

На правах рукописи



Фашафша Заки З.А.

Кардиомониторинг онкологических пациентов

3.1.20. Кардиология

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, доцент

Копылов Филипп Юрьевич
Секачева Марина Игоревна

Официальные оппоненты:

Артамонова Елена Владимировна - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский институт клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отдел лекарственного лечения, отделение противоопухолевой лекарственной терапии №1, заведующий отделением

Мацкеплишвили Симон Теймуразович - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Московский государственный университета имени М.В. Ломоносова, Медицинский научно-образовательный центр, заместитель директора по научной работе

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «14» мая 2024 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТИРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Кардиотоксичность является всемирной проблемой, требующей особого подхода к диагностике и лечению. Учитывая актуальность данной проблемы и принимая во внимание лидерство сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности во всем мире, в настоящее время активно развивается и изучается новое междисциплинарное направление так называемое кардиоонкология.

Стандартные методы исследования, как эхокардиография и 12-канальная электрокардиограмма, ни всегда доступны, особенно на амбулаторном этапе в межкурсовом периоде после введения противоопухолевой лекарственной терапии, когда большая часть сердечно-сосудистых осложнений может возникнуть.

Следовательно, наличие прямой взаимосвязи между химиотерапевтическим лечением онкологических заболеваний и возникновением сердечно-сосудистых осложнений, в отсутствие достаточного контроля за онкологическими пациентами в межкурсовом периоде, является актуальной задачей для изучения.

Одним из возможных путей решения данной задачи является использование телемедицинских технологий как предмет наблюдения и контроля за онкологическими пациентами.

В настоящее время в медицину активно внедряется цифровая технология, применение телемониторинга и телемедицины с целью контроля за пациентами, в частности, использование смартфонов, где активно изучается возможность регистрации 1-канальной электрокардиокарммы и пульсовой волны.

Данный вид контроля за пациентами не ограничивается экономическими, географическими и бюрократическими барьерами, а также, удаленный мониторинг может стать решением для наблюдения за онкологическими пациентами в течение противоопухолевого лекарственного лечения.

Таким образом, внедрение и оценка эффективности простого инновационного удобного дистанционного метода выявления кардиотоксичности на раннем этапе после введения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии является актуальной научной задачей современной медицины для изучения.

Степень разработанности темы

В настоящее время активно изучается эффективность внедрения дистанционных устройств в разных областях медицины, и, в частности, в кардиологии и онкологии. Особое внимание уделяется прогнозированию и выявлению сердечной дисфункции, нарушения сердечного ритма и проводимости. Недавние технологические достижения в биомедицинской инженерии показали

высокую эффективность записи электрокардиограммы в отведении I при помощи портативных устройств, что дало огромные возможности для удаленного скрининга пациентов с фибрилляцией предсердий и удлинением интервала QT.

В доступной мировой литературе достаточное количество исследований, посвящённых эффективности телемониторинга и машинного обучения в выявлении дисфункции миокарда, сердечного ритма и проводимости у пациентов кардиологического профиля. Однако, исследования, посвящённые определению систолической и диастолической дисфункции при помощи портативных устройств у онкологических пациентов, встречаются редко.

Цель исследования

Определение эффективности дистанционного мониторинга по одноминутным записям одноканальной электрокардиограммы в выявлении кардиотоксичности у онкологических пациентов с впервые выявленными солидными опухолями после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность клинических проявлений кардиотоксичности между первым и вторым курсом (14-21 день) противоопухолевой лекарственной терапии у онкологических пациентов с впервые выявленными солидными опухолями.

2. Оценить распространенность проявлений кардиотоксичности по данным дистанционного мониторинга одноканальной электрокардиограммы, эхокардиографии и лабораторных методов исследований в период после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии.

3. Оценить диагностические возможности одноканальной электрокардиограммы в выявлении диастолической дисфункции левого желудочка у онкологических пациентов после первого курса противоопухолевой лекарственной терапии.

4. Оценить динамику диастолической функции миокарда левого желудочка при помощи одноминутного одноканального дистанционного мониторинга электрокардиограммы после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии.

5. Провести анализ кардиотоксичности противоопухолевой лекарственной терапии на основании данных эхокардиографии, одноканальной одноминутной электрокардиограммы и лабораторных методов исследований у онкологических пациентов после первого курса противоопухолевой лекарственной терапии.

Научная новизна

1. В представленной диссертационной работе впервые выполнена комплексная оценка влияния первого курса противоопухолевой лекарственной терапии на развитие сердечно-сосудистых осложнений, у пациентов с впервые выявленными солидными опухолями

посредством определения диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, нарушения сердечного ритма и проводимости, путем проведения дистанционного мониторинга одноканальной одноминутной электрокардиограммы.

2. Впервые разработаны многофакторные модели машинного обучения для определения диагностической точности выявления диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, определенной по данным одноканальной одноминутной электрокардиограммы у онкологических пациентов после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии. Аналогичных исследований в современной мировой литературе не встречались.

Личный вклад автора

Автором был самостоятельно проведен поиск и анализ данных литературы по теме диссертационной работы, на основании чего была сформулирована цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования. Анализ медицинской документации, создание компьютерной базы, статистическая обработка и обобщение результатов, подготовка публикаций по теме диссертации, а также ее написание выполнены автором лично.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложенная диагностическая методика может использоваться в качестве скринингового и дистанционного контрольного метода раннего определения наличия диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, нарушения сердечного ритма и проводимости у онкологических пациентов с впервые выявленными солидными опухолями после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии в любых медицинских и немедицинских учреждениях, с последующим назначением необходимого комплексного кардиологического обследования и лечения.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в рамках открытого, проспективного, нерандомизированного, продольного, интервенционного исследования, включавшего 162 пациента онкологического профиля с впервые выявленными солидными опухолями с запланированным проведением первого курса противоопухолевой лекарственной терапии, госпитализированных в онкологическое отделение противоопухолевой терапии Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 34-20 от 09.12.2020 г). Согласно дизайну исследования, пациентам выполнялись специфические инструментальные методы исследования в установленные временные рамки. После завершения этапа сбора информации была сформирована база данных

и произведен статистический анализ. Дизайн исследования, методы статистической обработки данных соответствовали поставленным целям и задачам исследования.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Регистрация электрокардиограммы в одном отведении является эффективным методом выявления и мониторинга диастолической функции левого желудочка у онкологических пациентов в период после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии.

2. Мониторинг одноканальной электрокардиограммы является эффективным методом выявления нарушений сердечного ритма и проводимости у онкологических пациентов в период после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии.

3. Использование химиопрепарата 5-фторурацил в двух и трехкомпонентных химиотерапевтических режимах противоопухолевой лекарственной терапии ассоциировано с достоверным увеличением риска нарушения диастолической функции левого желудочка в период после первого курса химиотерапии.

4. Использование режима полихимиотерапии TRF (Доцетаксел + Цисплатин + 5-фторурацил) и химиопрепарата доцетаксел в трехкомпонентных режимах противоопухолевой лекарственной терапии ассоциировано с достоверным увеличением вероятности снижения глобальной деформации миокарда левого желудочка в период после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии.

5. Лечение опухоли пищевода полихимиотерапевтическим режимом FLOT (Доцетаксел + Оксалиплатин + 5-фторурацил) ассоциировано с достоверным увеличением риска развития пароксизмов фибрилляции предсердий в период после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов подтверждается проведенной статистической обработкой. Проведена проверка достоверности первичной документации (базы данных, историй болезни, копий выписок из историй болезни, протоколов эхокардиографического обследования).

В ход работе было включено 162 онкологических пациентов, которым было проведено 12-канальную электрокардиограмму, транстарокальную эхокардиографию, 1-канальную электрокардиограмму при помощи портативного электрокардиографа с функцией регистрации фотоплетизмограммы до начала и после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии. Период наблюдения за развитием кардиотоксичности составил 14-21 день в зависимости от проведенного режима химиотерапии.

Результаты, полученные автором при проведении лабораторно-инструментальных исследований и последующего статистического анализа, свидетельствуют о решении поставленных задач. В ход статического анализа были построены многомерные модели оценки

риска развития кардиотоксичности после проведения 1 курса химиотерапии, а также для оценки точности диагностического метода одноканальной электрокардиограммы в определение диастолической дисфункции левого желудочка был использован ROC-анализ с вычислением площади под кривой, с расчётом показателя чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности, где показал высокую диагностическую точность.

Апробация диссертации состоялась 27 декабря 2023 года на научно-методическом заседании кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Основные результаты диссертационной работы были опубликованы в отечественных и зарубежных научных журналах. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Российском национальном конгрессе «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО» (Казань, 2023); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2023).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей: 3.1.20. Кардиология, а именно п. 4, 7, 14, 17, 18 и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия п. 10.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе: научных статей, отражающих основные результаты диссертации в журналах, включенных в международную базу данных Scopus– 4 статьи (из них обзорных статей – 1); патент на базу данных –1; материалы конференций по теме диссертационного исследования (тезисы) - 3.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, стандартных глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования и обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и трех приложений.

Диссертация написана на русском языке в объеме 110 страниц, проиллюстрирована 66 таблицами и 5 рисунками. В списке литературы указано 109 источников: 17 отечественных и 92 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Диссертационная работа представляет собой проспективное, одноцентровое, нерандомизированное, интервенционное, контролируемое исследование.

Данное исследование выполнялось на базе онкологического отделения противоопухолевой терапии Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). В работу были включены пациенты онкологического профиля старше 18 лет с впервые диагностированными солидными опухолями, которые были госпитализированы в онкологическое отделение противоопухолевой терапии Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, для проведения первого курса полихимиотерапии (ПХТ).

Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 34-20 от 09.12.2020 г). Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (ID NCT05676606).

До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Дизайн исследования

Исследование состояло из двух этапов. Период наблюдения пациентов составил в среднем 14-21 день, а наблюдение за смертностью составило 2 месяца.

На первом этапе (до проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии) было включено 162 пациента (Рисунок 1).

Критерии включения:

1. Возраст 18 лет и старше;
2. Подписанное информированное согласие;
3. Запланированное проведение адъювантной и неадъювантной (до 8 недель после оперативного вмешательства) полихимиотерапии.

Критерии исключения:

1. Отказ от продолжения участия в исследовании;
2. Неудовлетворительное качество одноканальной записи ЭКГ.
3. Неудовлетворительное качество ЭхоКГ, в том числе значимые клапанные патологии, значимые органические и функциональные изменения сердца;
4. Некомплаентность пациента к завершению регистрации ЭКГ при помощи мобильного устройства амбулаторно;
5. Непереносимость противоопухолевой лекарственной терапии по внесердечной причине.

Критерии невключения:

1. Пациенты, получавшие лучевую терапию в анамнезе;
2. Пациенты с выраженным изменением морфологии комплексов ЭКГ, включая ритм электрокардиостимулятора или с ресинхронизирующим внутрисердечным устройством, с

полной блокадой левой ножки пучка Гиса, с синдромом WPW, а также пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий;

3. Пациенты с тяжелой печеночной и/или почечной недостаточностью;

4. Пациенты с тяжелыми двигательными нарушениями верхних конечностей или тремор рук

5. Пациенты с минимальной ожидаемой продолжительностью жизни менее 2-х месяцев.

6. Беременность

На данном этапе проводилось клиническое обследование пациентов, регистрация и обучении пациентов самостоятельной регистрации ЭКГ с помощью портативного электрокардиографа, регистрация 12-канальной стандартной ЭКГ в покое, ЭхоКГ, забор образцов венозной крови для определения биохимических кардиоспецифических показателей (NT-proBNP, Тропонин I).

На данном этапе, каждому пациенту выдавался портативный электрокардиограф для дистанционной регистрации одноканальной ЭКГ самостоятельно амбулаторно с частотой до 20 раз в день. По завершению стационарного этапа лечения, пациент самостоятельно амбулаторно без помощи врача регистрировал 1-канальную ЭКГ, по окончании записи пациент отправлял результаты врачу-кардиологу для интерпретации, результаты также были автоматически анализированы алгоритмом машинного обучения. Данный этап включал решение технических и клинических вопросов пациента, касательно регистрации ЭКГ и интерпретации данных.

Дизайн исследования

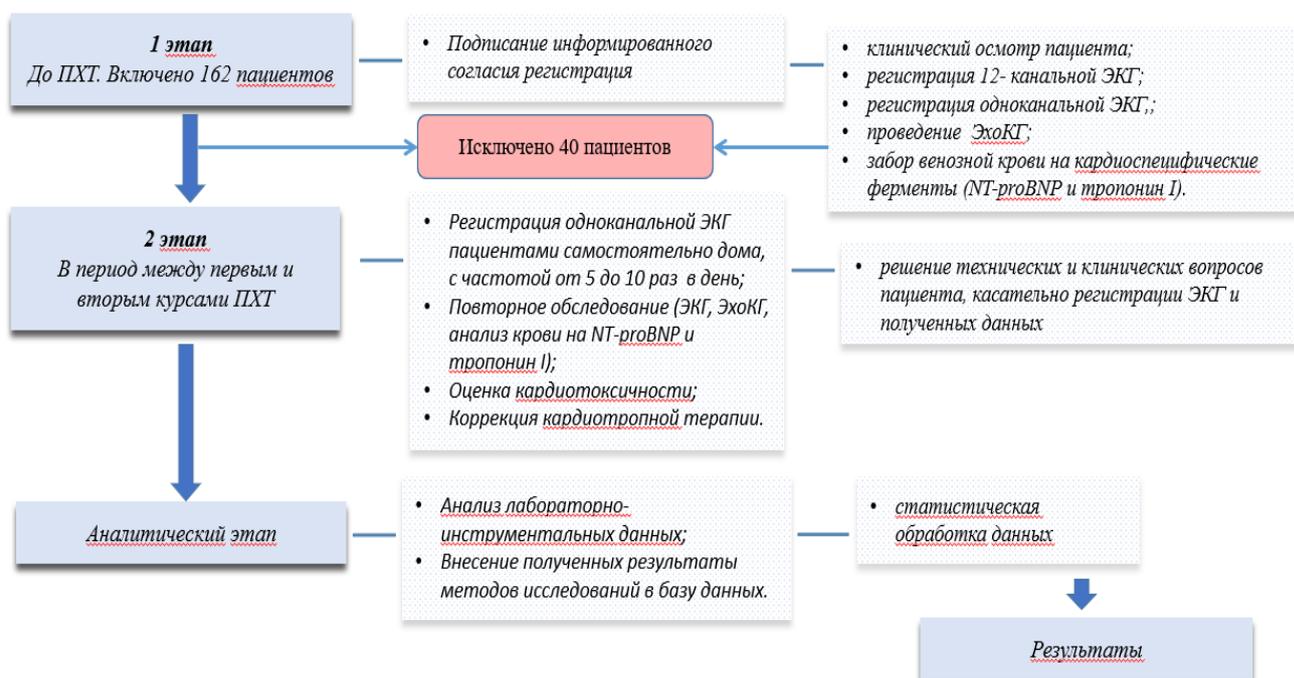


Рисунок 1 - Дизайн проводимого исследования

Временной интервал между первым и вторым курсом противоопухолевого лекарственного лечения (амбулаторный период) определен стандартом лечения онкологического процесса, рекомендуемым экспертами онкологических сообществ, и менялся в зависимости от режима противоопухолевой лекарственной терапии; в нашем исследовании составлял 14-21 дней.

Второй этап соответствует второй госпитализации пациентов, перед проведением 2 курса противоопухолевого лекарственного лечения.

Пациентам проводились повторно 12-канальная ЭКГ в покое, ЭхоКГ, забор образцов венозной крови на анализ биохимических кардиоспецифических показателей (NT-proBNP, Тропонин I).

Полученные данные инструментальных и лабораторных методов исследований были внесены в базу данных для последующего статистического анализа и получения результатов для создания многофакторных алгоритмов.

Регистрация одноминутной одноканальной ЭКГ проводилась после исследования ЭхоКГ для минимизации влияния эмоциональной и физической нагрузки. Спустя 15 минут релаксации пациента была зарегистрирована ЭКГ в положении сидя, в состоянии покоя. Пациент занимал удобное положение сидя, руки опирались на колени, ноги с опорой на пол, не скрещены, а также пациента попросили не двигаться и дышать спокойным дыханием, для более качественной записи. Записи ЭКГ и фотоплетизмограмму (ФПГ) выполнялись с пальцев обеих рук пациента в течение 1 минуты и осуществлялись помощью одноканального (I отведение) электрокардиографа «CardioQVARK» (ООО «Л Кард», Москва, Россия).

Данное устройство является портативным одноканальным электрокардиографом с функцией регистрации фотоплетизмографии, датчиком MAX30102. Электрокардиограф CardioQVARK (Рисунок 2) представляет собой чехол для смартфона и имеет регистрацию в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения №РЗН 2019/8124 от 15.02.2019г. Прибор подключается к используемому смартфону, на котором установлено специальное программное приложение CardioQVARK и проводит синхронную регистрацию ЭКГ и ФПГ. Устройство определяет частоту сердечных сокращений, вариабельность сердечного ритма, интервалы ЭКГ, диастолическую дисфункцию, жесткость сосудов.

Мобильное приложение электрокардиографа CardioQVARK автоматически анализирует параметры ЭКГ при помощи алгоритмов машинного обучения и отправляет полученные данные на платформу, к которой имеет доступ врач. Таким образом в режиме реального времени, дистанционно лечащий доктор может получить информацию о полученных данных пациента, а также самостоятельно оценить ЭКГ и другие доступные показатели.

Обследуемые параметры 1-канальной ЭКГ и их референтные значения:

1. Частота сердечных сокращений (ЧСС) $60 > ЧСС > 90$ ударов в мин.

2. Интервал PQ, свыше 0,2 мс
3. Интервала QRS. Для QRS 0,06-0,12 с,
4. Для интервала QTc: Удлинение интервала QTc ≥ 500 мс, дельта QTc ≥ 60 мс или их сочетание считалось значимыми
5. Определение диастолической дисфункции 2-3 степени. С целью определения диастолической дисфункции при помощи программного обеспечения одноканального электрокардиографа CardioQVARK, мы использовали алгоритмы машинного обучения, построенные на основе спектрального анализа параметров ЭКГ, обработаны вейвлет-анализом, апробированные нашими коллегами Кузнецовой Н.О. и соавторы, где диагностическая точность составила 96,5%.



Рисунок 2 - А. Одноканальный портативный электрокардиограф «CardioQVARK» с датчиками для регистрации фотоплетизмографии и электрокардиограммы; Б. Процесс записи одноканальной электрокардиограммы

По данным эхокардиографии проводилась оценка:

1. Фракции выброса левого желудочка по методу Симпсона, с применением методики BIPLANE из 4-х и 2-х камерной апикальных позиций.

Абсолютное снижение ФВ ЛЖ ≥ 10 % от исходного значения считалось значимым.

2. Глобальная деформации миокарда левого желудочка была оценена по методу Speckle Tracking (GLS – global longitude strain).

Снижение глобальной деформации миокарда ЛЖ $>15\%$ от исходного уровня считалось значимым.

3. Определение диастолической дисфункции миокарда левого желудочка (ДД ЛЖ) 2-3 степени.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка проведена с помощью языка программирования R v4.2.

Для количественных показателей определялся характер распределения (с помощью теста Шапиро-Уилка), среднее значение, стандартное отклонение, медиана, межквартильный, 95% доверительный интервал, минимальное и максимальное значения. Для категориальных и качественных признаков определялась доля и абсолютное количество значений.

Сравнительный анализ для нормально распределенных количественных признаков проводился

на основании t-теста Уэлча (2 группы); для ненормально распределенных количественных признаков - с помощью U-критерия Манна-Уитни (2 группы).

Сравнительный анализ категориальных и качественных признаков проведен с использованием критерия χ^2 – квадрат Пирсона, в случае его неприменимости - с помощью точного теста Фишера.

Для оценки влияния факторов на интересующие конечные точки использовался регрессионный анализ с построением уравнений с одним фактором (логистическая регрессия с расчетом отношения шансов, ОШ (Odds Ratio, OR), и его 95% ДИ). Значимые факторы (значимость при однофакторном регрессионном анализе $p \leq 0,1$) были включены в единое уравнение многомерной регрессии для поиска независимых предикторов конечной точки с помощью пошаговой процедуры отбора (stepwise selection).

Для оценки качества диагностических тестов использован ROC-анализ с вычислением площади под кривой, для наилучшего порога по Йоудену рассчитаны показатели чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности. Уровень значимости при проведении сравнительного и регрессионного анализа соответствует 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические характеристики пациентов

В исследование было включено 162 пациента, из которых 40 были исключены после первого этапа. Клиническая характеристика пациентов (Таблице 1).

Таблица 1 - Клинические характеристики пациентов до начала химиотерапии

Параметры	Количество пациентов (n, %)
Возраст	60.4 ± 11.6
Пол	
• Женский	65 (53.3%)
• мужской	57 (46.7%)
Курение	54 (44.3%)
ИМТ	
• < 18	3 (2.5%)
• 18-25	35 (28.7%)
• 25-30	57 (46.7%)
• 30-35	25 (20.5%)
• 35-40	2 (1.6%)
Уровень глюкозы крови натощак, ммоль\л	5.6 ± 0.9
Уровень калий крови, ммоль\л	4.5 ± 0.4
Уровень креатинина, мкмоль\л	86.4 ± 31.2

Продолжение Таблицы 1

Уровень тропонин I (для мужчин — менее 34,2 пг/мл; для женщин — менее 15,6 пг/мл)	3.0 ± 2.9
Уровень NT-proBNP (<125 пг/мл)	175.2 ± 236.8
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий в анамнезе	8(6,5%)
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе: <ul style="list-style-type: none"> • Гипертоническая болезнь • ИБС или ее эквиваленты (Постинфарктный кардиосклероз, Аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, атеросклеротическая болезнь сердца). 	59 (48.4%) 31 (25.4%)
Сахарный диабет	14 (11.5%)

Кардиотропная терапия получена пациентами в период до и после противоопухолевой лекарственной терапии

62 (50,8%) пациента принимали кардиотропную терапию до начала химиотерапии. Изменение схемы терапии, коррекции и/или назначения новых кардиотропных препаратов после введения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии проводилось у 61 (50.0%) пациента (Таблица 2), Локализация опухолевого процесса у пациентов, включенных в исследовании (Таблице 3).

Таблица 2 - Прием кардиологических лекарственных препаратов до и после противоопухолевой лекарственной терапии

Группа препаратов	Количество применения до ПХТ (n,%)	Количество применения после ПХТ (n,%)
Бета-адреноблокаторы (ББ)	45 (36,9%)	28 (23,0%)
Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ)	38 (31,6%)	32 (26,2%)
Блокаторы рецептора ангиотензина II (БРАП)	20 (16,4%)	11 (9%)
Антиагреганты (Клопидогрель, АСК (ацетилсалициловая кислота))	19 (15,6%)	18 (14,8%)
Петлевые диуретики (торосемид, фуросемид)	24 (16,6%)	17 (13,9%)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) (верошпирон)	7 (5,7%)	10 (8,2%)
Блокаторы медленных кальциевых каналов (БмКК) <ul style="list-style-type: none"> • Амлодипин • верапамил 	11 (9,0%) -	5 (4,1%) 17 (13,9%)
Нитраты	-	22 (18,0%)

Продолжение Таблицы 2

Статины	16 (13.1%)	11 (9.0%)
Новые пероральные антикоагулянты (НОАК)		
• Ривароксабан	3 (2.5%)	7 (5,74)
• Апиксабан	10 (8,2%)	23 (18.9%)

Таблица 3 - Локализация опухолевого процесса на момент включения в исследование

Локализация опухоли	Количество пациентов (n,%)	Локализация опухоли	Количество пациентов (n,%)
Головы и шеи	16 (13.12%)	Мочевого пузыря	10 (8.2%)
Пищевода	4 (3.3%)	Почек	1 (0.82%)
Желудочка	16 (13.1%)	Поджелудочной железы	7 (5.7%)
Кишечника*	26 (21.3%)	Молочной железы	23 (18.86%)
Легких	10 (8.2%)	Яичников	8 (6.56%)
Саркома мягких тканей	1 (0.82%)		

*Рак кишечника - колоректальный рак кишечника- слепой, ободочной, сигмовидной, прямой кишки

Режимы противоопухолевой лекарственной терапии, использованные в лечении пациентов представлены (Таблице 4).

Таблица 4 - Режимы противоопухолевой лекарственной терапии

Режим химиотерапии*	Количество использования, (n,%)	Режим химиотерапии	Количество использования, (n,%)
Таргетная терапия	1 (0.8 %)	FOLFIRINOX	7 (5.7%)
FOLFOX	14 (11.5%)	EP	3 (2.5%)
XELOX	16 (13,1%)	GemCarbo	8 (6.6%)
TRF	19 (15.2%)	FOLFIRI	1 (0.8%)
PC	15 (12.3%)	AI	4 (3.3%)
AC	20 (16.4%)	GemCis	4 (3.3%)
FLOT	10 (8.2%)		

Примечание: *режимы ПХТ:

- **FOLFOX** - Оксалиплатин + 5-фторурацил
- **XELOX** - Оксалиплатин + Капецитабин

- **TPF** - Доцетаксел + Цисплатин + 5-фторурацил
- **PC** - Паклитаксел + Карбоплатин
- **AC** - Доксорубицин + Циклофосфамид
- **FLOT** - Доцетаксел + Оксалиплатин + 5-фторурацил
- **EP** - Этопозид + Цисплатин
- **FOLFIRINOX** - Оксалиплатин + Иринотекан + 5-фторурацил
- **FOLFIRI** - Иринотекан + 5-фторурацил
- **AI** - Доксорубицин + Ифосфамид
- **GemCis** - Гемцитабин + Цисплатин
- **GemCarbo** - Гемцитабин + Карбоплатин
- **Таргетная терапия** в моно-режиме (0,82%) + (2,46% в комбинациях с ПХТ)

Например, химиопрепарат 5-фторурацил был использован в схемах TPF, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX, FLOT.

Сердечно-сосудистые осложнения, выявленные после проведенного первого курса противоопухолевой лекарственной терапии

За период наблюдения (14-21 день), после проведенного первого курса противоопухолевой лекарственной терапии выявлены ряд сердечно-сосудистых осложнений (Таблица 5).

Таблица 5 - Сердечно-сосудистые осложнения на фоне проведенного первого курса противоопухолевой лекарственной терапии.

Показатели	Количество пациентов, n	%
госпитализация в кардиологическое отделение	21	17,2

Продолжение Таблицы 5

Экстрасистолия по данным одноканальной ЭКГ	28	22,9
Впервые выявленная фибрилляция предсердий	10	8,1
Тромботические осложнения**	8	6,5
Преходящая ишемия миокарда***	17	13,6
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)	2	1,6
Смертность*	5	4,1

Примечание:

*Смертность была определена как летальный исход в течение первых двух месяцев после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии от сердечно-сосудистых осложнений.

** Под пониманием венозных тромботических осложнений в нашем исследовании были включены пациенты с зарегистрированными тромбозами вен нижних конечностей и/или тромбоэмболий легочных артерий по данным ультразвуковых исследований и/или компьютерной томографии.

*** Преходящая ишемия миокарда в нашем исследовании была оценена как - клиническое состояние, для которого характерно сочетание жалоб пациента на признаки и/или симптомы (давление или боль в груди, в левой части грудной клетки, одышка при физической активности и др.) и характерные изменения на ЭКГ, ЭхоКГ и/или повышения уровня кардиоспецифических ферментов (тропонин I) от исходного уровня.

До проведения второго курса химиотерапии была обсуждена дальнейшая тактика введения онкологических пациентов с возникшими сердечно-сосудистыми осложнениями (Таблица 6).

Таблица 6 - Тактика введения пациентов после проведения первого курса химиотерапии

Исход	Пациент (%)	Пациент (n)
Редакция дозы химиопрепаратов или смена линии противоопухолевой лекарственной терапии после проведения кардиоонкологического консилиума	9,8	12
Временная отсрочка второго курса химиотерапии до коррекции ССО	12,1	15
Проведение химиотерапии в условиях кардиологического отделения (под кардиологическим наблюдением)	15,4	19
Назначение и/или коррекция кардиотропной терапии в период после ПХТ	50	61

Нарушение диастолической функции левого желудочка 2-3 степени

Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДД ЛЖ) в нашем исследовании была определена с помощью эхокардиографии (ДД-ЭхоКГ) и одноканальных электрокардиограмм (ДД-ЭКГ).

ДД ЛЖ 2-3 степени по данным ЭхоКГ в период после первого курса противоопухолевой лекарственной терапии выявлена у 46,7% (57 пациентов), включая 26 пациентов (21%) с исходным нарушением ДФ ЛЖ. Таким образом, впервые выявленная ДД-ЭхоКГ составила 25,4% (у 31 пациента) среди всех пациентов в период после первого курса лечения.

ДД ЛЖ 2-3 степени по данным ЭКГ в период после химиотерапии выявлена у 49 (40,1%), включая пациентов с исходной ДД-ЭКГ 22 (18%). Таким образом впервые выявленная ДД-ЭКГ составила 22,1% (у 27 пациентов) после первого курса химиотерапии.

По данным многофакторных модели: независимыми предикторами нарушения ДФ ЛЖ оказались: абсолютное снижения ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ (ОШ 1,67 при 2.5-97.5% ДИ (1,28-2,3), ($p < 0.001$)), и уровень NT-proBNP до начала ПХТ (ОШ 1.011 при 2.5-97.5% ДИ (1.005-1.01) ($p < 0.001$)), возраст (ОШ 1.073 при 2.5-97.5% ДИ (1.022-1.13), ($p < 0.01$)).

С одной стороны, полученные цифры доказывают тесную связь развития ДД ЛЖ и нарушения систолической функции миокарда, где NT-proBNP оказался предиктором развития обеих дисфункции, а с другой стороны, эти данные доказывают эффективность одноканальной ЭКГ в выявлении ДД в период после химиотерапии как было отмечено по многомерным моделям.

Для оценки диагностической точности метода одноканальной ЭКГ в определение диастолической дисфункции левого желудочка у онкологических пациентов был использован ROC-анализ (Рисунок 3) с вычислением площади под кривой, с расчётом показателя чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности, где AUC 0.88 при 2.5-97.5% ДИ (0.82-0.93). Чувствительность данной модели составила 80% при

2.5-97.5% ДИ (0.7-1), специфичность 95% при 2.5-97.5% ДИ (0.89-1). Положительная прогностическая ценность составила 94% при 2.5-97.5% ДИ (0.87-1). Отрицательная прогностическая ценность 85% при 2.5-97.5% ДИ (0.78-0.91).

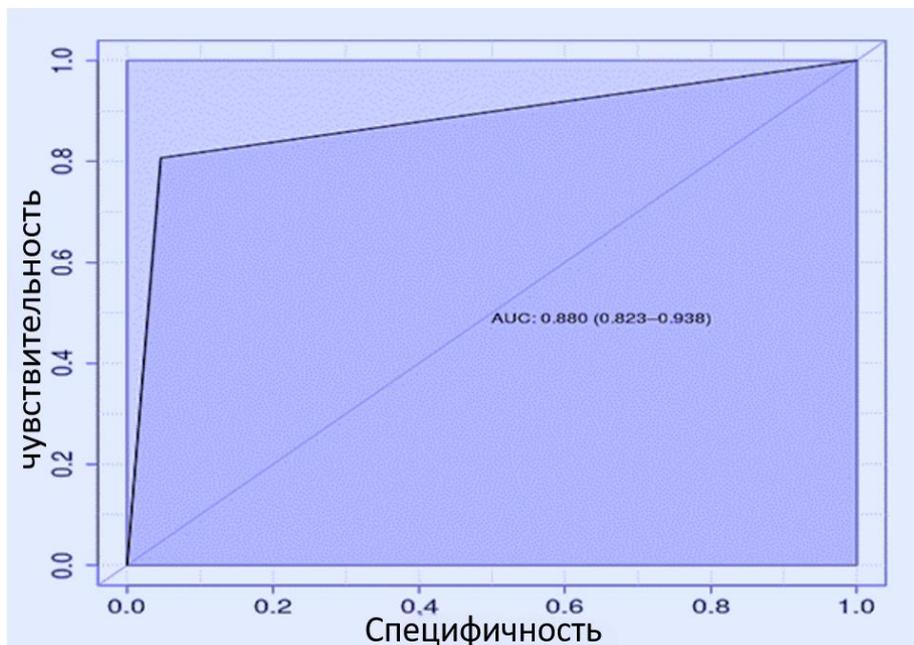


Рисунок 3 - ROC-кривая с определением площади под кривой для ДД-ЭхоКГ vs ДД-ЭКГ

Удлинение интервала QT

Удлинение интервала QTc > 500 мс при помощи 1-канальной ЭКГ в период после первого курса химиотерапии выявлено в 6,6 % случаев (8 пациентов).

Обращает на себя внимание статически достоверное влияние сахарного диабета II типа ОШ 5,62 при 2.5-97.5% ДИ (1.04-26.31), повышения уровня глюкоза крови натощак в период после ПХТ ОШ 2.14 при 2.5-97.5% ДИ (1.2-3.95) и уровень калия плазмы крови в периоде до ПХТ ОШ 6.16 при 2.5-97.5% ДИ (1.11-39.01), $p < 0.001$ на удлинение интервала QTc в периоде после ПХТ. Тем самым доказывая влияние модифицированных факторов риска на удлинения интервала QTc.

Однако, независимым фактором риска удлинения интервала QTc > 500 нарушение ДФ ЛЖ ОШ 14.1 при 2.5-97.5% ДИ (3.005-101.19), $p = 0.001$. А для удлинения интервала QTc ≥ 60 мс от исходного уровня ОШ 17.27 при 2.5-97.5% ДИ (2.41-346.94), $p < 0.01$.

Таким образом, выявлена взаимосвязь между нарушением диастолической функции ЛЖ и удлинением интервала QTc и доказанна эффективность одноканальной ЭКГ в определении удлинения интервала QTc.

Влияние химиотерапии на удлинение интервала QTc

Статически достоверное значимое отрицательное влияние было отмечено при использовании режима GemCarbo (гемцитабин+ карбоплатин) при лечении больных раком мочевого пузыря ОШ 6,01 при 2.5-97.5% ДИ (0.77-33.54), $p < 0.05$.

Однако, данных за оценку интервала QTc при использовании GemCarbo у больных раком мочевого пузыря не было найдено в мировой литературе.

Существуют данные о 19% удлинении интервала QTc у пациентов с солидными опухолями при использовании гемцитабина в комбинации с препаратом МК-8776.

Другие схожие данные с удлинением интервала QTc > 500 мс у больного с раком мочевого пузыря с использованием схему терапии GemCis (гемицитабин+цисплатин) представлены в работе Zalewska-Adamiec M и др.

Нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий (ФП)

Пароксизмы ФП в периоде после первого курса химиотерапии, зарегистрированные одноканальной дистанционной ЭКГ, наблюдались у 11 (9%) пациентов, 1 (9,1%) пациент данной группы страдал пароксизмальной формой ФП, вне пароксизма, до начала химиотерапии. Таким образом, впервые выявленные пароксизмы ФП составили 8,1 % (10 пациентов).

Независимыми предикторами влияния на развитие ФП при построении многофакторной модели оказались: локализация опухолевого процесса (опухоль пищевода) ОШ 17.0 при 2.5-97.5% ДИ (1.79-164.34), ($p < 0.01$) и использование трехкомпонентного режима химиотерапии (FLOT) ОШ 7.28 при 2.5-97.5% ДИ (1.32-34.79), $p < 0.01$. Следует отметить, что развитие ФП в нашем исследовании наблюдалась в основном при использовании трехкомпонентных режимов противоопухолевой терапии (TPF, FLOT, FOLFIRINOX), включающих в себя химиопрепараты платины, таксаны и антиметаболиты.

Полученные данные совпадают с данными мировой литературы. Так, по существующим данным частота развития ФП у онкологических пациентов варьирует от 4% до 5% в зависимости от используемого противоопухолевого препарата. Частота развития ФП при использовании химиопрепаратов из группы антиметаболитов составляет 2,6%, таксаны (паклетаксел, доцетаксел) 9,4% и 15,5% для алкилирующей группы (цисплатин, циклофосфамид).

Полученные нами данные доказывают влияния токсического эффекта химиопрепаратов на развитие ФП, а также, эффективность дистанционной одноканальной ЭКГ в выявлении пароксизмы ФП.

Систолическая дисфункция миокарда ЛЖ

С целью определения систолической дисфункции левого желудочка был использован метод ЭхоКГ с определением ФВ ЛЖ по Симпсону и оценкой глобальной деформации миокарда левого желудочка (GLS). Признаком кардиотоксичности по данным ЭхоКГ в нашем исследовании являлся абсолютное снижение ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ от исходного уровня, относительное снижение GLS $> 15\%$ от исходного уровня.

Снижение ФВ ЛЖ

В период после ПХТ было выявлено снижение ФВ ЛЖ на $\geq 10\%$ регистрировалась у 7 (5.7%) пациентов. По результатам однофакторного регрессионного анализа, наряду со снижением ФВ ЛЖ, достоверное снижалось значение $GLS > 15\%$ (ОШ 2,17 при 2.5-97.5% ДИ (1,28-4,1)), $p < 0.01$. Следует отметить, что у пациентов со снижением систолической функции ЛЖ, наблюдалось нарушение диастолической функции ЛЖ в период после ПХТ (ОШ 5,64 при 2.5-97.5% ДИ (1,16-30,38)), $p < 0.05$.

Снижение глобальной деформации миокарда левого желудочка (GLS)

Относительное снижение значение $GLS > 15\%$ от исходного уровня после первого курса противоопухолевой лекарственной терапии отмечалось у 17 (19,93%) пациентов. Независимые предикторы и влияющие факторы, ассоциированы со снижением значений GLS приведены в таблице 7.

Таблице 7. Многофакторный анализ группы пациентов со снижением $GLS > 15\%$

Фактор	ОШ	ДИ, 25%	ДИ, 95%	Значение -p
Снижение значения ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ от исходного после ПХТ	38.3	4.45	944.5	0.004
Уровень NT-proBNP после ПХТ	1.002	1.00	1.004	0.002
Наличие ГБ в анамнезе	6.7	1.5	46.3	0.004
Применение химиопрепарат Доцетаксел в режимах ПХТ	6.19	1.34	34.40	0.023
Уровень креатинина в периоде до ПХТ.	1.01	0.99	1.038	0.032

Взаимосвязь нарушения систолической функции миокарда ЛЖ с противоопухолевой терапией

Статически достоверное значимое отрицательное влияние было отмечено при использовании режима TRF для лечения пациентов с локализацией опухоли головы и шеи, и пищевода. Так, в группе пациентов со снижением ФВ ЛЖ $\geq 10\%$, использование режима TRF увеличивает риск развития систолической дисфункции миокарда ЛЖ (ОШ 14.12 при 2.5-97.5% ДИ (1.6-183.19) $p=0.02$), а также, в группе пациентов со снижением $GLS > 15\%$, где химиопрепарат доцетаксел оказался независимым фактором влияния по данным построенной многофакторной модели (ОШ 6.19 при 2.5-97.5% ДИ (1.34-34.40) $p=0.02$).

Полученные данные коррелируют с данными мировой литературы, где в разных источниках литературе сообщается, что использование химиопрепаратов из группы «Таксанов» в различных режимах ПХТ имеет разный процент влияния на систолическую дисфункцию миокарда, частота развития дисфункции миокарда для препарата паклитаксел составляет 0,2 до 4%, а для препарата доцетаксел составляет 2.3–13%.

Литературные данные о высокой эффективности и наличии высокой токсичности режима химиотерапии TRF, были продемонстрированы в исследовании Peng H. и др, где изучалась 10-

летняя выживаемость при проведении химиотерапии по схеме TPF, при этом у пациентов, получивших схему терапии в режим TPF, развивался в 3-5 раз более высокий эффект гемотоксичности по сравнению с двухкомпонентным режимом химиотерапии PF. Таким образом, была выдвинута теория, что добавление доцетаксела к схеме PF (цисплатин + 5-фторурацил) приводит к более высокой токсичности.

По результатам нашего поиска в мировой литературе не было выявлено данных, доказывающих влияние режима TPF на систолическую функцию миокарда ЛЖ, однако полученные нами результаты доказывают, что такая токсичность существует и играет важную роль в развитии систолической дисфункции миокарда.

Влияние противоопухолевой лекарственной терапии на уровень NT-proBNP

Учитывая, что показатели NT-proBNP у 48 (39,3%) пациентов до химиотерапии имели повышенное значение >125 пг/мл, было принято решение провести 3 расчета показателей NT-proBNP:

1. Группа пациентов со значением NT-proBNP >125 пг/мл в периоде после ПХТ; где у 36 (29.5%) пациентов уровень NT-proBNP впервые увеличился выше >125 пг/мл,
2. Группа пациентов с 50% увеличением значений NT-proBNP от исходного уровня в период после первого курса химиотерапии; где у 69 (56,5%) пациентов уровень NT-proBNP увеличился на 50% от исходного значения,
3. Группа пациентов с 100% увеличением значений NT-proBNP от исходных значений; где у 41(33,6%) пациентов NT-proBNP увеличился в 100% от исходного значения.

Мы рассчитали данный показатель по нижеуказанной формуле (Рисунок 4).

$$\text{NT-proBNP}_{\%} = \frac{\text{NT-proBNP}_{post} - \text{NT-proBNP}_{pre}}{\text{NT-proBNP}_{pre}} \times 100\%$$

Рисунок 4 – Формула расчета значений NT-proBNP в %

По результатам многофакторного анализа, увеличение NT-proBNP на 50%, и 100% и более от исходного значения играло независимым предиктором снижения GLS >15% от исходного значения в периоде после химиотерапии ОШ 1,33 при 2.5-97.5% ДИ (1.21-1.53), p<0.001.

С одной стороны, это доказывает тесную связь определения раннего нарушения систолической и диастолической функции миокарда, как было ранее описано, а с другой стороны, демонстрирует возможность повышения уровня NT-proBNP при наличии других патологий (повышение уровня NT-proBNP наблюдалась у пациентов с тромботическими осложнениями ОШ 1.002 при 2.5-97.5% ДИ (1.001-1.003), p<0.01).

Статическая обработка данных группы пациентов с повышением уровня тропонина I в периоде после ПХТ

Референтные значения тропонина I в нашем исследовании: для мужчин менее 34,2 пг/мл; для женщин менее 15,6 пг/мл.

У 4 (3,3%) пациента выявлено увлечение тропонина I от уровня референтных значений в период после противоопухолевой лекарственной терапии.

По данным однофакторного регрессионного и многофакторного анализов достоверных значимых влияний на увеличение уровня тропонина I в период после первого курса противоопухолевой лекарственной терапии не было получено.

Ограничения исследования

В нашем исследовании до начала противоопухолевой лекарственной терапии не оказались пациенты с:

- полной блокадой левой ножки пучка Гиса;
- синдромом WPW;
- ЭКС;
- сниженной или умеренно сниженной систолической функцией ЛЖ;
- постоянной формой фибрилляции предсердий.

Размер выборки, наличие различных видов злокачественного новообразования и различных режимов противоопухолевой лекарственной терапии не позволили нам оценить эффективность описанного метода для каждого типа рака и режима противоопухолевой лекарственной терапии отдельно.

Применение алгоритмов машинного обучения в приложении в нашем исследовании ограничено качеством записей ЭКГ, особенно морфологическими аномалиями комплексов QRS. Забор венозной крови непосредственно после введения противоопухолевой лекарственной терапии не выполнялся.

ВЫВОДЫ

1. В период между первым и вторым курсом противоопухолевой лекарственной терапии (от 14 до 21 дня) эпизоды преходящей ишемии миокарда развились у 13,6% пациентов, нарушения сердечного ритма, не потребовавшие коррекции терапии выявлены у 22,9%, тромботические осложнения у 6,5%, острое нарушение мозгового кровообращения развилось у 1,6%, смертность от сердечно-сосудистых причин составила 4,1%, частота госпитализации в кардиологическое отделение составила 17,2% пациентов.

2. В период после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии при удаленном одноканальном мониторинге электрокардиограммы выявлено: удлинение интервала QTc ≥ 500 мс у 6,6% пациентов, удлинение интервала QTc больше, чем на 60 мс от исходного значения у 4,1% пациентов, впервые выявленные пароксизмы фибрилляции предсердий у 8,2%

пациентов, абсолютное снижение фракции выброса левого желудочка на $\geq 10\%$ от исходного значения у 5,7%, относительное снижение глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка $> 15\%$ от исходного значения у 19,9%, диастолическая дисфункция левого желудочка 2-3 степени развилась у 25,4% пациентов, уровень показателя NT-proBNP > 125 пг\мл у 68,9% пациентов зарегистрирован, у 29,5% пациентов уровень NT-proBNP увеличился впервые > 125 пг\мл, увеличение концентрации NT-proBNP на 50% и более от исходного уровня у 56,5%, увеличение концентрации NT-proBNP на 100% и более от исходного уровня наблюдалось у 33,6% пациентов.

3. Одноканальная электрокардиограмма с использованием методов машинного обучения обладает высокой точностью выявления диастолической дисфункции левого желудочка 2-3 степени у онкологических пациентов при сравнении с эхокардиографией: AUC 0.88 при 2.5-97.5% ДИ (0.82-0.93), чувствительность – 80% при 2.5-97.5% ДИ (0.7-1), специфичность – 95% при 2.5-97.5% ДИ (0.89-1), диагностическая точность метода 89,3%.

4. Впервые выявленная диастолическая дисфункция левого желудочка 2-3 степени в период между первым и вторым курсом противоопухолевой лекарственной терапии составила 22,1% пациентов. При построении многомерной модели наиболее значимыми предикторами диастолической дисфункции оказались: снижение фракции выброса левого желудочка $\geq 10\%$ (ОШ 1,6 при 2.5-97.5% ДИ (1.25-2.17), ($p=0.001$)) и уровень NT-proBNP до начала противоопухолевой терапии (ОШ 1.009 при 2.5-97.5% ДИ (1.004-1.016) ($p=0.002$)), возраст (ОШ 1.073 при 2.5-97.5% ДИ (1.022-1.13) ($p=0.007$)).

5. Использование химиопрепарата 5-фторурацил в двух- и трехкомпонентных химиотерапевтических режимах противоопухолевой лекарственной терапии, ассоциировано с увеличением риска нарушения диастолической функции левого желудочка (ОШ 2,5 при 2.5-97.5% ДИ (1.2-5.31), $p=0.015$).

Использование режима противоопухолевой лекарственной терапии TPF (Доцетаксел + Цисплатин + 5-фторурацил) увеличивает вероятность снижения глобальной деформации миокарда левого желудочка $> 15\%$ (ОШ 14.12 при 2.5-97.5% ДИ (1.6-183.19), $p=0.02$), увеличения уровня NT-proBNP на 100% и более (ОШ 3.35 при 2.5-97.5% ДИ (1.42-8.07), $p=0.006$).

При использовании химиопрепарата Доцетаксел в других трехкомпонентных режимах: глобальная деформация миокарда снижалась $> 15\%$ относительно исходного уровня (ОШ 6.19 при 2.5-97.5% ДИ (1.34-34.40) $p=0.02$), увеличения уровня NT-proBNP на 100% и более (ОШ 3.35 при 2.5-97.5% ДИ (1.24-9.45), $p=0.019$).

При многофакторном анализе, предикторами развития пароксизмов фибрилляции предсердий оказались: локализация опухолевого процесса в пищеводе (ОШ 17.0 при 2.5-97.5% ДИ (1.79-164.34), ($p<0.01$)) и использование режима противоопухолевой лекарственной терапии

FLOT (Доцетаксел + Оксалиплатин + 5-фторурацил) (ОШ 7.28 при 2.5-97.5% ДИ (1.32-34.79), $p=0.014$). Независимым предиктором удлинения интервала QTc более 500 мс оказалось нарушение диастолической дисфункции левого желудочка 2-3 степени в период до начала химиотерапии (ОШ 14.01 при 2.5-97.5% ДИ (3.005-101.19), $p=0.001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ежедневная удаленная регистрация одноканальной электрокардиограммы (14-21 день) может быть рекомендована онкологическим пациентам с впервые выявленными солидными опухолями после проведения первого курса двух- и трёхкомпонентных режимах противоопухолевой лекарственной терапии для выявления и мониторинга пароксизмов фибрилляции предсердий, удлинения интервала QT, а также диастолической дисфункции левого желудочка.
2. При использовании режима химиотерапии TRF (Доцетаксел + Цисплатин + 5-фторурацил) и химиопрепарата доцетаксел в трехкомпонентных режимах рекомендована оценка глобальной деформации миокарда левого желудочка и определение уровня NT-proBNP до и после проведения первого курса химиотерапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Междисциплинарный подход к лечению сердечно-сосудистых осложнений у онкологического пациента / **З.З. Фашафша**, Д.Ф. Меситская, М.И. Секачева [и др.] // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов 2021. Санкт-Петербург, 21-23.10.2021г. С. 438
2. Диагностические аспекты сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии / **З.З. Фашафша**, Д.Ф. Меситская, Ф.Ю. Копылов [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 40-45. doi: 10.17116/kardio20221501140. [Scopus](обзор)
3. Особенности ранней динамики эхокардиографических показателей у онкологических пациентов на фоне химиотерапии / **З.З. А. Фашафша**, П. Ш. Чомахидзе, Д. Ф. Меситская [и др.] // **Российский кардиологический журнал**. – 2022. – Т. 27, № 11. – С. 22-28. doi:10.15829/1560-4071-2022-5093. [Scopus]
4. Дистанционный мониторинг интервала QT электрокардиограммы на фоне полихимиотерапии / **З.З.А Фашафша**, П.Ш. Чомахидзе, Д.Ф. Меситская [и др.] // **Кардиология**. – 2022. – Т. 63, № 5. – С. 12-18. doi:10.18087/cardio.2023.5.n2261. [Scopus]
5. Кардиотоксичность в терапии ангиосаркомы / **Заки З.А. Фашафша**, Д.Ф. Меситская, Ю.С. Агакина [и др.] // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов 2022. Казань, 29.09-01.10.2022г. С. 381
6. Патент на базу данных № **RU 2023621478**, «База данных пациентов (электрокардиограммы, протоколы эхокардиографии, кардиоспецифические показатели биохимического анализа крови) с впервые диагностированными злокачественными новообразованиями после проведения

первого курса полихимиотерапии». **Фашафша Заки З.А.**, Чомахидзе Пётр Шалвович, Меситская Динара Фератовна, Гогниева Дарья Геннадиевна, Андреев Денис Анатольевич, Полтавская Мария Георгиевна, Копылов Филипп Юрьевич. **Дата регистрации: 12 мая 2023г.**

7. Электрокардиографические и ультразвуковые признаки кардиотоксичности при полихимиотерапии. Место телемедицинских технологий / **З. Фашафша**, А.С. Фатьянова, Е.В. Поддубская [и др.] // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов **2023**. Москва, 21-23.09.2023г. С. 494

8. A single-lead ECG based cardiotoxicity detection in patients on polychemotherapy / D. F. Mesitskaya, **Z.Z.A. Fashafsha**, M. G. Poltavskaya, [et al.] // **IJC Heart & Vasculature**. – 2024. – Vol. 50. – P. 101336. doi: 10.1016/j.ijcha.2024.101336. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД- артериального давления

АМКР- антагонисты минералокортикоидных рецепторов

БКК- блокаторы кальциевых каналов

БРАП- блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВТЭО- венозные тромбоэмболические осложнения

ДД- диастолическая дисфункция

ДД-ЭКГ- диастолическая дисфункция, определенная по одноканальной ЭКГ

ДД-ЭхоКГ - диастолическая дисфункция, определенная по данным эхокардиографии.

ДИ- доверительный интервал

ДФ ЛЖ- диастолической функция левого желудочка

иАПФ- ингибиторы ангиотензин превращающий фермент

ИБС- ишемическая болезнь сердца

ИИ- искусственный интеллект

МО- машинное обучение

ОШ- отношение шансов

ПХТ- полихимиотерапия

СД- сахарный диабет

СНсФВ- сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ

ССЗ- сердечно-сосудистые заболевания

ССО- сердечно-сосудистые осложнения

ФВ ЛЖ- фракция выброса левого желудочка

ФП- фибрилляция предсердий

ФПГ – фотоплетизмография

ХСН- хроническая сердечная недостаточность

ЧСС- частота сердечных сокращений

ЭКГ- электрокардиограмма

ЭхоКГ- эхокардиография

BNP- Мозговой натрийуритический пептид

GLS- global longitudinal strain — глобальная продольная деформация

NT-proBNP - N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид