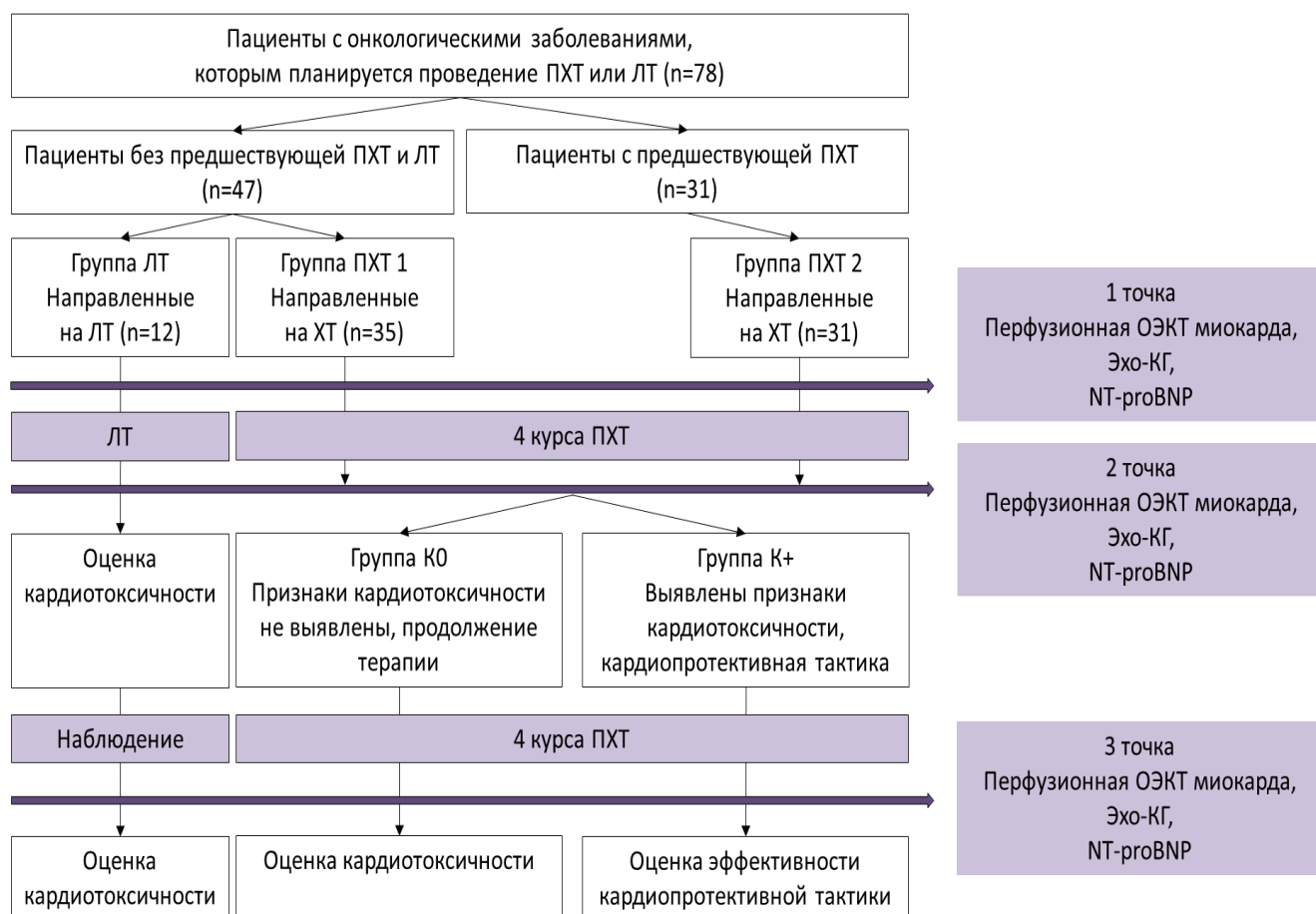


Рисунок 1. Дизайн исследования.

**Общеклинические методы исследования:** сбор анамнеза, жалоб, оценка факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и кардиотоксичности, физикальный осмотр, включая измерение роста и массы тела. На основании представленной документации проводился подсчет кумулятивной дозы доксорубицина и суммарной очаговой дозы облучения.

**Лабораторные методы исследования:** определение уровня NT-proBNP на электрохемилюминисцентном анализаторе COBAS E 411 (ROSHI HITACHI, Германия) с использованием наборов Elecsys NT-proBNP II. Повышенной концентрацией, согласно рекомендациям ESC, считался уровень NT-proBNP >125 пк/мл.

**Инструментальные методы исследования:**

1. Эхокардиография Эхо-КГ выполнялась на ультразвуковых системах экспертного класса Vivid 7 и Vivid 9 (GE Medical Systems, США). Нормальными значениями считались показатели ФВ ЛЖ выше 52% у мужчин и 54% у женщин.
2. Перфузионная ЭКГ-синхронизированная ОЭКТ миокарда с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ с КТ-коррекцией поглощения излучения по протоколу покой/нагрузка 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 ухудшения, 9-13 – умеренное ухудшение, >13 – выраженное ухудшение; SDS 0-1 – нет ишемии, 2-4 – начальная ишемия, 5-8 – умеренная ишемия, >8 – выраженная ишемия [Nachamovitch et al., 2004].

Поскольку получаемые автоматически значения SRS, SSS и SDS различаются при использовании наборов данных с КТ-коррекцией и без нее, ранее нами было обосновано использование средних арифметических из двух значений [Аншелес и соавт., 2020].

Кроме стандартных параметров нарушения перфузии миокарда оценивались количественные параметры неравномерности перфузии миокарда – индекс тяжести нарушений ( $\sigma_T$  или  $\sigma_{sev}$ ) и индекс неравномерности перфузии ( $\sigma_H$  или  $\sigma_{het}$ ) [Аншелес и соавт., 2016]. Данные параметры представляют собой среднеквадратичные отклонения значений относительной перфузии в сегментах по отношению к их математическому ожиданию (для  $\sigma_T$  оно равно 100%, для  $\sigma_H$  – среднему арифметическому от % перфузии во всех сегментах) (патент РФ № 2601098) [Аншелес и соавт., 2015].

Оценка систолической и диастолической функции ЛЖ включает: объемы ЛЖ в систолу и диастолу (конечно-диастолический объем (КДО) и конечно-систолический объем (КСО)), ФВ (нормой считается ФВ ЛЖ >50%); скоростные параметры кровотока в систолу (изгнание крови из ЛЖ) и диастолу (наполнение ЛЖ), измеряющиеся в КДО/с. Для оценки скорости кровотока определяют следующие показатели: PER – пиковая объемная скорость изгнания крови из желудочков, показатель, характеризующий глобальную сократимость и систолическую функцию; PFR – пиковая объемная скорость наполнения желудочков, характеризующая диастолическую функцию в целом; MFR/3 – средняя скорость наполнения ЛЖ за первую треть диастолы. Кроме того, измеряется TTRF – время достижения максимальной скорости наполнения (мс), которое косвенно характеризует эластичность миокарда, его способность к быстрому расслаблению.

**Статистическая обработка.** Статистический анализ выполнен с использованием программных пакетов MedCalc 15.8, Microsoft Excel 2016. Применялись стандартные методы аналитической статистики: t-критерия Стьюдента, Манна-Уитни, критерий  $\chi^2$ , ROC-анализ, многофакторный регрессионный анализ. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Сравнение общеклинических параметров и показателей лабораторных и инструментальных методов исследования в исследуемых группах**

#### Сравнение общеклинических параметров

На момент проведения 1 точки группы были сопоставимы по возрасту, полу и факторам риска кардиотоксичности (таблица 1). У группы пациентов с

предшествующей ПХТ на момент исследования средняя кумулятивная доза доксорубина составляла 465,0 [300,0; 731,0] мг/м<sup>2</sup>.

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  $\chi^2$ . Здесь и далее данные представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение, и  $n$  (%), или медианы [интерквартильный интервал], ПХТ – полихимиотерапия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

#### Сравнение лабораторных показателей и параметров Эхо-КГ в исследуемых группах

По результатам лабораторных методов исследования пациенты, ранее получавшие противоопухолевую терапию, имели более высокий уровень NT-proBNP, чем пациенты группы ПХТ 1 (102,9 [74,8; 166,0] против 47,1 [37,3; 64,9], соответственно,  $p < 0,01$ ). Так, в группе ПХТ 2 повышенный уровень NT-proBNP  $> 125$  пг/мл наблюдался у 11 человек (35,5%), в группе ПХТ 1 не было пациентов с повышенными значениями данного биомаркера.

По данным ЭХО-КГ, проведенной до начала ПХТ, не было достоверных различий в группах как по ФВ, так и по размерам ЛЖ.

#### Сравнение показателей перфузии и сократительной функции миокарда ЛЖ, оцененной методом С-ОЭКТ миокарда в исследуемых группах

##### *Сравнение систолической и диастолической функций ЛЖ*

Не было выявлено достоверных различий в группах в параметрах сократительной функции (систолической и диастолической) ЛЖ и по результатам С-ОЭКТ миокарда. Однако в группе ПХТ 2 наблюдалась тенденция к снижению ФВ ЛЖ ( $p = 0,09$ ).

##### *Сравнение параметров перфузии миокарда ЛЖ*

Стандартные показатели перфузии миокарда ЛЖ в исследуемых группах также не различались. Однако при сравнении количественных показателей неравномерности перфузии ( $\sigma_t$ ,  $\sigma_n$ ) у пациентов с предшествующей ПХТ отмечалась тенденция к неоднородности перфузии миокарда ЛЖ ( $p=0,07$  и  $p=0,08$  соответственно). Диффузные нарушения перфузии отмечались у 19 (61,3%) пациентов этой группы.

### Динамика исследуемых параметров у пациентов после 4 курсов ПХТ

На момент проведения 2 точки основное заболевание привело к летальному исходу у 2 пациентов. Так, группа ПХТ 1 на второй точке составила 34 пациента, группа ПХТ 2 – 30 пациентов. Средняя кумулятивная доза доксорубицина в группе ПХТ 1 составила 240,0 [210,0; 270,0] мг/м<sup>2</sup>, в группе ПХТ 2 – 600,0 [360,0; 821,0] мг/м<sup>2</sup>.

### Динамика лабораторных показателей и параметров Эхо-КГ у пациентов после 4 курсов ПХТ

При сопоставлении лабораторных показателей между двумя точками отмечалось достоверное повышение уровня NT-proBNP как в группе ПХТ 1 (с 47,1 [37,3; 64,9] до 75,2 [58,2; 92,3],  $p<0,01$ ), так и в группе ПХТ 2 (с 102,9 [74,8; 166,0] до 137,7 [103,0; 281,1],  $p<0,05$  соответственно, рисунок 2). В группе ПХТ 1 отмечалась тенденция к более значимому повышению данного сердечного биомаркера ( $p\Delta=0,06$ ). Повышение концентрации NT-proBNP выше референсных значений регистрировалось у 2 пациентов (5,9%) в группе ПХТ 1 и у 16 (53,3%) – в группе ПХТ 2.

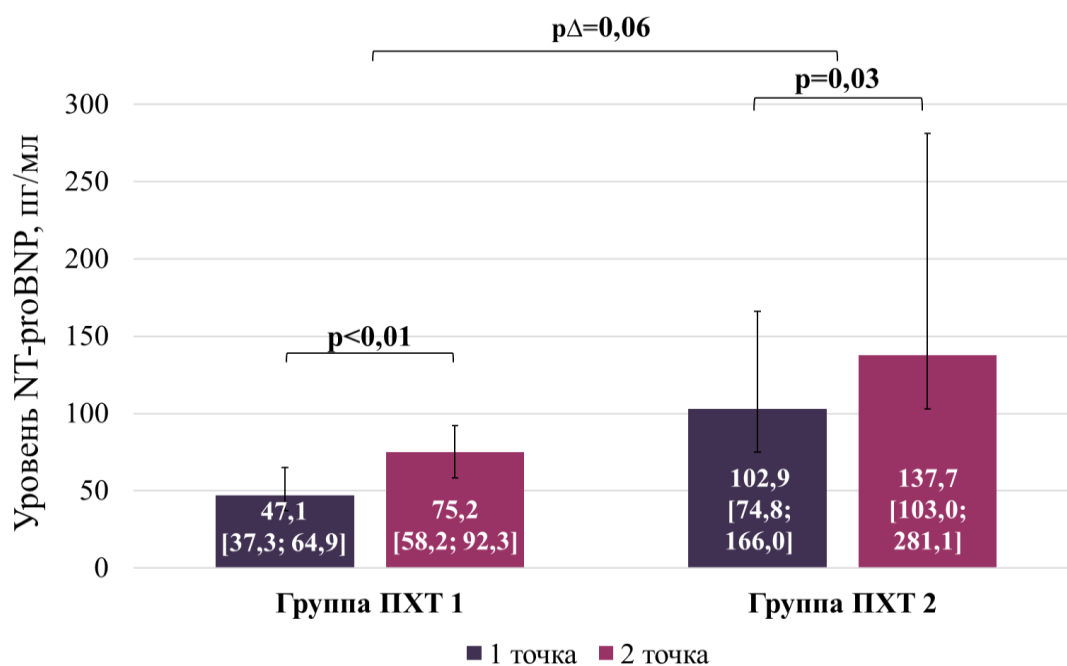


Рисунок 2. Уровень NT-proBNP в исследуемых группах по результатам 1 и 2 точек.

Исходно пациенты обследуемых групп не различались по показателям Эхо-КГ. При анализе исследуемых параметров через 4 курса ПХТ в группе ПХТ 1 достоверной динамики показателей не наблюдалось. Однако у пациентов с предшествующей ранее ПХТ отмечалось достоверное снижение ФВ ЛЖ ( $p=0,04$ ) и расширение полости ЛЖ (КДР  $4,8\pm0,6$  и  $5,2\pm0,6$ ,  $p=0,01$ , КСР  $3,1\pm0,6$  и  $3,4\pm0,5$ ,  $p=0,04$ , рисунок 3). В группе ПХТ 2 отмечалась более значимая динамика изменений КДР по сравнению с группой ПХТ 1 ( $0,2\pm0,2$  против  $0,1\pm0,1$ ,  $p\Delta=0,01$ ), но достоверной динамики изменений других параметров выявлено не было.

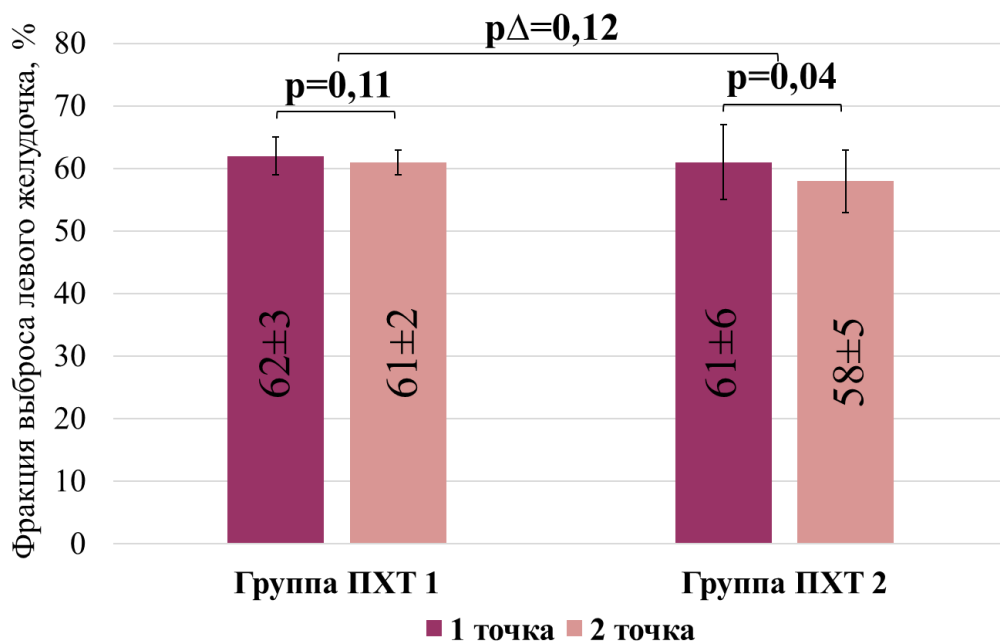


Рисунок 3. Динамика ФВ ЛЖ по данным Эхо-КГ по результатам 1 и 2 точек.

Динамика параметров перфузии и сократительной функции миокарда ЛЖ по результатам С-ОЭКТ миокарда в исследуемых группах после 4 курсов ПХТ.

#### *Динамика параметров сократительной функции ЛЖ*

При анализе результатов С-ОЭКТ миокарда параметры систолической и диастолической функций ЛЖ достоверно параллельно ухудшались в обеих группах (таблица 2). ФВ ЛЖ достоверно снижалась и в группе ПХТ 1, и в группе ПХТ 2 ( $70\pm9$  и  $63\pm10$ ,  $p<0,01$ ,  $65\pm14$  и  $58\pm11$ ,  $p=0,03$ , соответственно) за счет снижения PER (с  $3,54\pm0,90$  до  $3,13\pm0,83$  в группе ПХТ 1,  $p=0,05$ , и с  $3,16\pm0,99$  до  $2,72\pm0,72$  в группе ПХТ 2,  $p=0,05$ ) и расширения полости ЛЖ (КДО увеличился с  $73\pm23$  до  $85\pm24$ ,  $p=0,04$  и с  $83\pm31$  до  $99\pm29$ ,  $p=0,04$ , КСО увеличился с  $24\pm13$  до  $32\pm18$ ,  $p=0,04$ , а также с  $32\pm25$  до  $44\pm21$ ,  $p=0,05$ , в соответствующих группах).

В обеих группах маркеры диастолической дисфункции достоверно снижались, так, PFR снизился с  $3,18 \pm 0,85$  до  $2,75 \pm 0,93$  в группе ПХТ 1,  $p=0,05$  и с  $2,82 \pm 0,90$  до  $2,39 \pm 0,80$  в группе ПХТ 2,  $p=0,05$ , MFR/3 снизился с  $1,78 \pm 0,41$  до  $1,57 \pm 0,42$ ,  $p=0,04$  и с  $1,60 \pm 0,50$  до  $1,35 \pm 0,48$ ,  $p=0,05$ , в соответствующих группах, кроме этого было выявлено удлинение ТТРФ в группе ПХТ 1 с  $168,60 \pm 39,31$  до  $184,90 \pm 25,70$ ,  $p=0,05$ . Однако значимого удлинения ТТРФ в группе ПХТ 2 не регистрировалось. При анализе динамики изменений исследуемых параметров было выявлено более выраженное снижение ФВ ЛЖ в группе ПХТ 1 ( $p \Delta < 0,01$ ). Достоверных различий между динамикой изменений других параметров не наблюдалось.

Таблица 2. 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	<b>&lt;0,01</b>	65±14	58±11	<b>0,03</b>
КДО, мл	73±23	85±24	<b>0,04</b>	83±31	99±29	<b>0,04</b>
КСО, мл	24±13	32±18	<b>0,04</b>	32±25	44±21	<b>0,05</b>
PER, КДО/с	3,54±0,90	3,13±0,83	<b>0,05</b>	3,16±0,99	2,72±0,72	<b>0,05</b>
PFR, КДО/с	3,18±0,85	2,75±0,93	<b>0,05</b>	2,82±0,90	2,39±0,80	<b>0,05</b>
MFR/3, КДО/с	1,78±0,41	1,57±0,42	<b>0,04</b>	1,60±0,50	1,35±0,48	<b>0,05</b>
ТТРФ, мс	168,60±39,31	184,90±25,70	<b>0,05</b>	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, ТТРФ – время достижения максимальной скорости наполнения.

#### *Динамика параметров перфузии миокарда ЛЖ*

По результатам двух точек достоверной динамики в стандартных параметрах перфузии миокарда ЛЖ в обеих группах не наблюдалось. Однако количественные параметры неравномерности перфузии миокарда ЛЖ достоверно ухудшались в обеих группах, так  $\sigma_T$  увеличился с  $28,81 \pm 3,86$  до  $32,81 \pm 4,87$  в группе ПХТ 1,  $p < 0,01$  и с  $30,63 \pm 4,29$  до  $32,96 \pm 4,85$  в группе ПХТ 2,  $p=0,05$ , а  $\sigma_H$  – с  $7,61 \pm 1,08$  до  $8,11 \pm 0,79$ ,  $p=0,03$  и с  $8,07 \pm 1,03$  до  $8,62 \pm 1,12$ ,  $p=0,05$ , соответственно (рисунок 4). Более выраженное ухудшение параметра неравномерности перфузии миокарда наблюдалось в группе ПХТ

1 ( $0,72 \pm 1,20$  против  $0,08 \pm 1,20$ ,  $p=0,04$ ). Достоверной динамики изменений остальных параметров в группах не регистрировалось.

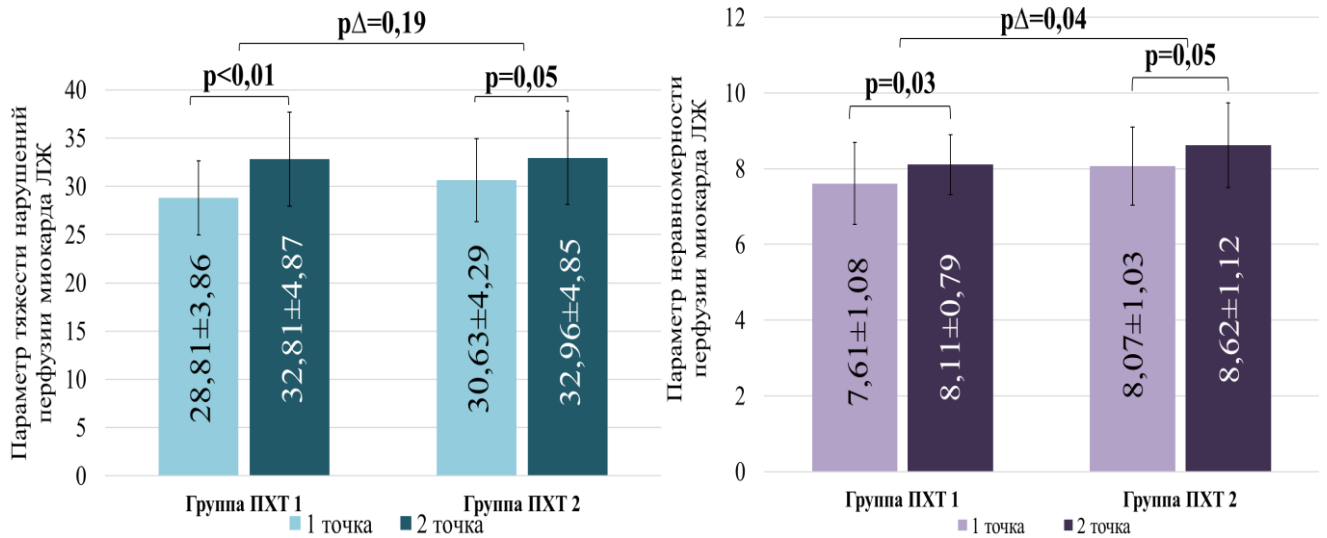


Рисунок 4. Динамика параметров тяжести нарушений перфузии ( $\sigma_T$ ) и неравномерности перфузии миокарда ( $\sigma_H$ ) ЛЖ в исследуемых группах по результатам 1 и 2 точек.

По данным ROC-анализа кумулятивная доза доксорубицина  $>300,0$  мг/м<sup>2</sup> ассоциировалась с наличием у пациентов кардиотоксичности по данным С-ОЭКТ миокарда ЛЖ с чувствительностью 90,0% и специфичностью 62,5% (рисунок 5). Площадь под кривой составила 0,77, 95% ДИ 0,62-0,92,  $p<0,01$ .



Рисунок 5. Результаты ROC-анализа порогового уровня доксорубицина для прогнозирования кардиотоксичности.



При многофакторном регрессионном анализе кумулятивная доза доксорубина, женский пол, наличие отягощенного семейного анамнеза были связаны с кардиотоксичностью для всей выборки пациентов ( $p < 0,05$ , таблица 3).

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с кардиотоксичностью.

Параметр	Логистическая регрессия	
	ОШ (95% ДИ)	p
Доза доксорубина	1,01 (1,00-1,01)	<b>0,03</b>
Возраст	1,0 (0,91-1,09)	0,96
Женский пол	0,01 (0,0002-0,44)	<b>0,02</b>
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)	<b>0,02</b>
Артериальная гипертензия	0,85 (0,02-35,78)	0,93

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

### **Оценка влияния кардиопротективной тактики на динамику исследуемых параметров у пациентов с критериями кардиотоксичности по результатам 2 и 3 точек**

После проведения 2 точки все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия признаков кардиотоксичности. Так, пациенты со сниженной ФВ ЛЖ составляли группу К+, а больные с сохранной ФВ – группу К0. Пациентам с критериями кардиотоксичности была рекомендована кардиопротективная тактика (смена схемы ПХТ, исключались препараты антрациклинового ряда, и назначение препаратов: эналаприл в начальной дозе 1,25 мг и бисопролол 2,5 мг с медленной титрацией дозы до максимально переносимой). Группа больных с сохранной ФВ ЛЖ продолжала прежнюю схему ПХТ.

На момент проведения 3 точки (после 4 курсов ПХТ) от основного заболевания погиб 1 человек, 2 пациента выбыли из исследования в связи с развитием осложнений (перелом позвонка, невозможность перемещения в связи с метастатическим поражением костей таза). Таким образом, группа пациентов с признаками кардиотоксичности составила 13 человек. 8 пациентов имели признаки кардиотоксичности как по Эхо-КГ, так и по С-ОЭКТ миокарда. У 5 больных, критерии кардиотоксичности были достигнуты только по С-ОЭКТ миокарда. 10 пациентов, включенных в группу К+ имели предшествующую ПХТ в анамнезе. Группа с сохранной ФВ ЛЖ (К0) включала 48 человек. Средняя кумулятивная доза доксорубина в группе К+ равнялась 480,0 [360,0;

840,0] мг/м<sup>2</sup>, а в группе К0 – 252,5 [240; 513,8] мг/м<sup>2</sup>. Медианная терапевтическая дозировка бисопролола после титрации доз в группе К+ составила 2,5 [2,5; 5,0] мг в сутки, эналаприла – 5,0 [5,0; 7,5] мг в сутки.

Группы достоверно различались по наличию предшествующей ранее ПХТ (р=0,03, таблица 4). Пациенты группы К+ чаще имели отягощенный семейный анамнез по ССЗ (р<0,01). Однако не было достоверных различий в возрасте пациентов в исследуемых группах.

Таблица 4. Сравнительная характеристика групп.

Параметры	Группа К0 (n=48)	Группа К+ (n=13)	Р
Возраст, лет	39±15	40±16	0,83*
Женщины	30 (62,5%)	5 (38,5%)	0,22**
Предшествующая ПХТ	18 (37,5%)	10 (76,9%)	<b>0,03**</b>
Ожирение	10 (20,8%)	5 (38,5%)	0,34**
Курение	9 (18,8%)	2 (15,4%)	0,90**
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ	5 (10,4%)	7 (53,8%)	<b>&lt;0,01**</b>
Артериальная гипертензия	7 (14,6%)	2 (15,4%)	0,71**
Ишемическая болезнь сердца	3 (6,25%)	0 (0%)	0,84**
ЧКВ в анамнезе	2 (4,2%)	0 (0%)	0,90**
Фибрилляция предсердий	1 (2,1%)	1 (7,7%)	0,90**
Сахарный диабет	1 (2,1%)	0 (0%)	0,48**

Примечание: \*t-тест, \*\*тест  $\chi^2$ , ПХТ – полихимиотерапия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

#### Динамика лабораторных показателей и параметров Эхо-КГ в исследуемых группах по результатам 2 и 3 точек

Достоверных различий уровня NT-proBNP между 2 и 3 точками, а также динамики изменения концентрации в группах не наблюдалось. Однако в группе К0 имелась тенденция к более значимому повышению уровня данного биомаркера (р $\Delta$ =0,08). Абсолютные значения концентрации NT-proBNP в группе 1 были повышены на 2 точке у 11 человек (22,9%), на 3 точке у 12 пациентов (25,0%), а в группе 2 у всех 13 обследуемых (100%) отмечалось повышение данного биомаркера после проведения терапии доксорубицином, однако после назначения кардиопротективной тактики уровень NT-proBNP оставался повышенным у 9 больных (69,2%).

Исследуемые параметры Эхо-КГ не различались в обеих группах, за исключением ФВ ЛЖ в группе К0, которая достоверно снижалась с 61±2 до 60±1

( $p=0,04$ ). В группе К0 динамика снижения параметров являлась достоверной ( $p\Delta$  ФВ, КДР, а также КСР  $<0,01$ ).

Динамика параметров перфузии и сократительной функции миокарда ЛЖ по данным С-ОЭКТ миокарда в исследуемых группах по результатам 2 и 3 точек

*Динамика параметров сократительной функции*

При анализе параметров С-ОЭКТ миокарда в группе К+ достоверных различий и динамики показателей не наблюдалось. Дальнейшее снижение ФВ ЛЖ на фоне кардиопротективной тактики было выявлено у 4 (30,8%) пациентов в среднем на  $-9\pm 2\%$  ( $p<0,01$ ). У 9 больных (69,2%) ФВ ЛЖ повысилась в среднем на  $4\pm 2\%$  ( $p<0,01$ ).

В группе К0 продолжалось снижение систолической (ФВ ЛЖ снизилась с  $65\pm 8$  до  $60\pm 7$ ,  $p<0,01$ , PER снизилась с  $3,30\pm 0,68$  до  $2,79\pm 0,49$ ,  $p<0,01$ , увеличились КДО с  $74\pm 19$  до  $82\pm 18$ ,  $p=0,04$ , и КСО с  $27\pm 12$  до  $32\pm 12$ ,  $p=0,04$ , рисунок б) и ухудшение диастолической функций ЛЖ (снизились PFR с  $3,01\pm 0,81$  до  $2,45\pm 0,69$ ,  $p<0,01$ , и MFR/3 с  $1,69\pm 0,44$  до  $1,44\pm 0,42$ ,  $p<0,01$ , а также удлинился ТТРФ с  $160,50\pm 33,66$  до  $179,15\pm 32,33$ ,  $p<0,01$ ). Динамика изменений исследуемых параметров в данной группе была значимой ( $p\Delta$  всех показателей  $<0,01$ ). Снижение ФВ ЛЖ в данной группе наблюдалось у 29 пациентов (60,4%) на  $\Delta\text{ФВ}=-7\pm 7$  ( $p<0,0001$ ).

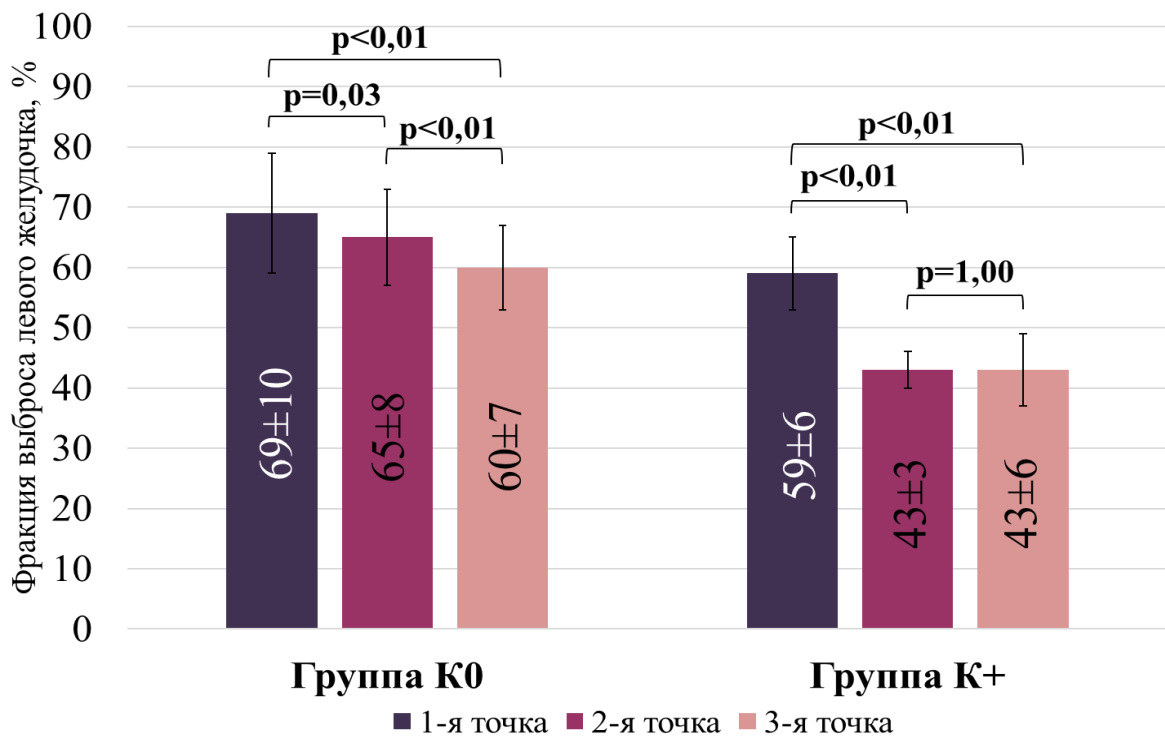


Рисунок 6. Динамика ФВ ЛЖ по данным С-ОЭКТ в группах К0 и К+ по результатам трех точек.

### Динамика параметров перфузии миокарда ЛЖ

Стандартные показатели перфузии миокарда достоверно не различались в обеих группах. Количественные показатели неравномерности перфузии миокарда в группе К0 достоверно увеличивались ( $\sigma_T$  увеличивался с  $31,48 \pm 4,78$  до  $33,40 \pm 4,31$ ,  $p=0,04$ ,  $\sigma_H$  – с  $8,02 \pm 0,93$  до  $8,45 \pm 1,05$ ,  $p=0,04$ , рисунки 7, 8), однако уровень прироста между двумя точками был значимый только для  $\sigma_T$ . Достоверных различий между изменениями параметров в группе К+ выявлено не было. Однако у 7 больных (53,8%) из данной группы на фоне кардиопротективной тактики улучшился количественный параметр тяжести перфузии миокарда ЛЖ  $\Delta\sigma_T = -1,37 \pm 1,29$  ( $p < 0,05$ ), и у 4 человек (30,8%) – параметр неравномерности перфузии миокарда ЛЖ  $\Delta\sigma_H = -1,20 \pm 0,70$  ( $p < 0,05$ ).

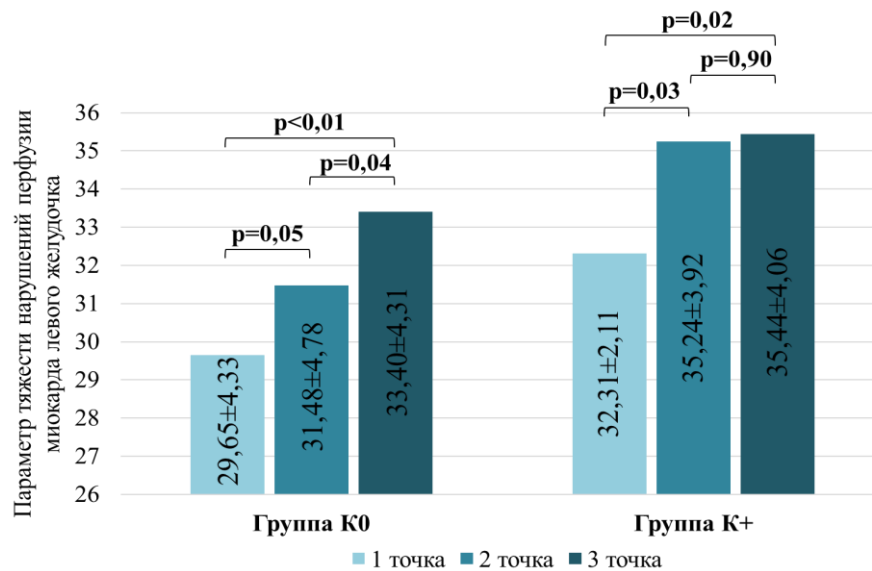


Рисунок 7. Динамика параметра тяжести перфузии миокарда ЛЖ ( $\sigma_T$ ) в группах К0 и К+ по результатам трех точек.

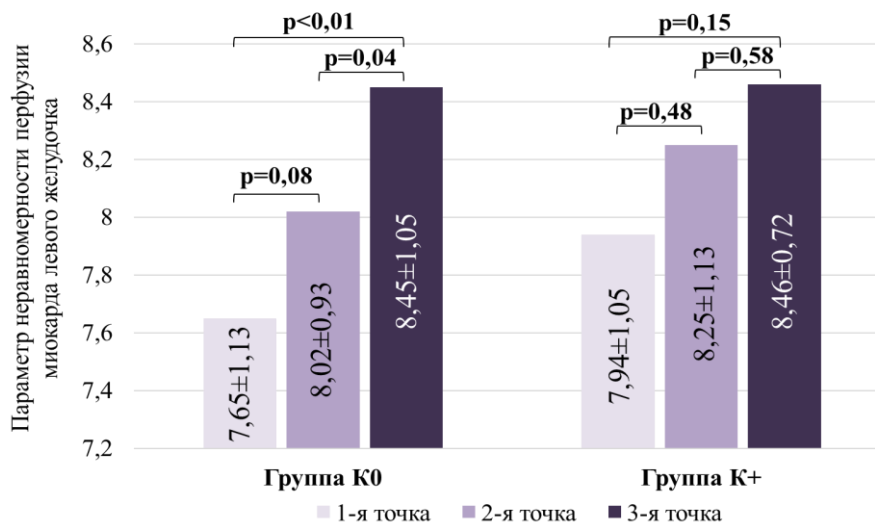


Рисунок 8. Динамика параметра неравномерности перфузии миокарда ЛЖ ( $\sigma_H$ ) в группах К0 и К+ по результатам трех точек.

### **Динамика исследуемых параметров на фоне проведения ЛТ по результатам трех точек**

Для реализации данной задачи проанализирована группа пациентов, направленная на ЛТ (n=12). Все обследованные пациенты были женщинами со злокачественными новообразованиями левой молочной железы, в связи, с чем лучевое воздействие приходилось на область сердца. Средняя суммарная очаговая доза облучения составила  $50 \pm 4$  Гр. Общая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 5. Общая характеристика обследованных пациентов (n=12).

Возраст, лет	$49 \pm 7$
Женщины	12 (100%)
Суммарная очаговая доза облучения, Гр	$50 \pm 4$
Ожирение	2 (16,7%)
Курение	1 (8,3%)
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ	1 (8,3%)
Артериальная гипертония	2 (16,7%)

Примечания: Гр – Грей, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

### Динамика лабораторных показателей и параметров Эхо-КГ на фоне проведения ЛТ по результатам трех точек

Исходно данных за повышение уровня NT-proBNP получено не было. Через месяц после проведения ЛТ отмечалось достоверное повышение уровня данного сердечного биомаркера с  $47,4 [40,8; 53,8]$  до  $64,5 [56,6; 78,2]$ ,  $p < 0,01$ . Достоверных различий между 2 и 3 точками не получено. Также по результатам 3 точки были выявлены достоверные различия по сравнению с исходными данными, так уровень NT-proBNP увеличивался с  $47,4 [40,8; 53,8]$  до  $74,2 [49,4; 78,6]$ ,  $p = 0,04$ . При этом средние и абсолютные значения данного биомаркера оставались в пределах референсных значений на всех точках.

По результатам исследования не было выявлено достоверных различий и динамики изменений в параметрах Эхо-КГ по результатам трех точек.

### Динамика параметров сократительной функции и перфузии миокарда ЛЖ на фоне проведения ЛТ по результатам трех точек

#### *Динамика параметров сократительной функции*

При анализе параметров сократимости по данным С-ОЭКТ достоверных различий показателей не наблюдалось как сразу после курса ЛТ, так и через 4 месяца наблюдения ( $p > 0,1$  для всех значений).

#### *Динамика параметров перфузии миокарда ЛЖ*

Достоверных различий между параметрами перфузии, как стандартными, так и количественными по результатам трех точек выявлено не было. Отсутствие различий между изменениями исследуемых параметров возможно связано с небольшим объемом группы.

Проведенное нами исследование позволяет сделать заключение о высокой информативности и диагностической ценности метода перфузионной ОЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в оценке ранних нарушений клеточной перфузии и сократительной функции миокарда ЛЖ у онкологических пациентов. Это связано с тем, что данный радиофармпрепарат оказывается индикатором реализации механизма токсического действия противоопухолевых препаратов и лучевой терапии на митохондрии кардиомиоцитов.

Необходимы дальнейшие исследования для обоснования включения данного радионуклидного метода в алгоритм обследования пациентов, находящихся на полихимиотерапии или лучевой терапии. Это позволит не только защитить пациентов от сердечно-сосудистых осложнений ПХТ и ЛТ, но и даст возможность более обоснованно продолжать лечение наиболее эффективными противоопухолевыми средствами.

### **ВЫВОДЫ**

1. У пациентов с предшествующей полихимиотерапией ранее проведенное противоопухолевое лечение не влияет на стандартные параметры перфузии миокарда левого желудочка по данным С-ОЭКТ. Имеется тенденция к большей неравномерности перфузии миокарда в данной группе пациентов ( $\sigma_t p = 0,07$ ,  $\sigma_n p = 0,08$ ).
2. По данным перфузионной С-ОЭКТ на фоне проведения полихимиотерапии значимо нарушается систолическая и диастолическая функции миокарда левого желудочка ( $p < 0,05$ , кроме ТТРФ). Достоверное снижение фракции выброса по данным Эхо-КГ развивается при средней кумулятивной дозе доксорубина  $600,0$  [ $360,0$ ;  $821,0$ ]

мг/м<sup>2</sup> ( $p=0,04$ ). Уровень NT-проBNP на фоне полихимиотерапии достоверно повышается ( $p<0,05$  для обеих групп).

3. На фоне проведения полихимиотерапии увеличивается неравномерность перфузии миокарда левого желудочка по данным С-ОЭКТ миокарда ( $p<0,05$ ).

4. Лучевая терапия в раннем периоде наблюдения не сопровождается нарушениями сократительной функции (по данным С-ОЭКТ и Эхо-КГ) и перфузии (по данным С-ОЭКТ) миокарда левого желудочка.

5. Кардиопротективная тактика препятствует нарушению перфузии и снижению параметров сократительной функции миокарда левого желудочка по результатам С-ОЭКТ миокарда. В 69,2% случаев отмечается повышение ФВ ЛЖ в среднем на  $4\pm 2\%$  ( $p<0,01$ ).

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокая информативность и диагностическая значимость метода перфузионной ЭКГ-синхронизированной ОЭКТ миокарда с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ, позволяющего выявлять повреждения миокарда на субклиническом уровне, обуславливает включение данного метода в алгоритм оценки кардиотоксичности противоопухолевых препаратов.

2. Своевременное назначение кардиопротективной тактики способствует предотвращению прогрессирования дисфункции левого желудочка и развития сердечной недостаточности на фоне полихимиотерапии.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Прус Ю.А.**, Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Фомин Д.К. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией и лучевой терапией. Атеросклероз и дислипидемии. 2017. № 3 (28). С. 56-72.

2. Ansheles A.A., **Prus Yu.A.**, Sergienko I.V., Sergienko V.B. Myocardial perfusion SPECT/CT in predicting myocardial contractility restoration in oncological patients undergoing therapy with cardiotoxic side effects. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2018. Т. 45. № S1. С. S383.

3. Ansheles A.A., **Prus Yu.A.**, Vasilenko E.I., Sergienko I.V., Sergienko V.B. Assessment of chemotherapy-induced systolic and diastolic myocardial impairments using gated perfusion

SPECT. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2019. Т. 46. № S1. С. S380.

4. **Prus Yu.A.**, Sergienko I.V., Ansheles A.A., Konev A.A., Fedenko A.A., Sergienko V.B. Effect of chemotherapy on myocardial perfusion and function. Atherosclerosis. 2019. Т. 287. С. e253.

5. Аншелес А.А., **Прус Ю.А.**, Сергиенко И.В. Раннее выявление нарушений перфузии миокарда у пациентов онкологического профиля, находящихся на полихимиотерапии. Атеросклероз и дислипидемии. 2020. № 3 (40). С. 60-68.

6. **Прус Ю.А.**, Аншелес А.А., Сергиенко И.В. Влияние кардиопротективной тактики ведения пациентов онкологического профиля с признаками кардиотоксичности на параметры перфузии и сократительной функции миокарда левого желудочка. Кардиология. 2021. 61 (1). С. 22-27.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

$^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ –  $^{99m}$ -технеций-метокси-изобутил-изонитрил

АС – коррекция поглощения излучения

MFR/3 – средняя скорость наполнения ЛЖ за первую треть диастолы (1/3 Mean Filling Rate)

NT-proBNP – N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида

PER – пиковая объемная скорость изгнания крови из желудочков (Peak Ejection Rate)

PFR – пиковая объемная скорость наполнения желудочков (Peak Filling Rate)

SDS – разностная сумма баллов (Summed Difference Score)

SRS – сумма баллов в покое (Summed Rest Score)

SSS – сумма баллов после стресс-теста (Summed Stress Score)

TTPF – время достижения максимальной скорости наполнения (Time To Peak Filling)

$\sigma_{\text{het}}$  ( $\sigma_{\text{H}}$ ) – индекс неравномерности перфузии

$\sigma_{\text{sev}}$  ( $\sigma_{\text{T}}$ ) – индекс тяжести нарушений перфузии

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

КСО – конечно-систолический объем

КСР – конечно-систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛТ – лучевая терапия

ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПХТ – полихимиотерапия

С-ОЭКТ – синхронизированная с ЭКГ ОЭКТ

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФВ – фракция выброса

ХТ – химиотерапия

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография