

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Фашафша Заки З.А.

Кардиомониторинг онкологических пациентов

3.1.20. Кардиология

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание научной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Копылов Филипп Юрьевич

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Секачева Марина Игоревна

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Распространенность кардиотоксичности противоопухолевой лекарственной терапии.....	12
1.2 Дисфункция миокарда левого желудочка.....	14
1.2.1 Систолическая дисфункция и противоопухолевая лекарственная терапия.....	14
1.2.2 Диастолическая дисфункция и противоопухолевая лекарственная терапия.....	16
1.3 Сердечные биомаркеры	17
1.3.1 Натрийуретические пептиды.....	17
1.3.2 Тропинины	20
1.4 Электрокардиография в кардиоонкологической практике.....	21
1.4.1 Удлинение интервала QTc.....	22
1.4.2 Фибрилляция предсердий.....	24
1.5 Телемедицинские технологии.....	25
1.5.1 Телемедицина и диастолическая дисфункция.....	26
1.5.2 Телемедицина в кардиоонкологии.....	28
1.5.3 Фибрилляция предсердий и искусственный интеллект.....	30
1.5.4 Удлинение интервала QT и телемедицинские технологии.....	32
1.6 Заключение.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Дизайн исследования.....	35
2.2 Методы обследования.....	37
2.2.1 Общеклиническое обследование	37
2.2.2 Лабораторная диагностика.....	37
2.2.3 Инструментальные методы исследований.....	38
2.2.3.1 Анализ одноканальной электрокардиограммы.....	38
2.2.3.2 Трансторакальная эхокардиография.....	41
2.3 Статистическая обработка данных.....	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	43
3.1 Клинические характеристики пациентов.....	43
3.2 Сердечно-сосудистые осложнения, выявленные после проведенного первого курса противоопухолевой лекарственной терапии.....	49
3.3 Диастолическая дисфункция левого желудочка 2-3 степени.....	49

3.4 ROC-анализ диастолической дисфункции левого желудочка.....	57
3.5 Систолическая дисфункция левого желудочка.....	58
3.6 Удлинение интервала QTc > 500 мс.....	60
3.7 Впервые выявленная форма фибрилляции предсердий.....	63
3.8 Результаты биохимических анализов крови.....	64
3.8.1 Статическая обработка данных групп пациентов с увлечением NT-proBNP.....	64
3.8.2 Статическая обработка данных группы пациентов с повышением уровня тропинина I в периоде после химиотерапии.....	76
3.9 Госпитализация в кардиологическое отделение.....	76
3.10 Преходящая ишемия миокарда.....	79
3.11 Венозные тромботические осложнения.....	81
3.12 Смертность.....	83
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	85
4.1 Ограничения исследования.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
ВЫВОДЫ.....	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧАНИЙ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	97
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Шкала Хорана (Khorana).....	108
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Шкала оценки общего состояния онкологического больного (ECOG).....	109
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS).....	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире, второе место занимают онкологические заболевания, которые в 2020 г. унесли почти 10 млн жизней, или почти каждого шестого умершего по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)[1]. Современные методы диагностики и лечения привели к значительному прогрессу в выявлении и лечении онкологических заболеваний, благодаря новым методам лечения, такие как хирургическое, лучевая и лекарственная терапия и, в частности, комбинированная полихимиотерапия. К сожалению, данные методы лечения не обходятся без риска возникновения побочных кардиологических осложнений, несмотря на вклад онкологического заболевания в развитие сердечно-сосудистых осложнений. Важно подчеркнуть, что различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой, развившиеся на фоне лечения онкологических больных, принято назвать кардиотоксичностью [1].

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.

В 2016 году рабочая группа по онкологическим заболеваниям и сердечно-сосудистой токсичности европейского общества кардиологов опубликовала меморандум по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности [3]. При российском кардиологическом обществе в 2018 году была создана секция по кардиоонкологии, в которую вошли 37 специалистов из разных городов Российской Федерации. Кардиоонкологические общества (ESC, PКО, RUSSCO, ESMO и др.) уделяют особое внимание детальной оценке состояния сердечно-сосудистой системы пациентов до начала, во время и после противоопухолевого лечения. В 2022 г. ЕОК впервые разработало клинические рекомендации по кардиоонкологии [4].

Данные рекомендации особое внимание уделяют методам диагностики кардиотоксичности, включая эхокардиографию (ЭхоКГ), кардиоспецифические маркеры и электрокардиографию (ЭКГ), по данным которой можно выявить проявления кардиотоксичности - нарушение ритма сердца, включая тахи- и брадиаритмии,

наджелудочковые и желудочковые аритмии, нарушения проводимости, и в частности, удлинение интервала QT.

Данные методы исследований могут выявить ранние признаки сердечно-сосудистых осложнений (ССО), ассоциированные с противоопухолевой лекарственной терапией путем мониторинга пациентов после лечения [5,6], однако данные методы не всегда доступны, особенно на амбулаторном этапе в межкурсовом периоде после противоопухолевой лекарственной терапии, когда большая часть ССО 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 проблемой для изучения.

Одним из возможных путей решения данной проблемы является использование телемедицинских технологий.

В настоящее время в медицину активно внедряется цифровая технология, применение телемониторинга и телемедицины с целью контроля за пациентами, в частности, использование смартфонов с целью мониторинга ЭКГ, где активно изучается возможность их использования в разных направлениях кардиологии: мониторинг интервала QT, сердечного ритма при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий (ФП), систолической и диастолической функции миокарда, уровня артериального давления [7].

Данный вид контроля за пациентами не ограничивается экономическими, географическими и бюрократическими барьерами, и 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

Кардиоонкология достаточно новое направление в медицине, и большая часть работ, посвященных оценке риска и влияния противоопухолевой лекарственной терапии на развитие сердечно-сосудистых осложнений, не учитывают необходимость оценки сердечной функции у онкологических пациентов на амбулаторном этапе в период между курсами химиотерапии.

В настоящее время активно изучается эффективность внедрения дистанционных устройств в разных областях медицины, и, в частности, в кардиологии и онкологии [76]. Особое внимание уделяется прогнозированию и выявлению сердечной дисфункции, нарушения сердечного ритма и проводимости [77,78]. 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 [81,82].

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 [68,70,88,85,90]. Однако, исследования, посвящённые определению систолической и диастолической дисфункции при помощи портативных устройств, встречаются редко.

За последние годы по данным отечественной литературе был достигнут значительный прогресс в диагностике и выявлении сердечно-сосудистых осложнений при помощи портативных устройств, включая, выявление и прогнозирование нарушения сердечного ритма и проводимости [87, 92], и одно из самых важных исследований было продемонстрировано по определению диастолической дисфункции миокарда у пациентов с сердечной недостаточности [69].

В свете признанной высокой значимости кардиотоксичности остается одной из основных проблем кардиоонкологии. Существующие исследования, направленные на раннее выявление и контроль сердечно-сосудистых осложнений после проводимой химиотерапии, остаются крайне востребованными, и бы позволили оптимизировать надзор и профилактику за этими осложнениями.

Таким образом, результаты данного исследования могут позволить углубить понимание проблемы, и внедрить новый метод дистанционного наблюдения за сердечной функцией у онкологических пациентов после проводимой противоопухолевой лекарственной терапии.

Цели и задачи исследования

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.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теория построена на основании тщательного анализа литературных данных, имеющих в исследуемой тематике, и соответствует существующим в настоящее время экспериментальным и практическим данным по теме научно-квалификационной работы (диссертации).

Идея базируется на анализе и обобщении теоретических и практических данных зарубежных и отечественных исследований и ранее полученных результатов по рассматриваемой тематике.

Использованы современные методы клинического, инструментального и лабораторного обследования больных со злокачественными новообразованиями, соответствующие поставленным задачам методы сбора, регистрации, вмешательства, статистической обработки данных, что позволило получить достоверные результаты исследования

В данной работе проведена комплексная оценка диастолической функции миокарда левого желудочка при помощи эхокардиографии и алгоритма машинного обучения одноканального электрокардиографа с последующим определением точности алгоритма машинного обучения в диагностики диастолической дисфункции у онкологических пациентов до и после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии. Кроме того, проводилось дистанционное наблюдение при помощи одноканального электрокардиографа за нарушением сердечного ритма сердца и проводимости.

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.

Личный вклад автора

Автор участвовал во всех этапах исследования: разработке дизайна исследования, постановке целей и задач исследования, анализе литературных данных по теме диссертации, наборе участников исследования, оценке их клинических данных, имеющихся лабораторно-инструментальных показателей: данные одноканальной ЭКГ, данные эхокардиографии (ЭхоКГ) с тканевой доплерографией, уровень артериального давления, сбор данных о проводимой кардиотропной и противоопухолевой лекарственной терапии. Автору принадлежит ведущая роль в статистической обработке: сравнительный и регрессионный анализ, построение многомерных моделей, построение ROC-кривых, расчет чувствительности, специфичности и диагностической точности одноканальной ЭКГ по сравнению с эхокардиографией у онкологических пациентов, анализ и обобщение полученных результатов. С участием автора сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Полученные результаты опубликованы в научных журналах и доложены на отечественных и международных конференциях. Вклад автора является определяющим в проведении диссертационной работы.

Положения, 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 TPF (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.

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.

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).

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Как известно в настоящее время, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются ведущими причинами смертности не только в России, но и в мире [8]. При этом разработка и использование современных методов лечения злокачественных новообразований, с одной стороны, улучшили выживаемость, в основном благодаря новым классам и схемам химиопрепаратов, но с другой стороны, новые методы чреватые повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и могут привести к летальному исходу, особенно в долгосрочном периоде после лечения.

1.1 Распространенность кардиотоксичности противоопухолевой лекарственной терапии

Как известно, смертность от рака имеет тенденцию к снижению, что приводит к значительному увеличению числа выживших, однако, число заболеваний, связанных с новым химиотерапевтическим лечением, растет [9]. В связи с этими изменениями все большее внимание уделяется побочным эффектам терапии рака, и в частности, сердечно-сосудистым осложнениям. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания могут осложнить проведение противоопухолевой терапии, и в некоторых случаях, даже привести к её прекращению.

По данным программы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER), которая использовалась для сравнения общей популяции США с 3 234 256 выжившими после рака в США (1973–2012 гг.). Приблизительно 370 000 выживших после лечения рака ежегодно умирают от сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Частота развития ССО варьируют от локализации рака, метода лечения, дозировки химиопрепаратов и методом диагностики онкологического пациента.

Согласно классификации предложена T.M Suter и M.S Ewer, существует два типа кардиотоксичности (Рисунок 1) [11]:

А. Кардиотоксичность I типа - необратимое структурное повреждение кардиомиоцитов, как правило, зависит от кумулятивной дозы химиопрепарата. Ведущий представитель данного типа является группа антрациклинов.

Б. Кардиотоксичность II типа - обратимое функциональное нарушение миокарда, не зависит от кумулятивной дозы химиопрепарата; представителями данной группы являются анти-HER2-препараты рецепторов эпидермального фактора роста 2 типа и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). В отличие от I типа, кардиотоксичность II типа имеет гораздо большую вероятность функционального восстановления.



Рисунок 1 - Патофизиологические различия между необратимым повреждением (тип I) и обратимой дисфункцией кардиомиоцитов (тип II)

Факторы риска и применение различных методов лечения рака могут влиять на проявление обеих форм повреждения, в то время как сердечно-сосудистая терапия может отсрочить или предотвратить окончательное проявление функциональной сердечной дисфункции [12].

Существующие в литературе статические данные заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений на фоне проводимой полихимиотерапии (ПХТ) варьируют в зависимости в основном от двух групп факторов:

1. факторы, ассоциированные со спецификой химиотерапевтических препаратов; кумулятивной дозы препарата, режима введения, а также длительности периода введения.
2. Факторы, ассоциированные с сопутствующим сердечно-сосудистым риском, возрастом и полом пациента.

С целью оценки риска кардиотоксичности Herrmann J. опубликовал шкалу оценки риска кардиотоксичности (Таблица 1) в зависимости от вышеуказанных факторов [13].

Таблица 1 - Оценка риска кардиотоксичности J. Herrmann

Риск, связанный с применяемым препаратом	Риск, связанный с пациентом
1. Высокий риск – 4 балла Антрациклины, циклофосфаты, ифосфамид, клофарабин, герцептин 2. Промежуточный риск – 2 балла Доцетаксел, пертузумаб, сунитиниб, Сорафиниб 3. Низкий (1 балл): Дазатиниб, бевацизумаб, иматиниб, Лапатиниб 4. Очень низкий (0 баллов): Этопозид, ритуксимаб, талидомид	Каждый из перечисленных факторов – 1 балл: 1. Кардиомиопатия или ХСН, 2. ИБС или ее эквиваленты (включая периферический атеросклероз) 3. АГ 4. Сахарный диабет 5. Предшествующая или совместная лучевая 6. Предшествующая или совместная лучевая терапия 7. Возраст < 15 или > 65 лет 8. Женский пол
ХСН- хроническая сердечная недостаточность, ИБС- ишемическая болезнь сердца, АГ- артериальная гипертония,	
Общий риск кардиотоксичности (количество баллов в зависимости от назначенного химиотерапевтического препарата + 1 балл за каждый фактор риска, зависимый от пациента): : > 6 – очень высокий, 5 – 6 – высокий, 3 – 4 – промежуточный, 1 – 2 – низкий, 0 – очень низкий	

1.2 Дисфункция миокарда левого желудочка

Как известно, оценка сердечной функции в течение периода противоопухолевого лекарственного лечения необходима для диагностики потенциальной сердечной недостаточности (СН), поскольку она может возникать вследствие нарушения систолической и/или диастолической функции миокарда [14]. А также, наиболее распространенными признаками кардиотоксичности являются систолическая и диастолическая дисфункция миокарда, приводящие к необратимой СН и даже смерти при отсутствии своевременного лечения [15].

1.2.1 Систолическая дисфункция и противоопухолевая лекарственная терапия

Систолическая дисфункция миокарда левого желудочка является одним из наиболее грозных сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии, и может быть причиной прерывания противоопухолевого лечения и ухудшения прогноза пациентов с развитием сердечной недостаточности [16].

Наиболее часто систолическую дисфункцию левого желудочка связывают с применением антрациклиновых антибиотиков (антрациклиновая кардиомиопатия) и HER2-таргетной терапией (трастузумаб, пертузумаб и др.), однако частота возникновения дисфункции миокарда левого желудочка, развившейся вследствие применения кардиотоксичных противоопухолевых препаратов варьируется в зависимости от разных групп и вводимой дозы противоопухолевых лекарственных препаратов [3, 109].

В настоящее время онкологическим больным рекомендуется проводить комплексную клиничко-инструментальную (анамнез, физикальное обследование, ЭКГ, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), глобальная продольная систолическая деформация (GLS)) и лабораторную (высокочувствительный тропонин, мозговой натрийуретический пептид (BNP)) диагностику с целью выявления ранней систолической дисфункции [5].

Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов по кардиоонкологии от 2022, разработаны совместно с Европейской Гематологической ассоциацией (EHA), Европейским Обществом терапевтической радиологии и Онкологии (ESTRO) и Международным Обществом кардиоонкологии (IC-OS) определение сердечной дисфункции, связанной с терапией рака носит симптомный и бессимптомный характер [4].

На основе этого было предложено классифицировать сердечную дисфункцию, связанную с терапией рака на две основные группы:

1. Симптомная дисфункция сердца (сердечная недостаточность*); с учетом фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и кардиоспецифические биомаркеры (N-концевой прогормон мозговой натрийуретический пептид -N-terminal pro-brain natriuretic peptide -NT-proBNP):

А. Очень тяжелая форма: СН, требующая инотропную поддержку, механическую поддержку кровообращения или решения вопроса о трансплантации

Б. Тяжелая форма: требуется госпитализация по поводу СН.

В. Умеренная форма: необходимость амбулаторной интенсификации диуретической и терапии СН.

С. Легкая форма: легкие симптомы СН, усиление терапии СН не требуется

*Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности от 2021г, где СН — это не отдельный патологический диагноз, а клинический синдром, состоящий из основных симптомов (например, одышка, отек лодыжек и утомляемость), которые могут сопровождаться клиническими признаками (например, повышенное давление в яремной вене, легочные хрипы и периферический отек), и традиционно подразделяется на отдельные фенотипы на основе измерений ФВ ЛЖ: сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ - $ФВ ЛЖ \leq 40\%$, сердечная

недостаточность с умеренно сниженной ФВ ЛЖ - ФВ ЛЖ 41-49% и сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) - ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ [14].

2. Бессимптомная сердечная дисфункция, связанная с противоопухолевой терапией:

А. Тяжелая форма: новое снижение ФВ ЛЖ до $< 40\%$

В. Умеренная форма: новое снижение ФВ ЛЖ на $\geq 10\%$ до ФВ ЛЖ 40–49% или новое снижение ФВ ЛЖ на < 10 процентных единиц до ФВ ЛЖ 40–49% и либо новое относительное снижение GLS $> 15\%$ от исходного значения или новое повышение сердечных биомаркеров (сердечные тропонины Т/И (сTnI/сTnT) > 99 -й перцентили, Мозговой натрийуритический пептид (BNP) ≥ 35 пг/мл, NT-proBNP ≥ 125 пг/мл или новый значительное повышение от исходного значения).

С. Легкая форма: ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и новое относительное снижение GLS на GLS $> 15\%$ от исходного значения и/или новое повышение сердечных биомаркеров (сTnI/сTnT) > 99 -й перцентили, BNP ≥ 35 пг/мл, NT-proBNP ≥ 125 пг/мл или новый значительное повышение от исходного значения).

1.2.2 Диастолическая дисфункция и противоопухолевая лекарственная терапия

В настоящее время, понятие диастолической функции левого желудочка отражает нарушение способности расслабления миокарда левого желудочка с последующим нарушением процесса наполнения ЛЖ, в основном за счёт повышенного давления наполнения, необходимого для обеспечения соответствующего ударного объема [17].

В современной литературе достаточно описаны процессы нарушения релаксации миокарда левого желудочка, в основе которых лежат структурные и функциональные изменения миокарда левого желудочка, вследствие нарушения метаболического внутриклеточного обмена веществ, развития окислительного стресса, снижения уровней оксида азота с последующей дисфункцией эндотелия и развития интерстициального фиброза и хронического низкоинтенсивного воспаления [18].

Согласно современным рекомендациям, диастолическая дисфункция (ДД) занимает центральное место в развитии хронической СНсФВ, которая характеризуется высокой сердечно-сосудистой смертностью [19].

Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, диастолическая дисфункция ЛЖ, определяемая при помощи ЭхоКГ, лежит в основе диагностики СНсФВ [14].

Исследование диастолической дисфункции широко распространено у онкобольных как до, так и во время лечения; однако нет никаких данных, что проявление диастолической

дисфункции ЛЖ может служить основной причиной для прекращения терапии [3]. Важно отметить, что метаболизм различных групп химиопрепаратов сопряжён внутриклеточными метаболическими изменениями с развитием структурных изменений миокарда, в основе которых лежит окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, непосредственные токсические влияния на миокард с последующим развитием диастолической дисфункции. Следует отметить, что у пациентов с нормальной диастолической функцией после противоопухолевой лекарственной терапии в дальнейшем не отмечалось снижение систолической функции ЛЖ. Несмотря на то, что диастолическая дисфункция, как правило, появляется раньше систолической на фоне лечения рака, ее ценность в прогнозе поздней кардиотоксичности зависит от множества факторов, включая возраст, наличие АГ и повышенной преднагрузки на ЛЖ [20].

1.3 Сердечные биомаркеры

В кардиоонкологии сердечные биомаркеры (натрийуретические пептиды и тропонины) используются не только как метод оценки риска перед противоопухолевым лекарственным лечением, но и как метод диагностики ранней кардиотоксичности, в идеале до развития необратимого повреждения миокарда, и тем самым позволяя онкологическим больным безопасно продолжать лечение.

Сердечные биомаркеры полезны для раннего выявления повреждения миокарда ЛЖ, особенно на доклиническом этапе, подтверждения дисфункции миокарда, когда визуализация предоставляет ограниченную или неубедительную информацию, а также они играют важную роль в определении стратегии лечения онкологического больного, включая начало кардиопротекции, биомаркеры служат инструментом динамического наблюдения за состоянием миокарда левого желудочка до развития симптоматической СН.

1.3.1 Натрийуретические пептиды

В семействе натрийуретических пептидов выделяют основные три типа: А, В, С.

Предсердный натрийуретический пептид типа А (atrial natriuretic peptide -ANP), синтезируется преимущественно предсердиями [21].

Мозговой натрийуретический пептид типа В свое название получил из-за того, что по структуре соответствовал пептиду, обнаруженному ранее в мозге свиньи. Он синтезируется преимущественно васкулярным эндотелием желудочками сердца.

Натрийуретический пептид типа С (C-type natriuretic peptide- CNP) синтезируется преимущественно васкулярным эндотелием [22].

Мозговой натрийуретический пептид типа В имеет предшественника - проBNP, состоящего из 108 аминокислотных остатков. Он синтезируется преимущественно в кардиомиоцитах левого желудочка, в последующем расщепляется на активный BNP и неактивный N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид (NT-проBNP) [23].

Однако, из-за высокой концентрации NT-проBNP в крови и большого молекулярного веса его можно легко обнаружить в крови, что делает его одним из ранних детекторов выявления нарушения диастолической функции миокарда, и, соответственно определение NT-проBNP становится более целесообразным, чем BNP [24]. Период полужизни для BNP составляет 20 мин, а для NT-проBNP 120 мин [25].

Механизм работы натрийуретических пептидов (НУП) известен давно, с учетом их прямого вазодилатирующего эффекта на сосуды через циклической гуанозинмонофосфатной системы НУП называют «семейством вазоактивных пептидов». НУП также способны стимулировать синтез оксида азота в гладкомышечных клетках сосудов. Основные функции натрийуретических пептидов заключается в подавлении секреции альдостерона, ангиотензина II, подавлении функции симпатической нервной системы, а также они способны стимулировать синтез оксида азота в гладкомышечных клетках сосудов, тем самым вызывая периферическую вазодилатацию, усиление диуреза, снижение давления в артериях [14]. Стимулирующим элементом повышенной секреции НУП является объемная перегрузка полостей сердца, путем повышения диастолического растяжения и систолического напряжения стенок желудочков миокарда [26].

NT-проBNP в настоящее время являются одними из основных маркеров для диагностики дисфункции миокарда на ранних ее стадиях. NT-проBNP повышается как у пациентов с клинически выраженной дисфункцией левого желудочка, так и у бессимптомных пациентов [27].

Оценка концентрации НУП играет важную роль в диагностике СНсФВ, повышенная концентрация служит диагностическим критерием диагноза ХСН [14,28]. Однако следует отметить, что причины повышения НУП разные- они бывают как сердечно-сосудистые (СН, ФП, тромбэмболические осложнения, миокардит, кардиомиопатия, хирургические вмешательства на сердце), так и внекардиальные (пожилой возраст, ишемический инсульт, нарушение функции почек, дисфункция печени, хроническая обструктивная болезнь легких, тяжелые метаболические и гормональные нарушения. Данные причины могут снизить диагностическую точность НУП [29].

В ряде работ по сравнению концентрации нейрогормональных маркеров у нормотоников и больных с неконтролируемой АГ не выявлено убедительных различий их уровней в плазме крови [30]. Но при этом у пациентов с гипертрофией ЛЖ уровень BNP был более высоким, чем у гипертоников; отмечена положительная корреляционная связь концентрации BNP с толщиной стенок и массой миокарда ЛЖ. Также уровень BNP был выше, чем у гипертоников, при нарушении диастолического расслабления ЛЖ: установлены корреляционные связи между уровнем этого нейрогормона и выраженностью диастолической дисфункции левого желудочка [31].

Использование НУП играет важную роль в кардиоонкологической практике, они используются как метод оценки риска перед противоопухолевым лекарственным лечением, а также во время и после лечения для мониторинга ранней кардиотоксичности и скрининга поздних побочных эффектов у онкологических пациентов после завершения лечения с целью оценки прогноза и предотвращения ХСН. НУП являются потенциальным биомаркером для стратификации сердечно-сосудистого риска у онкологических пациентов [29].

Несколько исследований показали роль измерения НУП до начала терапии или изменения НУП для прогнозирования будущей кардиотоксичности. Исходно НУП могут повышаться у онкологических пациентов, в зависимости от стадии и характера онкологического заболевания. Об этом пишут Pavo N и др. в своем исследовании, где было включено 555 пациентов с различными типами опухолей, и описали, что исходные повышенные значения функциональных кардиоспецифических биомаркеров (включая NT-proBNP и тропонины) были связаны со смертностью от всех причин, предполагая, что наличие субклинического повреждения миокарда может быть напрямую связано с прогрессированием онкологического заболевания [32].

В исследовании Demissei B. и др. оценивалась связь между изменениями кардиоспецифических биомаркеров и сердечной дисфункцией у 323 пациенток с раком молочной железы, получившие антрациклиновую и/или трастузумаб химиотерапию, в течение максимум 3,7 лет с проведением серийных эхокардиограмм. В данном исследовании наблюдалась умеренная связь между изменениями NT-proBNP и фракции выброса левого желудочка в общей группе. Это было наиболее выражено при последовательном приеме антрациклина и трастузумаба. Отмечалась снижение ФВ ЛЖ на 1,1% [95% ДИ от -1,8 до -0,4] с каждым увеличением NT-proBNP в два раза. Увеличение NT-proBNP также было связано ССО (отношение рисков 1,56; 95% ДИ 1,32–1,84) [33].

Cornell, R.F. и др. описывают в своем исследовании, что НУП у пациентов с множественной миеломой до лечения могут быть прогностическим маркером для последующих ССО. Пациенты, получавшие терапию на основе карфилзомиба с исходным повышенным

уровнем BNP более 100 пг/мл или N-концевым уровнем proBNP выше 125 пг/мл, имели повышенный риск развития ССО (отношение шансов 10.8; $P < 0,001$). Повышенное содержание

НУП, возникающее в середине первого цикла лечения карфилзомибом, было связано со значительно более высоким риском ССЗ (отношение шансов 36.0; $P < 0,001$) [34].

Однако, в регистре CARDIOTOX у 855 пациентов, получавших ряд онкологических методов лечения, включая лучевую терапию, как NT-proBNP, так и повышение уровня высокочувствительного тропонина исходно не были связаны с развитием тяжелых ССО [35].

Согласно рекомендациям по кардиоонкологии европейского общества кардиологов от 2022г, исходная оценка уровня тропнина I и НУП (BNP или NT-proBNP) рекомендуется для стратификации исходного сердечно-сосудистого риска у онкологических пациентов с планируемой противоопухолевой лекарственной терапией. Определение динамики BNP или NT-proBNP, также является главной задачей для выявления сердечной дисфункции. Согласно данному документу, новый рост сердечных биомаркеров NT-proBNP ≥ 125 пг/мл, а BNP ≥ 35 пг/мл считается значимым [4].

1.3.2 Тропинины

Сердечные тропонины представляют собой комплекс, состоящий из трех субъединиц: тропонин Т, тропонин С, тропонин I [36]. Сердечные тропонины I и Т являются в основном компонентами сократительного аппарата в кардиомиоцитах, тогда как аминокислотный состав субъединицы тропонина С аналогичен таковому в скелетной мускулатуре, это определяет их высокую специфичность в качестве биомаркера повреждения миокарда [37].

Тропонин Т выявляется также при разрушении скелетных мышц, что может привести к ложноположительным результатам при использовании наборов для определения наличия повреждения миокарда и, таким образом, тропонин I остается наиболее точным при диагностике повреждения миокарда [38].

Высвобождения тропонинов в результате повреждения кардиомиоцитов, может произойти как при физиологических процессах (длительных нагрузках, психоэмоциональных стрессах), так и при патологических состояниях (миокардиты, почечная недостаточность, сепсис, химиотерапевтическое лечение онкологических заболеваний и др.) [39].

В кардиоонкологической практике тропонины играют важную роль в диагностике ранних повреждений миокарда. Тропонин I может быть обнаружен и обладает предсказующей способностью дисфункции миокарда ЛЖ до снижения ФВЛЖ у пациентов, получавших различные схемы химиотерапии [40].

В своем исследовании Cardinale D. и др. продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность сTnI как предиктора ранней стадии развития дисфункции миокарда ЛЖ у 204 пациентов с раком молочной железы, яичников, легкого на фоне высокодозного химиотерапевтического лечения, включая эпирубицин, циклофосфамид, ифосфамид, карбоплатин. У пациентов с повышенным уровнем тропонина I была обнаружена сильная ассоциация между кратковременным приростом тропонина I и наибольшим снижением ФВ ЛЖ ($r = -0,87, p < 0,0001$) [41].

Другие авторы показали, что последовательное измерение уровня сTnI в сыворотке крови выявляет субклиническое повреждение миокарда даже у пациентов, получавших стандартную дозу антрациклина (доксорубицин+ циклофосфамид).

Так, например, Auner и др. сообщили об увеличении тропонин I у 15% пациентов, получавших стандартные дозы АС, с пиковым уровнем примерно через 18 дней после терапии. У пациентов с повышенным уровнем сTnI наблюдалось значительно большее абсолютное снижение ФВЛЖ, чем у пациентов без повышения маркера (10 % против 2 %; $p=0,017$) [42].

Specchia и др. описали значительное снижение ФВЛЖ у пациентов с повышенным уровнем тропонина I, получавших схему терапии АС по поводу лейкоза [43].

В исследовании Tzolos E. и др., где включалось 72 женщины с раком молочной железы, получавшие кумулятивную дозу эпирубина, через 24 часа после введения дозы антрациклина, концентрации сTnI увеличивались в среднем на 50 % ($P < 0,001$) с каждым последующим циклом лечения. Всего у 45 пациентов измеряли тропонин непосредственно перед шестым циклом лечения, у 21 (46,6%) из которых концентрация сTnI была повышена, что указывало на повреждение миокарда. Так же важно отметить, что концентрация тропонина I перед вторым циклом лечения была сильным предиктором последующего повреждения миокарда [44].

Учитывая эти факты, стоит полагать, что тропонины могут прогнозировать будущую дисфункцию миокарда ЛЖ, так как повышенное значение тропонина после химиотерапии тесно связана со степенью снижения ФВЛЖ. В настоящее время все кардиоонкологические сообщества уделяют особое внимание определению значения тропонина I до, во время и после полихимиотерапевтического лечения. И особую роль играет тропонин в стратификации риска кардиотоксичности до ПХТ лечения [45, 46].

1.4 Электрокардиография в кардиоонкологической практике

ЭКГ остается на сегодняшний день один из базовых методов диагностики заболеваний сердца. Электрокардиография - незаменимый метод диагностики сердечных заболеваний,

широкому распространению которого во всем мире способствовали некоторые ее особенности: простая методика записи, неинвазивность метода, не требует большие финансовые и материальные расходы, при этом электрокардиография отличается большими диагностическими возможностями и высокой информативностью.

ЭКГ представляет собой зарегистрированную кривую электрического возбуждения в сердце, отражающую особенности его распространения по предсердиям и желудочкам. Любое ЭКГ позволяет диагностировать различные заболевания сердца и патологические изменения в нем. Значение этих нарушений в повседневной практике врача в последние годы значительно возросло, что связано, прежде всего, с тем, что сейчас в связи с возможностью точной диагностики аритмий появились многочисленные новые методы лечения. Некоторые электрокардиографические феномены, такие, как блокады правой и левой ножек пучка Гиса, синдром удлиненного интервала QT, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), а также синдром Лауна-Ганонга-Левина (LGL), можно диагностировать только при помощи электрокардиографии.

Несмотря на ценную диагностическую информацию, полученную при ЭКГ, очень часто изменения, выявленные при помощи ЭКГ, могут быть неспецифичны и требуют дополнительные методы исследования, как, например, при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), перикардите, миокардите, электролитных нарушениях.

Регистрация ЭКГ покоя до начала терапии, в период проведения и по завершении противоопухолевого лечения является одним из ключевых звеньев в диагностике кардиотоксичности. Она позволяет выявлять любые формы аритмий, изменения ST-T, нарушения проводимости, и, в частности, удлинения интервала QT.

1.4.1 Удлинение интервала QTc

Особое внимание в кардиоонкологии уделяется удлинению интервала QT, поскольку последний тесно связан с развитием желудочковых нарушений ритма, в том числе полиморфной желудочковой тахикардии, так называемой *torsade de pointes*, что может привести к летальному исходу. Клиническая картина варьирует от минимальных симптомов в виде перебоев в работе сердца до внезапной сердечной смерти. Нормальные интервалы QTc обычно составляют <450 мс у мужчин и <460 мс у женщин. На каждые 10 мс увеличивается риск аритмических событий примерно на 5% [47].

Многие классы противоопухолевых препаратов могут вызывать удлинение интервала QT. К ним относят триоксид мышьяка, антрациклины, антиметаболиты, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы гистондеацетилазы и ингибиторы протеинкиназы C [48].

Частота удлинения интервала QT и клинически значимых аритмий при использовании противоопухолевых препаратов варьируется в зависимости от препаратов.

В своем систематическом обзоре (PRISMA) Porta-Sánchez A. и др. сообщают, что в существующих литературных данных, частота удлинения интервала QTc у пациентов, получивших антрациклины, колебалась от 0% до 22%, хотя QTc >500 мс, аритмии или внезапная сердечная смерть (ВСС) встречались крайне редко. Риск удлинения интервала QTc при получении таргетной терапии колебался от 0 до 22,7 %, при этом серьезное удлинение интервала QTc >500 мс наблюдалось у 0–5,2 % пациентов[49].

В исследовании Mazur и др. у 23 пациентов с имплантированными кардиовертерами дефибрилляторами по поводу антрациклиновой кардиомиопатии частота устойчивой желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков (ФЖ) составила 30,4% [50].

В своем исследовании с участием 102 пациентов Wacker A. и др. показали, что использование препарата из химиотерапевтической группы антиметаболитов (5-фторурацил) приводило к умеренному увеличению длительности интервала QTc, в среднем на 15 мс, и способствовало возникновению желудочковой экстрасистолии по данным холтеровского мониторирования ЭКГ [51].

Также, в своем исследовании Коса, D. и др. описывают удлинение QTc в 19% случаев при использовании капецитабина, который по своей структуре является пролекарством и превращается в активный метаболит 5-фторурацила [52].

Следует отметить, что удлинение интервала QT может быть неспецифичным при химиотерапевтическом лечении, и его возникновение может быть вызвано с метаболическим дисбалансом и зависит от других факторов риска. Из основных факторов риска удлинения интервала QT у онкологических пациентов можно назвать: электролитный дисбаланс, который может возникнуть из-за тошноты, рвоты или диареи с последующим развитием гипокалиемии и гипомагниемии. Также имеются немодифицируемые факторы: скрытый врожденный синдром удлиненного интервала QT, женский пол, возраст >65 лет, наличие ССЗ в анамнезе (перенесенный инфаркт миокарда), нарушение метаболизма, хронические заболевания почек и печени. Немаловажным фактором является одновременное использование средств, удлиняющие интервал QT (антиаритмические, антибиотики, противогрибковые, противорвотные и др.) [3].

В целом желудочковые аритмии обычно не наблюдаются, если интервал QT не превышает 500 мс или его изменение не превышает 60 мс [53].

В современных кардиоонкологических рекомендациях, выполнение ЭКГ покоя в 12 отведениях рекомендуется на начальном этапе до начала ПХТ, а также через 7-15 дней после ее начала а затем контроль проводится в ходе лечения в зависимости от используемого

химиотерапевтического препарата и состояния пациента. Принято считать, что удлинение интервала QTc > 500 мс или более чем на 60 мс от исходного уровня ассоциировано с кардиотоксичным эффектом, при котором нужно прекратить противоопухолевую терапию [3,4,12].

1.4.2 Фибрилляция предсердий

ФП представляет собой одну из разновидностей суправентрикулярных нарушений ритма сердца, при которой частота предсердного ритма > 300 импульсов в мин. Она характеризуется отсутствием зубцов Р на ЭКГ, и не регулярностью интервала RR. Важным моментом для постановки диагноза ФП является необходимость регистрации эпизода аритмии с характерными ЭКГ-признаками длительностью не менее 30 сек, что ассоциировано с риском тромбоэмболии.

Для развития ФП требуется наличие триггера запускающего механизма. Основную роль в развитии пароксизма ФП происходит из-за структурного ремоделирования миокарда предсердий, приводящего к электрической диссоциации между мышечными волокнами и проведением возбуждения. Данные электроанатомической субстраты вызывают появление множественных очагов циркуляции возбуждения (re-entry), которые поддерживают дальнейшие рецидивы ФП [54].

Этиология развития ФП не всегда остается ясной. В литературе описаны существующие факторы риска возникновения ФП, такие как, врожденные или приобретенные структурные поражения миокарда, артериальная гипертензия, ИБС (выявляется фоном у 20 % пациентов), возраст старше 40 лет, ожирение (25% с ожирением страдают ФП), сахарный диабет (СД) (отмечается у 20 %), электролитные нарушения и дисфункция щитовидной железы [55,56,57].

Распространенность ФП в общей популяции в целом составляет от 1% до 2%. Она увеличивается до 10% в возрасте 80 лет и до 18% в возрасте 85 лет. ФП связана с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, включая 5-кратный риск инсульта и 3-кратный риск сердечной недостаточности, а также удвоение уровня смертности [58,59].

Увеличенная распространенность злокачественных новообразований у пожилых людей и особенно с присутствием коморбидности, включая гипоксию и метаболические изменения, ассоциирована с повышением риском развития ФП. Как известно из литературных данных, аритмии могут выявляться у 16-36% онкологических пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение, при том частота развития ФП наблюдается от 4% до 5%, и может быть связана либо с самим раком, либо с воздействием химиотерапевтических препаратов на миокард. Патофизиологический механизм ФП, связанной с раком, еще остается

неясным, но, по некоторым данным, этот тип ФП может быть связан с хроническим воспалением, вызванным злокачественными новообразованиями [60,61].

Yuan M. и др. в своем метаанализе, где было включено пять исследований с участием 5 889 234 онкологических пациентов, показали, что пациенты с солидным раком имели более высокий риск развития фибрилляции предсердий по сравнению с пациентами без рака (ОШ 1,47 при (95% ДИ от 1,31 до 1,66, $p < 0,00001$). Риск фибрилляции предсердий был самым высоким в течение 90 дней после постановки диагноза рака (ОШ 7,62, 95% ДИ от 3,08 до 18,88, $p < 0,00001$), и этот риск со временем уменьшался [62].

Принимая во внимание миокардиальный механизм токсичности, противоопухолевые препараты могут приводить к аритмиям за счет прямого воздействия на внутриклеточные сигнальные пути, окислительный стресс, хроническое воспаление, апоптоз. Некоторые химиотерапевтические препараты, такие, как ингибитор тирозинкиназы (ибрутиниб) в 3,3%, препараты алкилирующей группы (Цисплатин, циклофосфамид) в 15,5%, Антиметаболиты (5-фторурацил, лейковорин) в 2,6%, таксаны (паклетаксел, доцетаксел) в 9,4% и антрациклины (доксорубицина) могут вызвать ФП с частотой более 10% [63,64].

В разных клинических исследованиях демонстрировалась разная частота возникновения ФП, что вероятно связана с лечением противоопухолевыми препаратами.

Например, в исследовании Numico. G и др. отмечалась ФП у 6,9% из 393 пациентов во время первого курса химиотерапии доксорубицином [65].

В мировой и отечественной литературе, исследования по мониторингу кардиотоксичности у онкологических пациентов на фоне ПХТ, в виде нарушений диастолической дисфункции, сердечного ритма и проводимости сердца, и, в частности ФП, удлинения интервала QT немногочисленны. Хотя данные нарушения как выше упоминалось, при несвоевременной диагностики являются одними из факторов развития необратимых повреждения миокарда с одной стороны, а с другой стороны могут повлиять на процесс лечения онкологических больных. Это может способствовать как прекращению химиотерапевтического лечения, так и возникновению жизнеугрожающих ССО, а в некоторых случаях может привести к летальному исходу.

1.5 Телемедицинские технологии

В настоящее время активно изучается эффективность внедрения дистанционных устройств в разных областях медицины, и, в частности, в кардиологии.

Цифровое здоровье — это общий термин для описания использования цифровой информации, данных и коммуникационных технологий для сбора, обмена и анализа

медицинской информации с целью улучшения здоровья пациентов, образования и предоставления медицинских услуг [66].

Телемедицина — это многогранный термин, охватывающий применение телематики в медицине для обеспечения удаленной диагностики и/или лечения с помощью набора средств связи, включая телефоны, смартфоны и мобильные беспроводные устройства, с видеосоединением или без него.

Эта концепция охватывает телемедицину, электронные медицинские карты, мониторинг имплантируемых устройств, данные носимых датчиков, аналитику и искусственный интеллект (ИИ), и персонализированную медицину. Среди них «мобильное здравоохранение» — компонент цифрового здравоохранения, определяемый Всемирной организацией здравоохранения — как «медицинская практика и практика общественного здравоохранения, поддерживаемая мобильными устройствами, такими как мобильные телефоны, устройства для мониторинга пациентов, персональные цифровые помощники и другие беспроводные устройства» [66].

Применение телемониторинга и телемедицины — относительно новое, но быстро развивающееся направление в медицине. Телемедицинский мониторинг в кардиологии используется в основном для скрининга, диагностики, контроля лечения и управления хронических заболеваний, включая систолическую дисфункцию, ФП, удлинение интервала QT и сердечную недостаточность [108]. Считается, что телемедицина может снизить затраты, связанные со здравоохранением [67, 68].

Данный вид контроля за пациентами не ограничивается экономическими, географическими и бюрократическими барьерами, удаленный мониторинг может стать решением для поддержки и улучшения ухода за онкологическими пациентами в течение химиотерапевтического лечения.

1.5.1 Телемедицина и диастолическая дисфункция

На сегодняшний день, в мировой литературе существует единственное исследование с использованием телемедицинских технологий для контроля ДД левого желудочка.

Однако, в данных мировой литературе достаточное количество исследований посвящённых эффективности телемониторинга, ИИ и МО в прогнозировании и выявлении дисфункции миокарда, а также контроля за течением ХСН, позволяющих предотвратить развитие и декомпенсацию ХСН, и тем самым снизить частоту госпитализации и смертности [68,70].

В исследовании Кузнецовой Н.О. и др. 153 пациентам, страдающим хронической сердечной недостаточностью, были выполнены регистрация одноканальной ЭКГ при помощи портативного электрокардиографа и проведены измерение параметров систолической и диастолической функции ЛЖ при помощи ЭхоКГ. По результатам исследования значения оказались статистически достоверными: систолическая дисфункция по параметрам портативного электрокардиографа с чувствительностью до 83% при специфичности 74%. А также наличие ДД ЛЖ по параметры QTc и QRS с чувствительностью до 77% и специфичностью 69% [69].

Рандомизированное исследование «Вмешательство по телефону при хронической сердечной недостаточности» (DIAL) было одним из первых работ, посвященных структурированной поддержке по телефону у 1518 пациентов с сердечной недостаточностью, рандомизированных в группу «вмешательства» с помощью телефона или в контрольную группу «обычного ухода». В группе «вмешательства» медицинский персонал (медсестры) звонили пациентам каждые 14 дней в течение года. Они мониторировали жалобы пациентов на наличие одышки, усталости, измерения ежедневного веса, прогрессирования отеков, соблюдения диеты, приема лекарственных препаратов и физической активности. В группе «вмешательства» было меньше повторных госпитализаций как в краткосрочной перспективе, так и в течение 1–3 года после прекращения вмешательства. В конце исследования, в группе «вмешательства» показатель качества жизни был выше, чем в группе обычного ухода [71].

В метаанализе Inglis и др. проанализировали 16 исследований, посвященных вмешательствам по поводу смартфона, и выявили незначительную тенденцию к снижению смертности по сравнению с обычным наблюдением (ОР 0,88 [95% ДИ 0,76–1,01], $p=0,08$), но значимое снижение числа госпитализаций по поводу СН на 23% (ОР 0,77). [95 % ДИ 0,68–0,87] [72].

Одним из достижений в области информатики, который может быть применен для управления ХСН, является искусственный интеллект (ИИ) с использованием машинного обучения (МО). Исследования с применением ИИ в кардиологии многочисленны, особенно дистанционный мониторинг для диагностики сердечной недостаточности.

Работа Samad и др. является одной из крупных исследований посвященным ИИ с использованием МО для прогнозирования выживаемости пациентов по данным ЭхоКГ и электронных медицинских карт. В данное исследование было включено 171 510 пациентов, которым было выполнено 331 317 эхокардиограмм в крупной региональной системе здравоохранения в исследовании оценивалась прогностическая эффективность нелинейных моделей машинного обучения по сравнению с моделями линейной логистической регрессии. Модели машинного обучения достигли значительно более высокой точности прогнозирования

(все $AUC > 0,82$) по сравнению с обычными показателями клинического риска ($AUC =$ от 0,61 до 0,79), при этом нелинейные модели случайного леса превосходят логистическую регрессию ($p < 0,01$). Модель случайного леса, включающая все эхокардиографические измерения, дала самую высокую точность прогноза ($p < 0,01$ для всех моделей и продолжительности выживания) [73].

Телемониторинг в современных рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической СН от 2021 г. рекомендуется у пациентов с ХСН, степень доказательства Ib [14].

Основным удобным, доступным, простым скрининговым методом диагностики с помощью телемедицинских технологий в кардиологии является регистрация ЭКГ. Задачами которой являются выявление нарушения сердечного ритма, проводимости и определения артериального давления. В последние годы данные технологии направлены на определение систолической и диастолической дисфункции миокарда.

В отечественном исследовании Гогиберидзе, Н. и др. было включено 50 пациентов с артериальной гипертензией, при этом оценивалась достоверность результатов измерения артериального давления (АД) с помощью портативного устройства для безманжетного определения АД (CardioQVARK®) по сравнению с результатами, полученными с помощью стандартного метода измерения АД по методу Короткова. Результаты не показывали статистически значимых различий по средним показательным значениям систолического и диастолического давления. Чувствительность нового метода в выявлении артериальной гипертензии составила 77% (95% ДИ: 46; 95), специфичность 100% (95% ДИ: 91; 100), точность 94% (95% ДИ: 83; 99) [74].

Исследование по оценке возможности ЭКГ в качестве скринингового метода для выявления бессимптомной дисфункции миокарда проводилось в клинике Майо, США. В ходе исследования, были включены данные 12-канальной ЭКГ и ЭХОКГ 44 959 пациентов с последующим обучением сверточной нейронной сети на основе данных только ЭКГ для выявления пациентов с желудочковой дисфункцией. По результатам исследования была построена прогностическую модель с чувствительностью до 86,3%, специфичность до 85,7%, при этом точность составила 85,7% [75].

1.5.2 Телемедицина в кардиоонкологии

Появление и развитие персонализированной медицины, искусственного интеллекта (ИИ) и машинного обучения в медицине и кардиоонкологии дает возможность для более

целенаправленного, персонализированного подхода к сердечно-сосудистым осложнениям лечения рака.

Надлежащее внедрение этих новых методов может способствовать более справедливому подходу к адекватному и всеобщему доступу к кардиоонкологической помощи, улучшению результатов, связанных со здоровьем, а также позволит системам здравоохранения устранить цифровой разрыв.

Наиболее распространенными медицинскими специальностями среди клинических испытаний, проведенных с ИИ, являются онкология (26,3%) и кардиология (15%) [76].

В ретроспективном исследовании Zhou Y. и др. по данным эхокардиографии 4309 онкологических больных предсказывали сердечную дисфункцию, где лабораторные данные имели ограниченную ценность. AUC 0,85 была получена только из данных ЭхоКГ, а AUC 0,74 была получена на основании лабораторных данных. В последующем создана комбинированная модель, включающая оба типа данных, продемонстрировала наилучшие результаты для диагностики сердечной дисфункции (AUC 0,91). Этот анализ демонстрирует наиболее надежные оценки риска для кардиоонкологических заболеваний, доступные в опубликованной литературе по искусственному интеллекту [77].

В 2019 году, в исследовании Desai L. и др. были включены данные ЭКГ 589 детей, получавших антрациклины по поводу различных видов рака. Исследование показало, что снижение на 0,6 мВ суммы абсолютной амплитуды QRS в 6 отведениях от конечностей и увеличение интервала QTc на 10 мс связано с 17% (ОР 1,174; $p = 0,003$) и 10% (ОР 1,098, $p < 0,006$) повышенным риском развития кардиомиопатии. Изменения ЭКГ были более выражены у тех, кто получал более высокие дозы антрациклинов. Но в данном исследовании не оценивали использование ИИ для прогнозирования кардиомиопатии [78].

При этом недавнее исследование показало, что алгоритмы искусственного интеллекта, обученные на ЭКГ 1217 детей, перенесших рак (лимфома/лейкемия), получившие антрациклиновую терапию (средний возраст группы составил 31,7 года), могут предсказать развитие поздней кардиомиопатии с чувствительностью 76%, специфичность 79% и AUC 0,87 (95% ДИ 0,83–0,90) [79].

До сих пор, телемедицинские технологии и ИИ показывали большие перспективы в кардиоонкологических исследованиях. Частично это стало возможным благодаря доступности клинических данных с использованием ЭКГ и ЭхоКГ. Однако, на данный момент нет данных в мировой литературе по определению диастолической дисфункции у онкологических пациентов на фоне проведенной ПХТ с использования ИИ.

1.5.3 Фибрилляция предсердий и искусственный интеллект

Недавние результаты, связывающие результаты ИИ по данным ЭКГ с тяжелыми сердечными заболеваниями, представляют собой гигантский шаг вперед в кардиологии. Точнее, с помощью алгоритмов искусственного интеллекта в анализе ЭКГ в 12 отведениях можно предсказать предрасположенность пациента к ФП при нормальном синусовом ритме [80].

Более того, недавние технологические достижения в биомедицинской инженерии позволили записывать ЭКГ в отведении I с помощью умных часов, что дает огромные возможности для удаленного скрининга пациентов для обнаружения и прогнозирования различных сердечно-сосудистых рисков, облегчая диагностику и достижение своевременного вмешательства. Современная литература показывает, что ЭКГ в отведении I, собранная с помощью умных часов, сравнима с ЭКГ зарегистрированного в течение суточного мониторинга ЭКГ или стандартной ЭКГ в 12 отведениях, с точки зрения известных характеристик ЭКГ [81,82].

В исследовании WATCH AF, Dögg M. и др. сравнивали диагностическую точность обнаружения мерцательной аритмии (AF) с помощью алгоритма на основе умных часов с использованием фотоплетизмографических (ФПГ) сигналов с диагнозом врачей-кардиологов с помощью ЭКГ. Результаты исследования WATCH AF показывают, что обнаружение ФП с помощью смарт-часов в принципе осуществимо с очень высокой диагностической точностью; Для алгоритма ФПГ чувствительность 93,7% (95% доверительный интервал [ДИ]: от 89,8% до 96,4%), специфичность 98,2% (95% ДИ: 95,8% до 99,4%) и точность 96,1% (95% ДИ: от 94,0% до 97,5%) для выявления ФП [83].

Другое проспективное дистанционное клиническое исследование для изучения нового алгоритма на основе ФПГ для выявления ФП с помощью наручных устройств. (Fitbit и смартфоны). По результатам исследования, положительная прогностическую ценность выявления нерегулярного ритма у участников в возрасте ≥ 65 лет составило 97,0% (95% ДИ, 91,4–99,4%) [84].

В исследовании Haberman Z. и др. по оценке беспроводного мониторинга ЭКГ в режиме реального времени с одним отведением, поддерживаемый устройствами iOS и Android, у 381 участника. 30-секундные регистрации ЭКГ в I отведении были получены с помощью чехла для iPhone или iPad. Авторы сравнили стандартную ЭКГ в 12 отведениях с ЭКГ смартфона у здоровых молодых людей, спортсменов и пациентов кардиологических клиник. Оценивалась точность определения исходных параметров ЭКГ, частоты и ритма. Как смартфон, так и стандартные ЭКГ обнаруживали частоту и ритм предсердий, АВ-блокаду и задержку комплекса

QRS с одинаковой точностью. Чувствительность варьировала от 72% для QRS и в 94% для ФП, специфичность превышала 94% для обоих методов [85].

В систематическом обзоре Biersteker T. и др. авторы сравнивали данные ЭКГ в одном отведении, зарегистрированных при помощи мобильных медицинских устройств (mHealth), 14 исследований с 4617 участниками, со стандартной ЭКГ в 12 отведениях или холтеровским мониторингом с целью определения диагностической частоты выявления ФП, у пациентов в возрасте 16 лет и старше, которые имели повышенный риск развития аритмии. Все исследования, кроме одного, показали более высокую частоту выявления ФП в группе mHealth по сравнению с контрольной группой (ОШ 1,00–35,71), при этом все клинические исследования показали статистически значимое увеличение выявления ФП (ОШ 1,54–19,16) [86].

В зарубежной литературе, не сообщалось об исследованиях использования ИИ с помощью ЭКГ для выявления и прогнозирования ФП или других аритмий у онкологических пациентов или выживших после химиотерапевтического лечения.

Однако, прогностические инструменты на основе ИИ, использующие недорогие, доступные и потенциально удаленно применимые данные ЭКГ, могут стать полезными для скрининга и диагностики в фибрилляции предсердий у кардиоонкологических пациентов.

В отечественной литературе, опубликована часть работы Фашафша З. и состав. по определению эффективности дистанционного одноканального мониторинга электрокардиограммы ЭКГ в выявлении удлинения скорректированного интервала QTc у онкологических пациентов на фоне проведения противоопухолевой лекарственной терапии с помощью портативного электрокардиографа. По результатам было выявлено впервые возникшие пароксизм ФП в 6,1% длительностью более 30 сек [87].

Согласно опубликованному документу европейского общества кардиологов от 2020г, по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий введен новый термин, касающийся скринингового определения ФП при помощи имплантируемых кардиомониторов или носимых мониторов, субклиническая ФП — включает в себя эпизоды частого предсердного ритма (обычно устанавливается в ≥ 5 мин), подтвержденные как ФП, трепетание предсердий или предсердная тахикардия, или эпизоды ФП, детектированные по данным имплантируемых кардиомониторов или носимых мониторов, и подтвержденные визуальным просмотром внутрисердечных электрокардиограмм или ЭКГ-зарегистрированного ритма [88].

Учитывая данные мировой литературы, выявление, мониторинг и прогнозирования возможности развития ФП у онкологических пациентов является малоизученной, но и актуальной задачей современной кардиоонкологии для изучения.

1.5.4 Удлинение интервала QT и телемедицинские технологии

Использование ИИ и телемониторинга для регистрации ЭКГ с целью определения удлинения интервала QT достаточно эффективно. Многочисленные исследования за последние 10-летия продемонстрировали высокую точность одноканальных ЭКГ в определении интервала QT и QTc по сравнению со стандартной ЭКГ.

Так, в своем исследовании Garabelli P. и др. определяли точность портативного аппарата, разработанный AliveCor, для регистрации ЭКГ в отведениях I и II, где измерялся интервал QTc у добровольцев и госпитализированных пациентов с синусовым ритмом, авторы сравнивали интервал QTc в отведениях I и II, полученные смартфонами и ЭКГ в 12 отведениях. Для расчета интервала QTc по частоте сердечных сокращений использовали метод Базетта. У 99 здоровых добровольцев QTc портативного аппарата продемонстрировал хорошую согласованность (смещение = 4 миллисекунды, стандартное отклонение смещения = 11 миллисекунд) по сравнению с ЭКГ в 12 отведениях с использованием метода согласия Бланда-Альтмана. Тем самым авторами сделан вывод, что кардиомониторинг при помощи портативного аппарата позволяет точно измерить интервал QTc при синусовом ритме по сравнению с ЭКГ в 12 отведениях у здоровых добровольцев [89].

В проспективном исследовании, проведенном в учебной больнице Leeds Teaching Hospital NHS Trust с использованием портативного устройства для регистрации ЭКГ в 6 отведениях, Kardia L. и др. сравнивали ЭКГ портативного аппарата со стандартной ЭКГ в 12 отведениях, зарегистрированные у некардиологических 1015 пациентов в больнице и на амбулаторном этапе. Среднее отклонение между регистраторами были небольшими для PR, QRS, электрической сердечной оси, с площадью анализа под кривой (AUC) > 80%. Среднее отклонение для QT и QTc (между регистраторами ЭКГ) также были небольшими: AUC для отведений QT > 75%, а AUC для отведений QTc > 60% [90].

В проспективном много центровом исследовании Kaleschke G. и др., авторы оценили диагностическую точность одноканального устройства ЭКГ (Omron HeartScan 801®), у 508 пациентов, зарегистрированных в четырех центрах AFNET в университетских больницах Гамбурга, Магдебурга, Мюнхена и Мюнстера с июля 2007 г. по февраль 2008 г., были записаны 30-секундные одноканальные ЭКГ и сравнены со стандартной ЭКГ в 12 отведениях. Выявление нормальной ЭКГ (чувствительность 91% и специфичность 95%), ФП (чувствительность 99% и специфичность 96%) и аномалии зубца T (чувствительность 90% и специфичность 75%). Точность диагностики атриовентрикулярной узловой блокады была умеренной (чувствительность 79% и специфичность 99%). Непрерывные параметры хорошо

коррелировали: ($r^2= 0,89$ для частоты сердечных сокращений, $0,83$ для интервала PR, $0,78$ для продолжительности QRS и $0,89$ для QTc). r - коэффициента корреляции Пирсона [91].

В отечественной литературе опубликована работа по выявлению частоты удлинения интервала QTc при помощи дистанционной одноканальной ЭКГ (CardioQVARK), у пациентов, получающих противотуберкулезную химиотерапию. В ходе исследования пациентам регистрировались одноканальные электрокардиограммы длительностью 5 мин. Корригированный интервала QT был рассчитан по формуле Базетта при ЧСС от 60 до 100 в мин, а при ЧСС менее 60 или более 100 по формуле Фредерика. Было выявлено удлинение интервала QT в среднем (QTc=476 мс) в 117 (12,2%) случаях, из 958 ЭКГ у 41 (32,5%) пациента. В 116 (92%) случаях в терапию был включен хотя бы один препарат, влияющий на продолжительность интервала QT [92].

По данным мировой литературы, мониторингования удлинения интервала QT при помощи дистанционных одноканальных ЭКГ, у онкологических пациентов с солидными опухолями на фоне проведения ПХТ не существует.

1.6 Заключение

Вышеуказанные работы подчеркивают важность кардиомониторинга онкологических пациентов на фоне противоопухолевого лекарственного лечения, с акцентом внимания на необходимости тщательного наблюдения с проведением стандартных методов исследований с целью профилактики, определения возможности своевременного развития и выявления кардиотоксичности на ранних ее этапах, и, в частности, дисфункции миокарда, ФП и удлинения интервала QT.

А также на основании проведенного анализа следует, отметить высокую точность новых методов исследований с использованием телемедицинских технологии и ИИ, включая систему одноканального мониторинга ЭКГ в выявлении ФП, QTc, дисфункции миокарда.

На данный момент направление кардиоонкологии активно использует телемедицинские технологии для мониторинга кардиологических осложнений на фоне онкологического лечения, но, с другой стороны, разные области мониторинга остаются скрытыми и требуют дальнейшую работу и интеграцию новых методов контроля и диагностики.

Точная и своевременная диагностика кардиотоксичности имеет решающее значение для своевременного назначения кардиопротективной терапии, которая может существенно повлиять на исход онкологического пациента, делая онкологическое течение терапии безопасной и не перерывая ее.

Использование дистанционной одноканальной ЭКГ для выявления кардиотоксичности у онкологических пациентов является новым подходом, расширяющим возможности диагностики, дающим возможность для более целенаправленного, персонализированного подхода в выявлении сердечно-сосудистых осложнений лечения рака.

Учитывая актуальность современных данных персонализированной медицины в кардиоонкологии и отсутствия данных о своевременном выявлении признаков кардиотоксичности на ранних ее этапах при помощи дистанционного мониторинга ЭКГ, было проведено наше исследование, целью которого является определение эффективности дистанционного, одноканального, одноминутного кардиомониторинга портативного аппарата в выявление частоты удлинения интервала QT, ФП и наличия ДД у онкологических пациентов в периоде после первого курса полихимиотерапевтического лечения с впервые диагностированными солидными опухолями

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 противоопухолевой лекарственной терапии.

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.

2.1 Дизайн исследования

Исследование состояло из двух этапов. Период наблюдения пациентов составил в среднем 30 дней, а наблюдение за смертностью составило 2 месяца. На первом этапе было включено 162 пациента (Рисунок 2).

Критерии включения:

- возраст 18 лет и старше;
- подписанное информированное согласие;
- запланированное проведение адъювантной и неадъювантной (до 8 недель после оперативного вмешательства) ПХТ

Критерии исключения:

- отказ от продолжения участия в исследовании;
- неудовлетворительное качество одноканальной записи ЭКГ.
- неудовлетворительное качество ЭхоКГ, в том числе значимые клапанные патологии, значимые органические и функциональные изменения сердца;

- некомплаентность пациента к завершению регистрации ЭКГ при помощи мобильного устройства амбулаторно;
- непереносимость противоопухолевой лекарственной терапии по внесердечной причине.

Критерии невключения:

- пациенты, получавшие лучевую терапию в анамнезе;
- 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;
- пациенты с тяжелой печеночной и/или почечной недостаточностью;
- пациенты с тяжелыми двигательными нарушениями верхних конечностей или тремор рук
- пациенты с минимальной ожидаемой продолжительностью жизни менее 2-х месяцев.
- беременность

Первый этап (до проведения противоопухолевой лекарственной терапии): проводилось клиническое обследование пациентов, регистрация и обучение пациентов самостоятельной регистрации ЭКГ с помощью портативного электрокардиографа, регистрация 12-канальной стандартной ЭКГ в покое, ЭхоКГ, взятие образцов венозной крови для определения биохимических кардиоспецифических показателей (NT-proBNP, Тропонин I), оценка психоэмоционального статуса с использованием шкалы тревоги и депрессии (HADS) и оценка общего состояния онкологического больного при помощи шкалы ECOG.

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.

Временной интервал между первым и вторым курсами 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 пациента, перед проведением 2 курса противоопухолевого лекарственного лечения.

Пациенту проводились повторно ЭКГ, ЭхоКГ, взятие 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 статического анализа и получения результатов для создания многофакторных алгоритмов.



Рисунок 2 - Дизайн проводимого исследования

2.2 Методы обследования

2.2.1 Общеклиническое обследование

Всем пациентам проводилось клиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, физикальный осмотр с оценкой антропометрических данных, уровня АД, ЧСС.

2.2.2 Лабораторная диагностика

Был проведен забор венозной крови и биохимический анализ крови с исследованием уровней глюкозы плазмы крови натощак, креатинина, калий. Оценка лабораторных тестов проводилась на базе межклинической биохимической лаборатории централизованной

лабораторно-диагностической службы лабораторно-гемотрансфузиологического комплекса Клинического Центра Сеченовского Университета.

Забор венозной крови с определением уровня тропонина I, анализирован методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа в лаборатории Гемотест (ООО ЛАБОРАТОРИЯ ГЕМОТЕСТ).

Забор венозной крови на биохимический показатель NT-proBNP, анализирован методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа в лаборатории Гемотест (ООО ЛАБОРАТОРИЯ ГЕМОТЕСТ).

Референтные значения биохимических анализов крови в нашем исследовании для определения кардиотоксичности :

- ▶ для мужчин — менее 34,2 пг/мл;
- ▶ для женщин — менее 15,6 пг/мл.
- ▶ NT-proBNP < 125 пг/мл

2.2.3 Инструментальные методы исследований

2.2.3.1 Анализ одноканальной электрокардиограммы

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 МАХ30102 (Рисунок 3.А, 3.Б). Кардиомонитор CardioQVARK 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 автоматический анализирует параметры ЭКГ при помощи алгоритмов МО 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.

Временной интервал мониторингования и наблюдения за одноканальной ЭКГ соответствовал временному интервалу между первым и вторым курсами химиотерапевтического лечения, определен стандартом лечения онкологического процесса, рекомендуемым экспертами онкологических сообществ, и меняется в зависимости от схемы противоопухолевой терапии; в нашем исследовании составлял 14-21 дней.

Обследуемые параметры 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 QRST. Для QRS 0,6-0,1 с,
4. Интервал QTc:

- Норма для интервал QTc для мужчин <450 мс, женщин <460

Признаки кардиотоксичности:

- Удлинение интервала QTc ≥ 500 мс, дельта QTc ≥ 60 мс или их сочетание.
5. Определение ДД ЛЖ 2-3 степени, определенной при помощи алгоритма машинного обучения, разработано QardioQVARK.

В нашем исследовании, 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 точность составила 96,5%. Подробное описание алгоритма и его параметры приведено в работе авторов [107].

Стандартная 12- канальная ЭКГ проводилась с помощью электрокардиографа MAC 800 (США) в 12-ти отведениях. Оценивали сердечный ритм в покое, частоту сердечных сокращений, амплитуду зубцов R, интервалы PQ, QRS, QT, QTc, нарушения ритма и проводимости до и после ПХТ.



А



Б

Рисунок 3 – А. Одноканальный портативный электрокардиограф «CardioQVARK» с датчиками для регистрации фотоплетизмографии и электрокардиограммы; Б. Процесс записи одноканальной электрокардиограммы

2.2.3.2 Трансторакальная эхокардиография

Всем пациентам первого и второго этапов проводилось расширенное эхокардиографическое обследование с использованием трансмитрального доплеровского режима (TMD) и тканевой доплерографии.

ЭхоКГ исследование проводилось на сканере General Electric Vivid 7, двумя независимыми врачами функциональной диагностики. Врачи не имели данных о результатах одноканальной ЭКГ. Проводилось обследование в парастернальной, 4х-камерной, 2-х камерной позициях в В-режиме.

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 исходной считалось значимым в нашем исследовании для определения кардиотоксичности.

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

Снижение глобальной деформации миокарда ЛЖ strain $>15\%$ считалось конечной точки кардиотоксичности в нашем исследовании.

Определение диастолической дисфункции миокарда левого желудочка (ДД ЛЖ) 2-3 степени было оценено по результатам проведенного ЭхоКГ, на основании действующих рекомендаций [93,94]:

У пациентов с нормальной ФВ ЛЖ критериями ДД ЛЖ являются:

1. снижение скорости движения фиброзного кольца митрального клапана при тканевой доплерографии ниже 7 см/с на медиальной части и ниже 10 см/с на латеральной части;
2. расширение левого предсердия > 34 мл/м²;
3. скорость максимальной регургитации на трикуспидальном клапане $>2,8$ м/с;
4. расчет соотношения скорости кровотока через митральный клапан в первую фазу наполнения ЛЖ (E) и усредненной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана, определенной по тканевому доплеру (e') >14 .

При наличии у пациентов 3х или 4х из 4х критериев мы говорили о достоверном наличии ДД ЛЖ. Если устанавливался лишь 1 критерий, то ДФ считалась сохраненной. При 2х имеющихся критериях мы обращались к дополнительным критериям: давление в ЛП, соотношение E/A и скорость пика E, длительной первой фазы диастолы (DT).

2.3 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.

Оценка влияния факторов на конечную точку проведена с помощью алгоритма LASSO регрессии. Категориальные факторы приведены к бинарным (процедура one-hot-encoding), количественные признаки нормализованы. Указанные процедуры позволили определить

стандартизованные коэффициенты для каждого фактора и отобрать наибольшие из них по модулю. Благодаря алгоритму регрессии LASSO факторы, слабо влияющие на дисперсию конечной точки, получили коэффициенты, равные 0.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Клинические характеристики пациентов

В исследование было включено 162 пациента, из которых 40 были исключены по причинам, указанным в пункте (2.1 дизайн исследования). В окончательный анализ включено 122 пациента, одна группа онкологических пациентов старше 18 лет с впервые диагностированными солидными опухолями, разных локализаций, которым планировалось введение первого курса ПХТ по разным схемам противоопухолевой лекарственной терапии. Подробная клиническая характеристика пациентов (Таблица 2).

Таблица 2 - Клинические характеристики пациентов до начала химиотерапии

Параметры	Количество (n, %)
Возраст	60.4 ± 11.6
Пол <ul style="list-style-type: none"> • Женский • мужской 	65 (53.3%) 57 (46.7%)
Курение	54 (44.3%)
ИМТ <ul style="list-style-type: none"> • < 18 • 18-25 • 25-30 • 30-35 • 35-40 	3 (2.5%) 35 (28.7%) 57 (46.7%) 25 (20.5%) 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
Уровень тропонин I, пг/мл	3.0 ± 2.9
Уровень NT-proBNP, пг/мл	175.2 ± 236.8
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий в анамнезе	8(6,6%)
ССЗ 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%)

По результатам оценки динамики показателей среди пациентов, были обнаружены достоверные различия. Все показатели в период после химии достоверно повышались (Таблица 3, Таблица 4).

Таблица 3 - Параметры одноканальной ЭКГ до и после химиотерапии

Параметры	Среднее, станд. Отклонение до ПХТ	Среднее, стандартное отклонение после ПХТ	Значение-р
ЧСС, удр в мин	73.4 ± 9.0	82.3 ± 12.1	0,009
PQ, мс	147.3 ± 17.8	152.1 ± 18.7	0,007
QRS, мс	87.0 ± 15.1	89.4 ± 15.5	0,000
QTс, мс	424.6 ± 22.9	445.3 ± 29.3	0,02
*Наличие ДД-ЭКГ 2-3 степени, (n,%)	22 (18.0%)	49 (40.2%)	<0.001

* ДД-ЭКГ- диастолическая дисфункция, определенная по одноканальной электрокардиограммы.

Таблица 4 - Параметры эхокардиографии до и после химиотерапии

Параметры	Среднее, станд. Отклонение до ПХТ	Среднее, станд. Отклонение после ПХТ	Значение-р
ФВ ЛЖ (%)	62.9 ± 4.0	59.7 ± 4.4	0,002
GLS (%)	20.5 ± 1.9	18.7 ± 2.2	0,01
*ДД-ЭхоКГ 2-3 степени (n,%)	26 (21.3%)	57 (46.7%)	<0.001

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

Психосоматические состояния пациентов, а также риска кардиотоксичности были обследованы по разным шкалам (Таблица 5).

Таблица 5 - Шкалы оценки риска кардиотоксичности и психоэмоционального состояния пациента до и после химиотерапии

Шкалы*	Количество пациентов (n,%)	Количество пациентов (n,%)
Khorana ¹ (высокий риск)	13 (10.7%)	Не был оценен
ESOG ²		
0	115 (94.3%)	81 (66.4%)
1	7 (5.7%)	34(27,9%)
2	-	4 (3,28%)

Продолжение Таблицы 5

3	-	-
4	-	-
5	-	3(2,46%)
Тревога		Не была оценена
0	80 (65.6%)	
1	15 (12.3%)	
2	15 (12.3%)	
Депрессия		Не была оценена
0	71 (58.2%)	
1	35 (28.7%)	
2	16 (13.1%)	
Риск кардиотоксичности		Не был оценен
Низкий	-	
Промежуточный	22(18%)	
Высокий	73(59,9%)	
Очень высоки	27(22,1%)	

*(см. приложение)

- 1- Шкала Khorana - используется для стратификации риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у онкологических пациентов (Приложение А).
- 2- Шкала ECOG - пятибалльная шкала, которая используется для оценки общего состояния онкологического больного (Приложение В).
- 3- Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS) для определения уровня тревоги и депрессии у пациента, оценка эмоционального состояния и самочувствия пациента (Приложение С).

Лекарственные препараты получены пациентами в период до и после ПХТ (Таблица 6):
62 (50,8%) пациента принимали кардиологические препараты по поводу наличия исходных заболеваний сердца. Изменение схемы терапии, коррекции и/или назначения новых кардиологических препаратов после введения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии проводилось у 61 (50.0%) пациента.

Таблица 6 - Прием кардиологических лекарственных препаратов до и после ПХТ

Группа препаратов	Количество до ПХТ (n,%)	Количество после ПХТ (n,%)
Бета-адреноблокаторы (ББ)	45 (36,9%)	28 (23,0%)
Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ)	38 (31,6%)	32 (26,2%)

Продолжение Таблицы 6

Блокаторы рецептора ангиотензина II (БРАII)	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%)
Статины	16 (13.1%)	11 (9.0%)
Новые пероральные антикоагулянты (НОАК) <ul style="list-style-type: none"> • Ривароксабан • Апиксабан 	3 (2.5%) 10 (8,2%)	7 (5,74) 23 (18.9%)

В исследование были включены пациенты с различными локализациями опухолей (Таблица 7).

Таблица 7- Локализация опухолевого процесса на момент включения в исследование

Локализация опухоли	Группа	Локализация опухоли	Группа
Опухоли головы и шеи	16 (13.12%)	Почки	1 (0.82%)
Пищевод	4 (3.3%)	Поджелудочная железа	7 (5.7%)
Желудок	16 (13.1%)	Молочная железа	23 (18.86%)
Кишечник*	26 (21.3%)	Яичники	8 (6.56%)
Легкие	10 (8.2%)	Саркомы мягких тканей	1 (0.82%)
Мочевой пузырь	10 (8.2%)		

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

Режимы ПХТ, использованные в лечении пациентов (Таблица 8).

Таблица 8 - Режимы противоопухолевой лекарственной терапии на момент включения в исследование

Режим*	Количество (n,%)	Режим*	Количество (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%)
TPF	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%)		

*Режимы ПХТ:

FOLFOX - Оксалиплатин + 5-фторурацил

XELOX - Оксалиплатин + Капецитабин

TPF - Доцетаксел + Цисплатин + 5-фторурацил

PC - Паклитаксел + Карбоплатин

AC - Доксорубин + Циклофосфамид

FLOT - Доцетаксел + Оксалиплатин + 5-фторурацил

EP - Этопозид + Цисплатин

FOLFIRINOX - Оксалиплатин + Иринотекан + 5-фторурацил

FOLFIRI - Иринотекан + 5-фторурацил

AI - Доксорубин + Ифосфамид

GemCis - Гемцитабин + Цисплатин

GemCarbo- Гемцитабин+ Карбоплатин

Таргетная терапия в моно-режиме (0.82%)+ (2,46% в комбинациях с ПХТ)

Процент использования химиопрепаратов в выше представленных режимах, а также дозировки препаратов при разных режимах (Таблица 9).

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

Таблица 9 – Частота использования химиотерапевтических препаратов, дозировка и режим введения

Противоопухолевые Препараты*	Количество пациентов	Терапевтическая доза, использованная при разных режимах ПХТ
Сунитиниб	1 (0.82%)	Ежедневно: 37,5 мг внутрь (при лечении сарком мягких тканей) 50 мг/сут. Внутрь 1–4 недели, 2 недели перерыв или 50 мг/сут. Внутрь 1–2 недели, 1 неделя перерыв (ПКР)
Гемцитабин	9 (7.38%)	1000 мг/м ² в/в кап. В 1,8 день, каждые 3 нед. Или 1,8,15-й дни, каждые 4 нед.- GemCis

Продолжение Таблицы 9

Капецитабин	19 (15.58%)	2000 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема 1-14 дни, цикл 3 нед. -XELOX
5-фторурацил	50 (41.0%)	750 мг/м ² /сут в/в в течение 120ч., цикл 3 нед.- TPF 1000 мг/м ² /сут в/в в течение 96ч., цикл 3 нед.- TPF 2600 мг/м ² в/в в течение 24ч., цикл 2 нед. – FLOT 2200-2400 мг/м ² в/в в течение 46-48ч., цикл 3 нед.- FOLFIRINOX
Оксалиплатин	46 (37.72%)	85 м ² /м ² в/в кап. В 1-й день,цикл 2 нед – FOLFOX, FLOT, FOLFIRINOX 100-130 мг/м ² в/в кап. В 1-й день, цикл 3 нед – XELOX
Доцетаксел	29 (23.78%)	50 мг/м ² в/в кап. В 1-й день, цикл 2 нед – FLOT 75 мг/м ² в/в кап. В 1-й день, цикл 3 нед – TPF
Цисплатин	26 (21.32%)	60/75 мг/м ² в/в кап. В 1-й день, цикл 3 нед – Этопозид+Цисплатин (EP) 75 мг/м ² в/в кап. В 1-й день, цикл 3 нед – TPF 70 мг/м ² в/в кап. В 1-й день, цикл 3 нед – GemCis
Этопозид	3 (2.46%)	100-120 мг/м ² в/в кап. В 1-3 дни, цикл 3-4 нед. – Этопозид+Цисплатин (EP)
Карбоплатин	23 (18.86%)	AUC 5-6
Паклитаксел	15 (12.3%)	175 мг/м ² в/в кап. В 1-й день, цикл 3 нед – PC
Доксорубицин	24 (19.68%)	60 мг/м ² в/в кап. в 1-й день, цикл 3 нед. - AC/AI 25 мг/м ² в/в кап. в 1-3 дни, цикл 3 нед. - AI
Циклофосфамид	20 (16.4%)	600 мг/м ² в/в кап. в 1-й день, цикл 3 нед. - AC
Ифосфамид	4 (3.28%)	2500 мг/м ² в/в кап. в 1-3 или 1-4 дни, цикл 3 нед. - AI
Пембролизумаб	2 (1.64%)	200 мг в/в кап., каждые 3 нед.
Олапариб	1 (0.82%)	400 мг 2 раза в сутки (капс.) 300 мг 2 раза в су4утки (таб.)
Иринотекан	8 (6.2%)	180 мг/м ² в/в кап. в 1-й день, каждые 3 нед. - FOLFIRI

* Дозировка препаратов менялась в зависимости от режима и площади тела каждого пациента. Доза была индивидуально терапевтической для каждого пациента.

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

За период наблюдения, после проведенного первого курса противоопухолевой лекарственной терапии выявлены ряд ССО, их клинические проявления, частота госпитализации и смертности (Таблице 10).

Таблица 10 - Сердечно-сосудистые осложнения, возникшие после проведенного первого курса противоопухолевой лекарственной терапии

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

*Смертность была определена как летальный исход в течение первых двух месяцев после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии от ССО или осложнений, приводящих к смертности от ССО.

3.3 Диастолическая дисфункция левого желудочка 2-3 степени

Нарушение диастолической функции в нашем исследовании было определено при помощи ЭхоКГ и одноканальной ЭКГ.

- Нарушение диастолической функции ЛЖ, определённой по данным ЭхоКГ (ДД-ЭхоКГ):

Нарушение функции левого желудочка (ДФ ЛЖ) по ЭхоКГ в периоде после ПХТ наблюдалось у 57 (46,7%) пациентов, включая пациентов с исходным нарушением ДФ ЛЖ. По результатам сравнительного анализа, параметры, оказывающие статистически достоверное значимое влияние на нарушение диастолической функции ЛЖ по ЭхоКГ (Таблица 11).

Период до ПХТ: Пациенты данной группы имели высокий и очень высокий риск кардиотоксичности в период до начала ПХТ. 23 (40,4%) пациента данной группы страдали ИБС или ее эквиваленты и 29 (50,9%) пациентов страдали гипертонической болезнью в период

до ПХТ. Следует отметить, что у (17.5%) пациентов имели высокий риск ТЭО в период до начала ПХТ по шкале Khorana.

32 (56.1%) пациента получали лекарственные препараты по поводу ССЗ до начала ПХТ: ББ- 26 (45.6%), иАПФ18 (31.6%), БРАП - 11 (19.3%), антиагреганты - 13 (22.8%), петлевые диуретики-13 (22.8%), АМКР- 5 (8.8%), БКК- 6 (10.5%), ривароксабан 1 (1.8%), аписабан 6(10.5%).

Период после ПХТ: венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) выявлены у 7 (12,3) пациентов данной группы. Признаки кардиотоксичности в виде преходящей ишемии миокарда были обнаружены у 13 (22.8%) пациентов. У 1 (1.8%) пациента развелось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Госпитализация в кардиологическое отделение среди пациентов данной группы составила 18 (31.6%).

43 (75.4%) пациентов данной группы получали лекарственные препараты в периоде после ПХТ: аписабан -19 (33.3%), БМКК (верапамил) - 11 (19.3%), ББ- 22 (38.6%), статины 10 (17.5%), нитраты 17 (29.8%), диуретики петлевые 13 (22.8%), антиагреганты 13 (22.8%), иАПФ или БРАП 23 (40.4%).

Таблица 11 - Сравнительный анализ группы пациентов с нарушением диастолической функции левого желудочка после первого курса химиотерапии

Параметры	Группа пациентов с ДД-ЭхоКГ (n=57)	Группа пациентов с сохранной ДФ ЛЖ (n=65)	p-значение
Пол, мужской	31 (54.4%)	26 (40.0%)	0.112
Возраст	65.6 ± 9.0	55.8 ± 11.8	<0.001
Продолжительность интервала QTc до ПХТ, мс	454.9 ± 29.5	436.8 ± 26.6	0.002
Значение GLS в периоде до ПХТ, %	20.2 ± 2.1	20.9 ± 1.7	0.005
Значение GLS в периоде после ПХТ, %	17.9 ± 2.2	19.5 ± 1.8	<0.001
Снижение значений GLS после ПХТ, % (дельта)	11.4 ± 5.1	6.5 ± 5.9	<0.001
Снижение значения ФВ ЛЖ после ПХТ, % (абсолютное)	4.3 ± 2.7	2.3 ± 1.8	<0.001
Уровень тропонин I до ПХТ, пг/мл	3.9 ± 3.6	2.2 ± 1.8	0.018

Продолжение Таблицы 11

Уровень тропонин I после ПХТ, пг/мл	16.2 ± 77.3	4.0 ± 8.3	<0.001
Уровень NT-proBNP в периоде до ПХТ, пг/мл	273.9 ± 315.1	88.7 ± 53.6	<0.001
Уровень NT-proBNP в периоде после ПХТ, пг/мл	695.9 ± 1,528.2	203.2 ± 305.4	<0.001
Наличие сахарного диабета II типа	10 (17.5%)	4 (6.2%)	0.049
Уровень глюкозы крови натощак после ПХТ, ммоль\л	5.7 ± 1.1	5.4 ± 1.0	0.024
Уровень креатинина крови до ПХТ, мкмоль\л	94.2 ± 38.3	79.5 ± 21.4	0.011
Уровень креатинина крови после ПХТ, мкмоль\л	91.3 ± 32.7	77.3 ± 14.7	0.006
5-фторурацил	30 (52.6%)	20 (30.8%)	0.014
Схема ПХТ - FOLFOX	10 (17.5%)	4 (6.2%)	<0.05
Удлинение интервала QTc в периоде после ПХТ, мс (дельта)	25.4 ± 20.5	16.4 ± 18.7	<0.01
Экстрасистолия	20 (35.1%)	9 (13.8%)	0.006
Тромботические осложнения	7 (12.3%)	1 (1.5%)	0.025
Субклинические признаки кардиотоксичности	13 (22.8%)	4 (6.2%)	<0.001

Режимы ПХТ, получены пациентами данной группы (Таблица 12), Химиопрепараты использованы в режимах (Таблица 13). Данная группа получала противоопухолевую терапию по поводу рака (Таблице 14).

Таблица 12 - Режимы химиотерапии, использованы у пациентов с ДД-ЭхоКГ

Режим*	Количество пациентов (n,%)	Режим*	Количество пациентов (n,%)
Таргетная терапия	1 (0.8 %)	FLOT	4 (7.0%)
FOLFOX	10 (17.5%)	FOLFIRINOX	5 (8.8%)
XELOX	5 (8.8%)	EP	2 (3.5%)

Продолжение Таблицы 12

TPF	10 (17.5%)	GemCarbo	5 (8.8%)
PC	9 (15.8%)	FOLFIRI	1 (1.8%)
AC	4 (7.0%)	GemCis	1 (1.8%)

Таблица 13 – Химиопрепараты использованы в схемах ПХТ данной группы

химиопрепараты	Количество использования среди пациентов (n,%)	химиопрепараты	Количество использования среди пациентов (n,%)
Таргетные препараты	4 (7.0%)	Этопозид	2 (3.5%)
Сунитиниб	1 (1.8%)	Карбоплатин	14 (24.6%)
Гемцитабин	6 (10.5%)	Паклитаксел	9 (15.8%)
Капецитабин	5 (8.8%)	Доксорубицин	4 (7.0%)
5-фторурацил	30 (52.6%)	Циклофосфамид	4 (7.0%)
Оксалиплатин	24 (42.1%)	Пембролизумаб	1 (1.8%)
Доцетаксел	14 (24.6%)	Олапариб	1 (1.8%)
Цисплатин	13 (22.8%)	Иринотекан	6 (10.5%)

Таблица 14 - Локализация опухолевого процесса у пациентов данной группы

Опухоль	Количество пациентов (n,%)	Опухоль	Количество пациентов (n,%)
Опухоли головы и шеи	8 (14.0%)	Мочевой пузырь	5 (8.8%)
Пищевод	4 (7.0%)	Почки	1 (1.8%)
Желудок	6 (10.5%)	Поджелудочная железа	5 (8.8%)
Кишечник	14 (24.6%)	Молочная железа	23 (18.86%)
Легкие	6 (10.5%)	Яичники	3 (5.3%)

Результаты однофакторного регрессионного анализа группы пациентов с ДД-ЭхоКГ (Таблица 15), многофакторного анализа (Таблица 16).

Таблица 15 - Регрессионный однофакторный анализ группы пациентов со ДД-ЭхоКГ

Фактор	ОШ	ДИ, 25%	ДИ, 95%	Зна-ние-р
Возраст	1,09	1,05	1,14	<0.001
Значение GLS после ПХТ	1,53	1,25	1,92	<0.001
Значение GLS до ПХТ	1,23	1,01	1,5	0,042
Значение ФВ ЛЖ после	1,098	1,01	1,2	0,029
Увеличение уровня proBNP после >125 пг/мл	8.24	4.29	23.84	<0.001
Уровень тропонин I до ПХТ	1,28	1,1	1,52	0,003
Уровень креатинина до	1,02	1,01	1,04	0,015
Наличие ИБС или ее Эквивелента до ПХТ	4,82	2,01	12,62	0,001
Продолжительность QRS до ПХТ	1,04	1,01	1,07	0,013
5 - фторурацил	2,5	1,2	5,31	0,015

Таблица 16 - Многофакторный анализ группы пациентов со ДД-ЭхоКГ

Фактор	ОШ	ДИ, 25%	ДИ, 95%	значение-р
Возраст	1.073	1.022	1.13	0.007
Уровень NT-proBNP до ПХТ	1.011	1.005	1.01	0.001
Уровень снижения ФВ ЛЖ после ПХТ	1.66	1.28	2.34	<0.001
Уровень креатинина до ПХТ	1.031	1.007	1.058	<0.01

- Нарушение диастолической функции ЛЖ 2-3 степени, определенной по данным одноканальной ЭКГ (ДД-ЭКГ):

Нарушение диастолической функции левого желудочка, определенной по данным одноканальной ЭКГ (ДФ ЛЖ-ЭКГ) в периоде после первого курса противоопухолевой лекарственной терапии было выявлено у 49 (40,1%) пациентов, включая пациентов с исходным нарушением ДФ ЛЖ. Результаты сравнительного анализа, а также параметры статически достоверных различий данной группы (Таблица 17).

Период до ПХТ: пациенты данной группы имели очень и очень высокий риск кардиотоксисности в период до ПХТ. В период до ПХТ 21 (42,9%) пациент страдали ИБС или ее эквиваленты, а 23 (46,9%) пациента страдали гипертонической болезнью.

В период до ПХТ 28 (57.1%) пациентов получали лекарственные препараты по поводу ССЗ: ББ- 23 (46.9%), иАПФ 17 (34.7%), БРАП - 9 (18.4%), антиагреганты - 10 (20.4%), петлевые диуретики- 13 (26.5%), АМКР- 5 (10.2%), БКК- 5 (10.2%), ривароксабан 1 (2.0%), аписабан 5 (10.2%).

Период после ПХТ: признаки кардиотоксичности в виде преходящей ишемии миокарда в данной группе наблюдались у 11 (22.4%) пациентов, у 1 (2.0%) пациента регистрировался ОНМК, ФП регистрировалась у 7 (14.3%). ВТЭО события выявлены у 6 (12.2%) пациентов. Следует отметить, что 10 (17.5%) пациентов, данной группы имели повышенный риск ВТЭО в периоде до начала ПХТ по шкале Khorana. Госпитализация в кардиологическое отделение среди пациентов данной группы составила 18 (31.6%).

37 (75.5%) пациентам данной группы были назначены и\или скорректированы лекарственные препараты в период после ПХТ; аписабан - 16 (32.7%), БКК (верапамил) - 8 (16.3%), ББ- 21 (42.9%), статины 9 (18.4%), нитраты 15 (30.6%), диуретики петлевые 11 (22.4%), антиагреганты 11 (22.4%), иАПФ или БРАП 20 (40.8%).

Таблица 17 - Сравнительный анализ группы с нарушением ДФ-ЭКГ после ПХТ

Параметры, измерения	единицы	Группа пациентов со нарушением ДФ-ЭКГ (n=49)	Группы пациентов с сохранной ДФ-ЭКГ (n=73)	Значение-p
Возраст, лет		64.9 ± 10.1	57.4 ± 11.6	0.001
Пол, мужской		25 (51.0%)	32 (43.8%)	0.436
Продолжительность интервала QTc в период до ПХТ, мс		432.2 ± 20.8	419.5 ± 22.9	0.014
Продолжительность интервала QTc в период после ПХТ, мс		457.4 ± 29.3	437.1 ± 26.5	<0.001
Значение ФВ ЛЖ в периоде после ПХТ, %		58.6 ± 5.3	60.4 ± 3.5	<0.05
Значение GLS в периоде до ПХТ, %		20.3 ± 2.2	20.7 ± 1.7	0.037

Продолжение Таблицы 17

Значение GLS в периоде после ПХТ, %	17.9 ± 2.3	19.3 ± 1.9	<0.001
ДД-ЭхоКГ до ПХТ	23 (46.9%)	3 (4.1%)	<0.001
Уровень тропонин I крови в периоде после ПХТ, пг/мл	18.0 ± 83.4	4.2 ± 7.9	<0.001
Уровень NT-proBNP в периоде до ПХТ, пг/мл	294.6 ± 334.2	95.1 ± 60.2	<0.001
Уровень NT-proBNP в периоде после ПХТ, пг/мл	771.3 ± 1,637.1	206.6 ± 291.8	<0.001
Уровень креатинина крови в периоде после ПХТ, мкмоль/л	92.0 ± 35.2	78.3 ± 14.3	0.027
Значение удлинение интервала QTc после ПХТ (дельта QTc)	25.1 ± 21.3	17.6 ± 18.6	<0.05
Снижение значения GLS в периоде после ПХТ, % (дельта)	11.7 ± 4.7	6.9 ± 6.1	<0.001
Снижение значения ФВ ЛЖ в периоде после ПХТ, % (дельта)	4.4 ± 2.5	2.5 ± 2.1	<0.001
Увеличение уровня NT-proBNP в периоде после ПХТ, пг/мл	215.1 ± 576.9	152.2 ± 349.1	<0.05

Полученные режимы ПХТ, а также локализации рака (Таблица 18, Таблица 19, Таблица 20).

Таблица 18 - Режим ПХТ лечения у пациентов с ДД-ЭКГ

Режим	Количество пациентов (n,%)	Режим	Количество пациентов (n,%)
Таргетная терапия	1 (2.0%)	FLOT	3 (6.1%)
FOLFOX	7 (14.3%)	FOLFIRINOX	5 (10.2%)
XELOX	5 (10.2%)	EP	1 (2.0%)
TPF	9 (18.4%)	GemCarbo	5 (10.2%)
PC	7 (14.3%)	FOLFIRI	1 (2.0%)
AC	4 (8.2%)	GemCis	1 (2.0%)

Таблица 19 - Локализация опухолевого процесса у пациентов с ДД-ЭКГ

Опухоль	Локализация (n,%)	Опухоль	Локализация (n,%)
Опухоли головы и шеи	6 (12.2%)	Мочевой пузырь	4 (8.2%)
Пищевод	3 (6.1%)	Почки	1 (2.0%)
Желудок	4 (8.2%)	Поджелудочная железа	5 (10.2%)
Кишечник	12 (24.5%)	Молочная железа	5 (10.2%)
Легкие	6 (12.2%)	Яичники	3 (6.1%)

Таблица 20 - Химиопрепараты использованы в схемах ПХТ данной группы

химиопрепараты	Количество использования (n,%)	химиопрепараты	Количество использования (n,%)
Таргет	4 (8.2%)	Этопозид	1 (2.0%)
Сунитиниб	1 (2.0%)	Карбоплатин	12 (24.5%)
Гемцитабин	5 (10.2%)	Паклитаксел	7 (14.3%)
Капецитабин	5 (8.8%)	Доксорубицин	4 (8.2%)
5-фторурацил	25 (51.0%)	Циклофосфамид	4 (8.2%)
Оксалиплатин	20 (40.8%)	Пембролизумаб	1 (2.0%)
Доцетаксел	12 (24.5%)	Олапариб	1 (2.0%)
Цисплатин	11 (22.4%)	Иринотекан	6 (12.2%)

Значимые факторы влияния на нарушение диастолической функции левого желудочка (Таблица 21).

Таблица 21 - Результаты однофакторного регрессионного анализа группы пациентов с ДД-ЭКГ в периоде после ПХТ

Фактор	ОШ	2.5% ДИ	97.5% ДИ	Значение- p
Продолжительность интервала QTc	1,03	1,01	1,04	<0,001
Уровень NT_proBNP крови до ПХТ	1,01	1,01	1,02	<0,001
Уровень NT_proBNP крови после ПХТ	1	1	1	<0,001
Возраст	1,07	1,03	1,11	0,001
Наличие ИБС в анамнезе	4,72	2,01	11,74	0,001
Уровень креатинина крови в периоде после	1,03	1,01	1,05	0,01
5-фторурацил	2	0,96	4,23	0,06

Результаты многофакторного анализа (Таблица 22).

Таблица 22 - Результаты многофакторного анализа группы пациентов с ДД-ЭКГ в периоде после ПХТ

Фактор	ОШ	2.5% ДИ	97.5% ДИ	Значение- p
Уровень NT_proBNP до ПХТ	1.009	1.004	1.016	0.002
Снижение значений ФВ ЛЖ в периоде после ПХТ	1.6	1,23	2,16	0.001

3.4 ROC-анализ диастолической дисфункции левого желудочка

Для оценки точности диагностического метода одноканальной ЭКГ в определение диастолической дисфункции левого желудочка был использован ROC-анализ (Рисунок 4) с вычислением площади под кривой, с расчётом показателей чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности (Таблица 23).

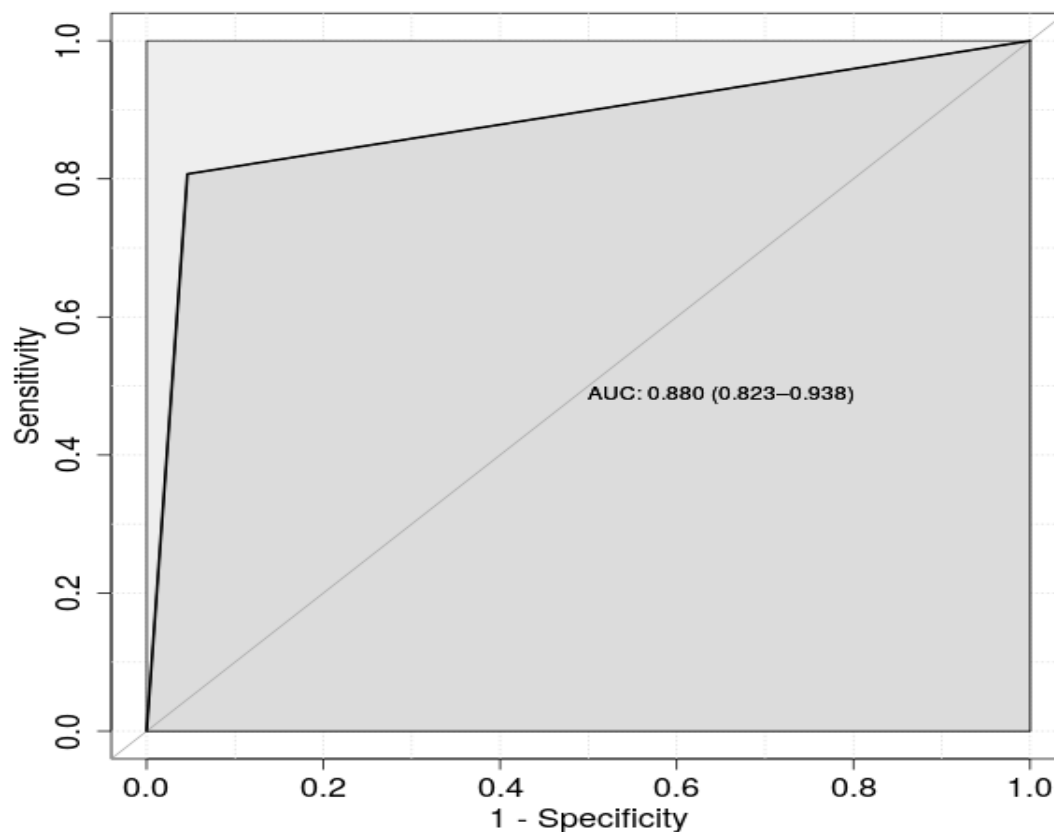


Рисунок 4 - ROC-кривая с определением площади под кривой ДД-ЭхоКГ vs ДД-ЭКГ

Таблица 23 – Диагностическая точность определения диастолической функции левого желудочка при помощи одноканальной электрокардиограммы

Показатели	Значение	2.5% ДИ	97.5% ДИ
Чувствительность	80%	0.7	0.9
Специфичность	95%	0.89	1
Полож. Прогно. Ценность	94%	0.87	1
Отриц. Прогно. Ценность	85%	0.78	0.91
AUC	0.88	0.82	0.93

3.5 Систолическая дисфункция левого желудочка

Систолическая функция ЛЖ была оценена по данным ЭхоКГ:

- Абсолютное снижение ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ от исходного встречалось у 7 пациентов, в период после первого курса противоопухолевой лекарственной терапии.
- Относительное снижение ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ от исходного выявлено у 11 пациентов в период после первого курса противоопухолевой лекарственной терапии.

Глобальная деформация миокарда (GLS):

Снижение GLS > 15% отмечалось у 17 (19,93%) пациентов в период после первого курса противоопухолевой лекарственной терапии.

В периоде До ПХТ: исходно все пациенты данной группы имели высокий и очень высокий риск кардиотоксичности. 13 (76.5%) пациентов страдали ГБ до начала ПХТ лечения, 3 (17.6%) пациента страдали ИБС или ее эквиваленты в анамнезе. 9 (52.9%) пациентов принимали препараты по поводу ССЗ до ПХТ: ББ- 4 (23.5%), иАПФ – 4 (23.5%), БРА II 4 (23.5%), антиагреганты 3 (17.6%), БКК -1 (5.9%), ривароксабан- 1 (5.9%).

В периоде после ПХТ: отмечалось повышение цифр артериального давления (2 степени) у 9 (55%) пациентов, гипотония со снижением цифр артериального давления ниже 100 и 65 мм рт.ст. у 1 (5.9 %) пациента. В данной группе пациентов не выявлена ДД ЛЖ у 13 (76.5%) пациентов. У 9 (52.9%) пациента данной группы состояние было оценено как появление преходящей ишемии миокарда. 15 (88.2%) пациентам была назначена и/или скорректирована кардиопротективная схема терапии, включая аписабан 4 (23.5%), БКК 7 (41.2%), ББ 7 (41.2%), статины 4 (23.5%), статины 9 (52.9%), петлевые диуретики 6 (35.3%), антиагреганты 8 (47.1%), иАПФ или БРАII 9 (52.9%).

Данная группа получала противоопухолевую терапию по поводу рака: 5 (29.4%) пациентов с раком головы и шеи, желудка 3 (17.6%), кишечника 3 (17.6%), легких 2 (11.8%), рак мочевого пузыря 1 (5.9%), поджелудочной железы 2 (11.8%), молочной железы 1 (5.9%).

Пациенты получали следующие схемы ПХТ: 1 (5.9%)-FOLFOX, 3 (17.6%)- XELOX, 6 (35.3%)- TPF, 1 (5.9%)-PC, 1 (5.9%)- AC, 1 (5.9%)-FLOT, 2 (11.8%)- FOLFIRINOX, 1 (5.9%)- GemCarbo, 1 (5.9%)-AI

Оценка влияния факторов на снижение GLS > 15% по результатам регрессионного анализ (Таблица 24), многомерной регрессионной модели (Таблица 25).

Таблица 24 – Регрессионный однофакторный анализ группы пациентов со снижением GLS > 15%

Фактор	ОШ	ДИ, 2.5%	ДИ, 97.5%	Значение -p
Значение ФВ ЛЖ % в периоде после ПХТ	1,3	1,13	1,5	<0,001
Уровень NT-проBNP в периоде после ПХТ, пг/мл	8,71	1,67	160,22	0,039
Повышение цифры АД в периоде после ПХТ	4,8	1,45	16,11	0,01
Наличие ДД ЛЖ после	4,51	1,48	16,84	0,013

Продолжение Таблицы 24

Наличие ГБ в анамнезе	4,17	1,37	15,57	0,018
Схема терапии TRF	3,86	1,17	12,09	0,022
Уровень креатинина после ПХТ	1,02	1	1,04	0,031
Рак головы и шеи	3,56	0,99	11,75	0,041

Таблица 25 – Многофакторный анализ группы пациентов со снижением GLS > 15%

Фактор	ОШ	ДИ, 25%	ДИ, 95%	Значение -p
Снижение значения ФВ ЛЖ > = 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

3.6 Удлинение интервала QTc > 500 мс

Анализ интервала QTc проведен у 122 пациентов в период после первого курса противоопухолевой лекарственной терапии, в среднем на одного пациента было проанализировано 48 записей ЭКГ, минимальное количество записей на одного пациента было 23 записи.

Удлинение интервала QTc > 500 мс выявлено в 6,6 % случаев (8 пациентов). Пациенты данной группы имели высокий и очень высокий риск кардиотоксичности в период до ПХТ. Все пациенты данной группы получали лекарственные препараты по поводу ССЗ до начала ПХТ; ББ- 6 (75.0%), иАПФ 4 (50.0%), БРАП - 1 (12.5%), антиагреганты - 2 (25.0%), петлевые диуретики- 1 (12.5%), АМКР- 2 (25.0%), БКК- 2 (25.0%), аписабан 3 (37.5%).

Лекарственная терапия была подкорректирована у всех пациентов данной группы в периоде после ПХТ: аписабан - 3 (37.5%), 6 (75.0%), статины 2 (25.0%), нитраты 1 (12.5%), диуретики петлевые 2 (25.0%), антиагреганты 3 (37.5%), иАПФ или БРАП 4 (50.0%).

Данная группа получала противоопухолевой терапии по поводу рака: головы и шеи 1 (12.5%), желудка 1 (12.5%), кишечника 2 (25.0%), рак мочевого пузыря 2 (25.0%), поджелудочной железы 1 (12.5%), яичников 1 (12.5%).

Пациенты данной группы получали следующие схемы ПХТ: FOLFOX- 2 (25.0%), TPF- 1 (12.5%), PC- 1 (12.5%), FLOT- 1 (12.5%), FOLFIRINOX- 1 (12.5%), GemCarbo- 2 (25.0%).

Однофакторный регрессионный анализ группы пациентов с удлинением интервала QTc>500мс (Таблице 26).

Таблица 26 - Однофакторный регрессионный анализ группы пациентов с удлинением интервала QTc > 500 мс в период после 1 курса ПХТ

Фактор	ОШ	2.5% ДИ	97.5% ДИ	Значение- p
Продолжительность QRS до ПХТ	1,07	1,03	1,12	0,001
Продолжительность QRS после ПХТ	1,07	1,03	1,12	0,001
Продолжительность QTc_до	1,19	1,09	1,36	0,001
Наличие ДД в периоде до ПХТ	14,1	3,01	101,2	0,002
Наличие ИБС в анамнезе	26,25	4,38	503,28	0,003
Возраст	1,16	1,06	1,3	0,004
Уровень тропонина I до ПХТ	1,3	1,08	1,57	0,005
Уровень NT_proBNP до ПХТ	1	1	1	0,01
Уровень глюкозы крови после ПХТ	2,14	1,2	3,95	0,01
СД 2 типа	5,62	1,04	26,31	0,03
Уровень калия крови до ПХТ	6,14	1,11	39,01	0,04

Многофакторный анализ группы пациентов с удлинением интервала QTc>500мс (Таблица 27).

Таблица 27 - Многофакторный анализ группы пациентов с удлинением интервала QTc > 500 мс

Фактор	ОШ	2.5% ДИ	97.5% ДИ	Значение- p
Наличие диастолической дисфункции миокарда ЛЖ в период до ПХТ	14.1	3.005	101.19	0.001

Удлинение интервала QTc ≥ 60 мс выявлено у 5 (4,1%) пациентов в периоде после ПХТ. 2 (40.0%) пациента получали лекарственные препараты по поводу ССЗ до начала ПХТ; ББ- 2 (40.0%), иАПФ 1 (20.0%), БРАП - 1 (20.0%), антиагреганты - 1 (20.0%), статины - 1 (20.0%).

У 2 пациентов данной группы выявлено ФП в период после ПХТ.

4 (80.0%) пациентам данной группы были назначены лекарственные препараты в периоде после ПХТ; аписабан - 2 (40.0%), верапамил- 1 (20.0%), ББ- 2 (40.0%), статины 2 (40.0%), нитраты 1 (20.0%), диуретики петлевые 2 (40.0%), антиагреганты 2 (40.0%), иАПФ или БРАП 4 (80.0%).

Данная группа получала противоопухолевую терапию по поводу рака; головы и шеи 1 (20.0%), рака пищевода 1 (20.0%), желудка 1 (20.0%), легкого 1 (20.0%), молочной железы 1 (20.0%).

Пациенты получали следующие схемы ПХТ: TPF- 2 (40.0%), PC- 1 (20.0%), FLOT- 1 (20.0%), GemCarbo- 1 (20.0%).

Однофакторный регрессионный анализ группы пациентов с удлинением интервала QTc ≥ 60 мс период после 1 курса ПХТ (Таблица 28).

Таблица 28 - Однофакторный регрессионный анализ группы пациентов с удлинением интервала QTc ≥ 60 мс в периоде после ПХТ

Фактор	ОШ	2.5% ДИ	97.5% ДИ	Значение- p
Продолжительность интервала QTc после ПХТ	1,06	1,02	1,1	0,002
Наличие ДД-ЭхоКГ до ПХТ	17,27	2,41	346,95	0,013
Развитие ФП в периоде после ПХТ	8	0,96	54,77	0,033
Продолжительность интервала QRS после ПХТ	1,05	1	1,09	0,036
Рак пищевода	9,5	0,42	97,23	0,074
ЧСС после ПХТ	1,06	0,99	1,14	0,075
Доцетаксел	5,25	0,83	41,48	0,078
Наличие ИБС до ПХТ	4,77	0,75	37,59	0,096
ДД-ЭКГ после ПХТ	6,4	0,91	127,34	0,102

Многофакторный анализ группы пациентов с удлинением интервала QTc ≥ 60 мс период после 1 курса ПХТ (Таблица 29).

Таблица 29 - Многофакторный регрессионный анализ группы пациентов с удлинением интервала QTc ≥ 60 мс в периоде после ПХТ

Фактор	ОШ	2.5% ДИ	97.5% ДИ	Значение- p
Нарушение ДД ЛЖ в период до ПХТ	17.27	2.41	346.9	0.012

3.7 Впервые выявленная форма фибрилляции предсердий

Пароксизмы ФП в период после 1 курса ПХТ зарегистрированы у 11 (9%) пациентов, 1 пациент из них страдал пароксизмальной формой ФП (вне пароксизма) до начала ПХТ. 5 (45.5%) пациентов данной группы страдали ИБС или ее эквиваленты в периоде до ПХТ, 5 (45.5%) пациентов страдали гипертонической болезнью.

5 (45.5%) пациента получали лекарственные препараты по поводу ССЗ до начала ПХТ: ББ- 4 (36.4%), иАПФ 4 (36.4%), БРАП - 2 (18.2%), антиагреганты - 2 (18.2%), петлевые диуретики- 3 (27.3%), АМКР- 1 (9.1%), 1 (9.1%), ривароксабан 1 (9.1%), апиксабан 1 (9.1%).

Период после ПХТ: ВТЭО события выявлены у 2 (18.2%) пациента в данной группе.

Госпитализация в кардиологическое отделение среди пациентов данной группы составила 5 (45.5%).

9 (81.8%) пациентам данной группы была скорректирована лекарственная терапия в периоде после ПХТ: апиксабан - 9 (81.8%), БМКК (верапамил) - 3 (27.3%), ББ- 6 (54.5%), статины 1 (9.1%), нитраты 2 (18.2%), диуретики петлевые 3 (27.3%), антиагреганты 11 (22.4%), иАПФ или БРАП 5 (45.5%), ривароксабан- 2 (18.2%).

Однофакторный регрессионный анализ группы пациентов с впервые выявленная форма фибрилляции предсердий (Таблица 30).

Таблица 30 - Однофакторный анализ группы пациентов с фибрилляцией предсердий

Фактор	ОШ	2.5% ДИ	97.5% ДИ	Значение- p
Рак пищевода	12,11	1,33	111,4	0,018
Доцетаксел	4,59	1,28	17,25	0,019
Режим ПХТ -FOLT	5,57	1,05	24,8	0,028
Удлинение интервала QTc в периоде после ПХТ	1,03	1	1,06	0,044

Многофакторный анализ группы пациентов с впервые выявленной формой фибрилляции предсердий (Таблица 31).

Таблица 31 - многофакторный анализ группы пациентов с фибрилляцией предсердий

Фактор	ОШ	2.5% ДИ	97.5% ДИ	Значение- p
Рак пищевода	17.00	1.79	164.34	0.009
Режим -FLOT	7.28	1.32	34.79	0.014

3.8 Результаты биохимических анализов крови

3.8.1 Статическая обработка данных групп пациентов с увлечением NT-proBNP

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

- Группа пациентов со значением NT-proBNP >125 пг/мл в периоде после ПХТ.
- Группа пациентов с 50% увеличением значений NT-proBNP в периоде после ПХТ.
- Группа пациентов с 100% увеличением значений NT-proBNP в периоде после ПХТ.

Изменения уровень NT-proBNP в % очень широкие. Мы рассчитали данный показатель по нижеуказанной формуле (Рисунок 5).

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

Рисунок 5 – Формула расчета NT-proBNP в %

- Сравнительный анализ группы пациентов с повышением NT-proBNP >125 пг/мл в периоде после ПХТ (Таблица 32):

У 84 (68.9%) пациентов данной группы обнаружено увеличение показателей NT-proBNP >125 пг/мл в периоде после первого курса противоопухолевой лекарственной терапии. У 36 (29.5) пациентов уровень NT-proBNP поднялся выше границе >125 пг/мл в периоде после ПХТ, не учитывая тех пациентов, у кого исходно уровень NT-proBNP >125 пг/мл.

Таблица 32 - Сравнительный анализ группы пациентов со увеличением значений NT-proBNP >125 пг\мл, в период после химиотерапии

Параметры	NT-proBNP >125 пг\мл (n=57)	NT-proBNP <125 пг\мл (n=65)	значение - p
Пол, мужской	40 (47.6%)	17 (44.7%)	0.768
Возраст	61.9 ± 11.3	57.0 ± 11.6	<0.038
Продолжительность интервала QTc до ПХТ, мс	427.8 ± 23.6	417.7 ± 19.6	0.015
Продолжительность интервала QTc после ПХТ, мс	450.8 ± 29.4	433.0 ± 25.4	<0.001
Удлинение интервала QTc после ПХТ, мс	23.0 ± 20.6	15.4 ± 17.7	0.040
Значение ФВ ЛЖ в периоде после ПХТ, %	61.1 ± 3.2	59.0 ± 4.7	0.043
Снижение значений ФВ ЛЖ в периоде после ПХТ, % (дельта)	6.3 ± 3.9	2.5 ± 2.7	<0.001
Значение GLS в периоде после ПХТ, %	19.6 ± 1.8	18.3 ± 2.2	<0.001
Снижение значений GLS в периоде после ПХТ, % (дельта)	10.7 ± 5.7	4.7 ± 4.5	<0.001
Наличие ДД-ЭхоКГ в периоде до ПХТ	22 (26.2%)	4 (10.5%)	0.050
Наличие ДД-ЭхоКГ в периоде после ПХТ	51 (60.7%)	6 (15.8%)	<0.001
Наличие ДД-ЭКГ в периоде до ПХТ	19 (22.6%)	3 (7.9%)	0.050
Наличие ДД-ЭКГ в периоде после ПХТ	44 (52.4%)	5 (13.2%)	<0.001
Уровень NT-proBNP в периоде до ПХТ, пг/мл	226.9 ± 269.5	61.1 ± 33.6	<0.001
5-фторурацил	41 (48.8%)	9 (23.7%)	0.009
Цисплатин	22 (26.2%)	4 (10.5%)	0.05

Период до ПХТ: 23 (27.4%) пациента данной группы имели очень высокий риск кардиотоксисности, 52 (61.9%) пациента имели высокий риск кардиотоксисности, 9 (10.7%) промежуточный риск. 26 (31.0%) пациентов данной группы страдали ИБС или ее эквиваленты в периоде до ПХТ. 43 (51.2%) пациентов страдали гипертонической болезнью, а 8 (9.5%) пациентов страдали пароксизмальной формой ФП, вне пароксизма.

44 (52.4%) пациента получали лекарственные препараты по поводу ССЗ до начала ПХТ; ББ- 33 (39.3%), иАПФ 25 (29.8%), БРАП - 15 (17.9%), антиагреганты - 13 (15.5%), петлевые диуретики- 17 (20.2%), АМКР- 7 (8.3%), БКК- 7 (8.3%), статины - 9 (10.7%), ривароксабан 3 (3.6%), аписабан 8 (9.5%).

Период после ПХТ: возникшие клинические состояния в данной группе (Таблице 33).

Таблица 33 - Сердечно-сосудистые осложнения в группе пациентов с повышением NT-proBNP >120 пг\мл после ПХТ

ССО после ПХТ лечения	Количество пациентов (n,%)
виде ИБС или ее эквиваленты	16 (19.0%)
АГ	
1 степени	17 (20.2%)
2-3 степени	10 (11.9%)
гипотония	9 (10.7%)
Острое нарушение мозговое кровообращение	2 (2.4%)
Тромботические осложнения	8 (9.5%)
Фибрилляция предсердий	10 (11.9%)
Экстрасистолия	25 (29.8%)
Госпитализация в кардиологическое отделение	19 (22.6%)

55 (65.5%) пациентов данной группы получали лекарственные препараты в периоде после ПХТ; аписабан - 22 (26.2%), БМКК (верапамил) - 16 (19.0%), ББ- 25 (29.8%), статины 10 (11.9%), нитраты 22 (26.2%), диуретики петлевые 16 (19.0%), антиагреганты 16 (19.0%), иАПФ или БРАП 30 (35.7%).

Химиопрепараты, использованные в режимах противоопухолевой лекарственной терапии (Таблица 34).

Таблица 34 - Химиопрепараты использованы в группы пациентов с увеличением значений NT-proBNP >125 пг\мл

химиопрепараты	Количество использования (n,%)	химиопрепараты	Количество использования (n,%)
Таргет	5 (6.0%)	Этопозид	3 (3.6%)
Сунитиниб	1 (1.2%)	Карбоплатин	15 (17.9%)

Продолжение Таблицы 34

Гемцитабин	6 (7.1%)	Паклитаксел	11 (13.1%)
Капецитабин	9 (10.7%)	Доксорубицин	12 (14.3%)
5-фторурацил	41 (48.8%)	Циклофосфамид	9 (10.7%)
Оксалиплатин	32 (38.1%)	Ифосфамид	3 (3.6%)
Доцетаксел	23 (27.4%)	Пембролизумаб	1 (1.2%)
Цисплатин	22 (26.2%)	Олапариб	1 (1.2%)
Иринотекан	9 (10.7%)		

Режимы химиотерапии, использованные в лечении пациентов данной группы (Таблица 35).

Локализация опухолевого процесса у пациентов данной группы (Таблица 36).

Таблица 35 - Режимы химиотерапии лечения использованы в лечении группы пациентов с увеличением значений NT-proBNP >125 пг\мл

Режим	Количество пациентов (n,%)	Режим	Количество пациентов (n,%)
Таргетная терапия	1 (1.2%)	FLOT	7 (8.3%)
FOLFOX	11 (13.1%)	FOLFIRINOX	7 (8.3%)
XELOX	8 (9.5%)	EP	3 (3.6%)
TRF	16 (19.0%)	GemCarbo	4 (4.8%)
PC	11 (13.1%)	FOLFIRI	1 (2.0%)
AC	9 (10.7%)	AI	3 (3.6%)
GemCis	3 (3.6%)		

Таблица 36 - Локализация опухолевого процесса у пациентов с увеличением значений NT-proBNP >125 пг\мл

Локализации опухоли	Количество (n,%)	Локализации опухоли	Количество (n,%)
Опухоли головы и шеи	13 (15.5%)	Мочевой пузырь	5 (6.0%)
Пищевод	4 (4.8%)	Почки	1 (1.2%)
Желудок	12 (14.3%)	Поджелудочная железа	7 (8.3%)
Кишечник	16 (19.0%)	Молочная железа	10 (11.9%)
Легкие	8 (9.5%)	Яичники	8 (9.5%)

Впервые зарегистрировано нарушение диастолической функции ЛЖ у 29 (34,5%) пациентов в период после ПХТ в данной группе.

Однако, нарушение диастолической функции ЛЖ второй группы, где нет увеличения значений NT-proBNP > 125 пг/мл впервые выявлена только у 2 пациентов (5,2%).

Результаты однофакторного регрессионного (Таблица 37) и многофакторного анализов группы пациентов с повышением NT-proBNP>125пг/мл(Таблица 38).

Таблица 37 - Однофакторный регрессионный анализ группы пациентов с повышением NT-proBNP>125пг/мл

Фактор	ОШ	2.5% ДИ	97.5% ДИ	Значение- p
Наличие ДД-ЭхоКГ после ПХТ	8,24	3,29	23,84	<0,001
Наличие ДД-ЭКГ в после ПХТ	7,26	2,78	22,82	<0,001
Продолжительность QTc до ПХТ	1,02	1,01	1,04	0,003
Значение GLS в после ПХТ	1,4	1,1	1,6	0,003
Использование препаратов группы Таксанов	3,39	1,5	8,16	0,004
5-фторурацил	3,07	1,34	7,61	0,011
Значение ФВ ЛЖ после ПХТ	1,12	1,02	1,25	0,023
Уровень тропонин I после ПХТ	1,19	1,03	1,42	0,032
Возраст	1,04	1	1,07	0,033
Преходящая ишемия миокарда	8,71	1,67	160,22	0,039
Наличие ГБ в анамнезе	2,96	1,11	9,4	0,043

Таблица 38 - Многофакторный анализ группы пациентов с повышением NT-proBNP>125пг/мл

Фактор	ОШ	25% ДИ	95% ДИ	Значение- p
Уровень NT-proBNP до ПХТ	1.03	1.02	1.05	<0.001
Использование 5-фторурацил в режимах химиотерапии	3.63	1.283	11.25	0.018

- Группа пациентов с увеличением значений NT-proBNP на 50% и более от исходного значения в период после химиотерапии:

У 69 (56,5%) пациентов выявлено увеличение показателей NT-proBNP на 50% и более в период после ПХТ. Сравнительный анализ данной группы (Таблица 39).

Таблица 39 - Сравнительный анализ группы пациентов с увеличением значений NT-proBNP на 50% и более от исходного значения в период после химиотерапии

Параметры	Группа пациентов с увеличением NT-proBNP более 50%, (n=69)	Группа пациентов с увеличением NT-proBNP 50%, (n=53)	значение -p
Пол, мужской	31 (44.9%)	26 (49.1%)	0.650
Возраст	60.7 ± 12.0	60.0 ± 11.3	0.901
Значение GLS в периоде после ПХТ, %	18.3 ± 2.2	19.4 ± 2.0	0.005
Снижение значений GLS в периоде после ПХТ, %	11.0 ± 5.7	5.9 ± 5.3	<0.001
Снижение значений ФВ ЛЖ в периоде после ПХТ, %	6.3 ± 4.1	3.5 ± 3.1	<0.001
Наличие ДД-ЭхоКГ в периоде после ПХТ	38 (55.1%)	19 (35.8%)	0.035
Наличие ДД-ЭКГ в периоде после ПХТ	33 (47.8%)	16 (30.2%)	0.049
Уровень NT-proBNP в периоде после ПХТ, пг/мл	572.5 ± 1,395.1	252.3 ± 409.3	<0.001
Признаки и/или симптомы субклинической кардиотоксичности	39 (56.5%)	13 (24.5%)	<0.001

Период до ПХТ: 18 (26.1%) пациентов данной группы имели очень высокий риск кардиотоксичности, 41 (59.4%) пациентов имели высокий риск кардиотоксичности, 10 (14.5%) промежуточного риска.

16 (23.2%) пациентов данной группы страдали ИБС или ее эквиваленты в периоде до ПХТ, 36 (52.2%) пациентов страдали гипертонической болезнью, а 3 (4.3%) пациента страдали пароксизмальной формой ФП, вне пароксизма.

34 (49.3%) пациента получали лекарственные препараты по поводу ССЗ до начала ПХТ; ББ- 21 (30.4%), иАПФ - 20 (29.0%), БРАП - 11 (15.9%), антиагреганты - 9 (13.0%), петлевые диуретики- 11 (15.9%), АМКР- 3 (4.3%), БКК- 6 (8.7%), статины 7 (10.1%), ривароксабан 2 (2.9%), аписабан 2 (2.9%).

Период после ПХТ:

41 (59.4%) пациентов данной группы получали лекарственные препараты в периоде после ПХТ; апиксабан - 17 (24.6%), БМКК (верапамил) - 13 (18.8%), ББ- 25 (36.2%), статины 8 (11.6%), нитраты 17 (24.6%), диуретики петлевые 13 (18.8%), антиагреганты 13 (18.8%), иАПФ или БРАП 23 (33.3%).

Возникшие клинические состояния в данной группе (Таблица 40).

Таблица 40 - Сердечно-сосудистые осложнения в группе с 50% увлечением NT-proBNP в периоде после ПХТ

ССО после лечения	Количество случаев (n,%)
Преходящая ишемия миокарда	12 (17.4%)
АГ	
1 степени	13 (18.8%)
2-3 степени	6 (8.7%)
гипотония	5 (7.2%)
Тромботические осложнения	4 (5.8%)
Фибрилляция предсердий	9 (13.0%)
Экстрасистолия	19 (27.5%)

Полученные химиопрепаратов данной группы (Таблица 41).

Таблица 41 – Химиопрепараты, использованы в группы пациентов с увеличением значений NT-proBNP на 50% и более от исходного значения в период после химиотерапии

химиопрепараты	Количество пациентов (n,%)	химиопрепараты	Количество пациентов (n,%)
Таргет	4 (5.8%)	Этопозид	2 (2.9%)
Сунитиниб	1 (1.4%)	Карбоплатин	13 (18.8%)
Гемцитабин	7 (10.1%)	Паклитаксел	7 (10.1%)
Капецитабин	8 (11.6%)	Доксорубицин	13 (18.8%)
5-фторурацил	22 (31.9%)	Циклофосфамид	11 (15.9%)
Оксалиплатин	32 (38.1%)	Ифосфамид	2 (2.9%)
Доцетаксел	19 (27.5%)	Пембролизумаб	1 (1.4%)
Цисплатин	18 (26.1%)	Олапариб	1 (1.4%)
Иринотекан	8 (11.6%)		

Режимы противоопухолевой лекарственной терапии, использованы в группы пациентов с увеличением значений NT-proBNP на 50% и более от исходного значения в период после химиотерапии (Таблица 42).

Таблица 42 - Режимы химиотерапии, в группы пациентов с увеличением значений NT-proBNP на 50% и более

Режим	Количество пациентов (n,%)	Режим	Количество пациентов (n,%)
Таргетная терапия	1 (1.4%)	FOLFIRINOX	6 (8.7%)
FOLFOX	6 (8.7%)	EP	2 (2.9%)
XELOX	5 (7.2%)	GemCarbo	6 (8.7%)
TPF	13 (18.8%)	FOLFIRI	1 (1.4%)
PC	7 (10.1%)	AI	2 (2.9%)
AC	11 (15.9%)	GemCis	3 (4.3%)
FLOT	6 (8.7%)		

Локализация опухолевого процесса в группы пациентов с увеличением значений NT-proBNP на 50% и более от исходного значения в период после химиотерапии (Таблица 43).

Таблица 43 - Локализация опухолевого процесса в группы пациентов с увеличением значений NT-proBNP на 50% и более от исходного

Локализации опухоли	Количество пациентов (n,%)	Локализации опухоли	Количество пациентов (n,%)
Опухоли головы и шеи	11 (15.9%)	Мочевой пузырь	8 (11.6%)
Пищевод	2 (2.9%)	Почки	1 (1.4%)
Желудок	9 (13.0%)	Поджелудочная железа	6 (8.7%)
Кишечник	10 (14.5%)	Молочная железа	12 (17.4%)
Легкие	4 (5.8%)	Яичники	5 (7.2%)
Мягких тканей	1 (1.4%)		

Обращает на себя внимание, нарушение диастолической функции ЛЖ у 38 (55.1%) пациентов данной группы в период после ПХТ, где до ПХТ было нарушение диастолической функции ЛЖ только у 15 (21.7%) пациентов данной группы. То есть, нарушение

диастолической функции ЛЖ впервые выявлена у 23 (33,3%) пациентов в периоде после ПХТ в данной группе, $p < 0.05$.

Однофакторный регрессионный анализ группы пациентов с увеличением NT-proBNP на 50% и более в период после первого курса химиотерапии (Таблица 44).

Таблица 44 - Однофакторный регрессионный анализ группы пациентов с увеличением NT-proBNP на 50% и более в период после первого курса химиотерапии

Фактор	ОШ	2.5% ДИ	97.5% ДИ	Значение- p
Снижение значения GLS в период после ПХТ	1,2	1,1	1,33	0,001
Снижение значения ФВ ЛЖ в период после ПХТ	1,29	1,13	1,51	0,001
Уровень тропонин I до ПХТ	1,21	1,06	1,42	0,007
Наличие ДД-ЭхоКГ после ПХТ	2,19	1,06	4,63	0,036

По результатам многофакторного анализа независимым предектором увеличения NT-proBNP на 50% и более оказался: снижение $GLS > 15\%$ от исходных значений в периоде после ПХТ ОШ 1,3 при 2.5-97.5% ДИ (1.16-1.5), $p < 0.001$.

- Группа пациентов увеличением значений NT-proBNP на 100% и более от исходного уровня в период после проведения первого курса химиотерапии:

У 41(33,6) пациентов выявлено увеличение показателей NT-proBNP на 100% и более от исходного уровня в период после химиотерапевтического лечения. Сравнительный анализ данной группы (Таблица 45).

Таблица 45 - Сравнительный анализ группы пациентов с 100% увлечением значений NT-proBNP в периоде после ПХТ

Параметры, измерения	единицы	Увеличение NT-proBNP >100% (n=57)	NT-proBNP <100% пг\мл (n=81)	значение -p
Пол, мужской		20 (48.8%)	37 (45.7%)	0.746
Возраст		60.7 ± 10.4	60.2 ± 12.3	0.726
Уровень NT-proBNP в период после ПХТ, пг\мл		784.1 ± 1,778.3	255.9 ± 354.1	<0.001
Значение GLS в периоде после ПХТ, %		17.9 ± 2.3	19.1 ± 2.0	0.006
Уровень креатинина крови в период после ПХТ, мкмоль\л		91.2 ± 32.8	80.1 ± 20.3	0.031

Продолжение Таблицы 45

Применение химиопрепарата 5-фторурацил	24 (58.5%)	26 (32.1%)	0.005
Применение химиопрепарата доцетаксел	16 (39.0%)	13 (16.0%)	0.005
Применение химиопрепарата цисплатин	13 (31.7%)	13 (16.0%)	0.046
Локализация рака головы и шеи	9 (22.0%)	7 (8.6%)	0.040
Режим ПХТ- TRF	11 (26.8%)	8 (9.9%)	0.015
Снижение значений GLS в периоде после ПХТ, %	12.8 ± 5.8	6.8 ± 5.1	<0.001
Снижение значений ФВ ЛЖ в периоде после ПХТ, %	7.4 ± 4.5	3.9 ± 3.0	<0.001

Период до ПХТ: 11 (26.8%) пациентов данной группы имели очень высокий риск кардиотоксисности, 28 (68.3%) пациентов имели высокий риск кардиотоксисности, 2 (4.9%) промежуточного риска.

9 (22.0%) пациентов данной группы страдали ИБС или ее эквиваленты в периоде до ПХТ, 25 (61.0%) пациентов страдали гипертонической болезнью, а 2 (4.9%) пациентов страдали пароксизмальной формой ФП, вне пароксизма.

21 (51.2%) пациент получали лекарственные препараты по поводу ССЗ до начала ПХТ; ББ- 13 (31.7%), иАПФ - 15 (36.6%), БРАП - 3 (7.3%), антиагреганты - 5 (12.2%), петлевые диуретики- 6 (14.6%), АМКР- 1 (2.4%), БКК- 4 (9.8%), статины -3 (7.3%), ривароксабан- 2 (4.9%).

Период после ПХТ: сердечно-сосудистые осложнения в группе пациентов с увеличением NT-proBNP на 100% и более в период после ПХТ (Таблица 46).

Таблица 46 - Сердечно-сосудистые осложнения, возникшие у пациентов с увеличением NT-proBNP на 100% и более

ССО после ПХТ лечения	Количество случаев (n,%)
виде ИБС или ее эквиваленты	10 (24.4%)
АГ	
1 степени	10 (24.4%)
2-3 степени	4 (9.8%)
гипотония	4 (9.8%)
ВТЭО	3 (7.3%)
ФП	6 (14.6%)
Экстрасистолия	10 (24.4%)
Госпитализация в кардиологическое отделение	11 (26.8%)

29 (70.7%) пациентов данной группы получали лекарственные препараты в периоде после ПХТ: апиксабан - 11 (26.8%), БМКК (верапамил) - 12 (29.3%), ББ- 16 (39.0%), статины 7 (17.1%), нитраты 13 (31.7%), диуретики петлевые 13 (31.7%), антиагреганты - 10 (24.4%), иАПФ или БРАП 19 (46.3%).

Химиопрепараты, использованы в схемах противоопухолевой лекарственной терапии данной группы (Таблице 47).

Таблица 47 – Химиопрепараты, использованы в схемах химиотерапии в группе пациентов с увеличением NT-proBNP >100% от исходного уровня

химиопрепараты	Количество (n,%)	химиопрепараты	Количество (n,%)
Таргет	3 (7.3%)	Этопозид	1 (2.4%)
Сунитиниб	1 (2.4%)	Карбоплатин	6 (14.6%)
Гемцитабин	4 (9.8%)	Паклитаксел	2 (4.9%)
Капецитабин	3 (7.3%)	Доксорубицин	6 (14.6%)
5-фторурацил	24 (58.5%)	Циклофосфамид	5 (12.2%)
Оксалиплатин	14 (34.1%)	Ифосфамид	1 (2.4%)
Доцетаксел	16 (39.0%)	Иринотекан	4 (9.8%)

Режимы ПХТ лечения, использованы в данной группой (Таблица 48).

Таблица 48 - Режимы ПХТ лечения данной группы

Режим	Количество пациентов (n,%)	Режим	Количество пациентов (n,%)
Таргетная терапия	1 (2.4%)	FLOT	5 (12.2%)
FOLFOX	4 (9.8%)	FOLFIRINOX	3 (7.3%)
XELOX	2 (4.9%)	EP	2 (2.4%)
TPF	11 (26.8%)	GemCarbo	4 (9.8%)
PC	2 (4.9%)	FOLFIRI	1 (2.4%)
AC	5 (12.2%)	AI	1 (2.4%)
GemCis	1 (2.4%)		

Локализация опухолевого процесса у пациентов данной группы (Таблица 49).

Таблица 49 - Локализация опухолевого процесса у группы пациентов с увлечением NT-proBNP >100% от исходного уровня

Локализации опухоли	Локализация (n,%)	Локализации опухоли	Локализация (n,%)
Опухоли головы и шеи	9 (22.0%)	Почки	1 (2.4%)
Пищевод	2 (4.9%)	Поджелудочная железа	3 (7.3%)
Желудок	8 (19.5%)	Молочная железа	5 (12.2%)
Кишечник	5 (12.2%)	Яичники	3 (7.3%)
Легкие	1 (2.4%)	Мягких тканей	1 (1.4%)
Мочевой пузырь	4 (9.8%)		

Результаты однофакторного регрессионного анализа данных группы пациентов с увлечением NT-proBNP >100% от исходного (Таблица 50).

Таблица 50 - Однофакторный регрессионный анализ данных группы пациентов с увлечением NT-proBNP >100%

Фактор	ОШ	2.5% ДИ	97.5% ДИ	Значение- p
Относительное снижение значений GLS>15% исходного	1,26	1,16	1,4	<0.001
Абсолютное снижение значений ФВ ЛЖ более 10%	1,38	1,2	1,66	<0.001
Доцетаксел	3,35	1,42	8,07	0,006
ТРТ	3,35	1,24	9,45	0,019
Преходящая ишемия миокарда	3,41	1,2	10,18	0,022
Рак головы и шеи	2,97	1,02	8,99	0,046
Использование таксанов в ПХТ	2,16	1,01	4,7	0,048
Наличие ГБ до ПХТ	2,16	1,01	4,72	0,049
Цисплатин	2,43	1	5,95	0,05
Использование антиметоболитов	2,24	0,99	5,38	0,059

По результатам многофакторного анализа независимым предиктором увеличения NT-proBNP на 100% и более оказался: снижение GLS>15% от исходных значений в периоде после ПХТ ОШ 1,33 при 2.5-97.5% ДИ (1.21-1.53), p<0.001.

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

Референтные значения тропонина I в нашем исследовании для определения кардиотоксичности:

- ▶ 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.

У всех пациентов данной группы отмечался очень высокий риск кардиотоксичности в периоде до ПХТ.

2 (50%) пациента данной группы страдали ИБС до начала ПХТ, 2 (50%) пациента данной группы страдала ИБС до ПХТ. 2 (50.0%) пациента данной группы получали лекарственные препараты по поводу ССЗ до начала ПХТ.

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.

3.9 Госпитализация в кардиологическое отделение

21 (17,2%) пациент были госпитализированы в период после первого курса противоопухолевой лекарственной терапии в кардиологическое отделение.

Обращает на себя внимание нарушение ДД-ЭхоКГ у 18 (85.7%) пациентов данной группы в периоде после ПХТ. Латентность в данной группы составила 14.3% (3 пациента).

Период до ПХТ: пациенты данной группы имели высокий и очень высокий риск кардиотоксисности до начала терапии. 9 (42.9%) пациентов данной группы страдали ИБС или ее эквиваленты в период до ПХТ, 11 (52.4%) пациентов страдали гипертонической болезнью.

10 (47.6%) пациентов получали лекарственные препараты по поводу ССЗ до начала ПХТ; ББ- 11 (52.4%), иАПФ - 7 (33.3%), БРАП - 3 (14.3%), антиагреганты - 5 (23.8%), петлевые диуретики- 5 (23.8%), АМКР- 5 (23.8%), БКК- 3 (14.3%), статины - 2 (9.5%). В данной группы не было приема антикоагулянтов.

Период после ПХТ: возникшие сердечно-сосудистые осложнения, возникшие в данной группе (Таблица 51).

Таблица 51 - Сердечно-сосудистые осложнения, возникшие после у группы пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение.

ССО после ПХТ лечения	Количество случаев (n,%)
Преходящая ишемия миокарда	12 (57.1%)
Острое нарушение мозговое кровообращение	1 (4.8%)
Артериальная гипертензия после ПХТ	
• 1 степени	4(19.0%)
• 2-3 степени	3(14.3%)
• Гипотония	7 (33.3%)
Тромботические осложнения	5 (23.8%)
Фибрилляция предсердий	5 (23.8%)
Признаки и\или симптомы субклинической кардиотоксичности	19 (90.5%)
Смертность	3 (14.3%)

20 (95.2%) пациентов данной группы получали лекарственные препараты в периоде после ПХТ: аписабан - 11 (52.4%), БМКК (верапамил) - 6 (28.6%), ББ- 12 (57.1%), статины 6 (28.6%), нитраты 10 (47.6%), диуретики петлевые 10 (47.6%), антиагреганты - 9 (42.9%), иАПФ или БРАП 13 (61.9%). Полученные химиопрепаратов в данной группе (Таблица 52).

Таблица 52 – Химиопрепараты, использованы в схемах ПХТ у пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение

химиопрепараты	Количество использования (n,%)	химиопрепараты	Количество использования (n,%)
Таргет	2 (9.5%)	Цисплатин	6 (28.6%)
Сунитиниб	1 (4.8%)	Этопозид	1 (4.8%)
Гемцитабин	1 (4.8%)	Карбоплатин	3 (14.3%)
Капецитабин	3 (14.3%)	Паклитаксел	2 (9.5%)
5-фторурацил	11 (52.4%)	Доксорубицин	2 (9.5%)
Оксалиплатин	9 (42.9%)	Циклофосфамид	1 (4.8%)
Доцетаксел	7 (33.3%)	Ифосфамид	1 (2.4%)
Иринотекан	1 (4.8%)		

Режимы противоопухолевой лекарственной терапии, использованы в данной группой (Таблица 53).

Таблица 53 - Режимы химиотерапии, использованные для лечения пациентов данной группы

Режим	Количество пациентов (n,%)	Режим	Количество пациентов (n,%)
Таргетная терапия	1 (4.8%)	FLOT	2 (9.5%)
FOLFOX	3 (14.3%)	FOLFIRINOX	1 (4.8%)
XELOX	3 (14.3%)	EP	1 (4.8%)
TRF	5 (23.8%)	GemCarbo	1 (4.8%)
PC	2 (9.5%)	AI	1 (2.4%)
AC	1 (4.8%)		

Локализация опухолевого процесса у пациентов данной группы (Таблица 54).

Таблица 54 - Локализация опухолевого процесса в группе пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение

Локализации опухоли	Локализация (n,%)	Локализации опухоли	Локализация (n,%)
Опухоли головы и шеи	3 (14.3%)	Мочевой пузырь	1 (4.8%)
Пищевод	3 (14.3%)	Почки	1 (4.8%)
Желудок	2 (9.5%)	Поджелудочная железа	1 (4.8%)
Кишечник	6 (28.6%)	Молочная железа	1 (4.8%)
Легкие	2 (9.5%)	Мягких тканей	1 (1.4%)

Результаты однофакторного регрессионного анализа данных группы пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение (Таблица 55).

Таблица 55 - Результаты однофакторного регрессионного анализа данных группы госпитализированных пациентов

Фактор	ОШ	2.5% ДИ	97.5% ДИ	Значение-p
Снижение значений ФВ ЛЖ $\geq 10\%$	40	6,26	784	0,001
Уровень NT-proBNP_125 после ПХТ	5,26	1,42	34,21	0,031
Наличие ДД-ЭхоКГ в периоде после ПХТ	9,54	2,99	42,64	0,001
Наличие ДД-ЭхоКГ в периоде до ПХТ	3,71	1,33	10,21	0,011
Рак пищевода	16,67	2,01	347,42	0,017
Наличие ИБС до ПХТ	2,69	0,99	7,22	0,049

3.10 Преходящая ишемия миокарда

У 17 (14%) пациентов были выявлены признаки преходящей ишемии миокарда.

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, обычно в левой части грудной клетки (стенокардия), одышка при физически активный и др.) и характерные изменения на ЭКГ, ЭхоКГ и/или повышения уровня кардиоспецифических ферментов (тропонин I, NT-proBNP).от исходного уровня.

Период до ПХТ: пациенты данной группы имели высокий и очень высокий риск кардиотоксичности в период до ПХТ. 8 (47.1%) пациентов данной группы страдали ИБС или ее эквиваленты в периоде до ПХТ, 9 (52.9%) пациентов страдали гипертонической болезнью.

11 (64.7%) пациентов получали лекарственные препараты по поводу ССЗ до начала ПХТ: ББ- 11 (64.7%), иАПФ - 6 (35.3%), БРАП - 5 (29.4%), антиагреганты - 5 (29.4%), петлевые диуретики- 6 (35.3%), АМКР- 4 (23.5%), БКК- 3 (17.6%), статины -2 (11.8%).

Период после ПХТ: в периоде после ПХТ были поставлены диагнозы пациентам данной группы; тромботические осложнения 3 (17.6%), впервые выявленная ФП 1 (5.9%).

16 (94.1%) пациентов данной группы получали лекарственные препараты в периоде после ПХТ; аписабан - 7 (41.2%), БмКК (верапамил) - 7 (41.2%), ББ- 6 (35.3%), статины 7 (41.2%), нитраты 12 (70.6%), диуретики петлевые 12 (70.6%), антиагреганты 10 (58.8%), иАПФ или БРАП 11 (64.7%). Полученные химиопрепаратов в данной группе (Таблица 56).

Таблица 56 - Химиопрепараты, использованные в схемах химиотерапии у пациентов с преходящей ишемией миокарда

химиопрепараты	Количество (n,%)	химиопрепараты	Количество (n,%)
Таргет	2 (11.8%)	Карбоплатин	5 (29.4%)
Гемцитабин	2 (11.8%)	Паклитаксел	3 (17.6%)
Капецитабин	3 (17.6%)	Доксорубицин	1 (5.9%)
5-фторурацил	8 (47.1%)	Ифосфамид	1 (5.9%)
Оксалиплатин	8 (47.1%)	пембролизумаб	1 (5.9%)
Доцетаксел	6 (35.3%)	Иринотекан	1 (5.9%)
Цисплатин	3 (17.6%)		

Режимы противоопухолевой лекарственной терапии, использованные у пациентов данной группой (Таблица 57).

Таблица 57 - Режимы химиотерапии, использованные у пациентов с преходящей ишемии миокарда

Режим	Количество (n,%)	Режим	Количество (n,%)
FOLFOX	1 (5.9%)	FLOT	3 (17.6%)
XELOX	3 (17.6%)	FOLFIRINOX	1 (5.9%)
TPF	3 (17.6%)	GemCarbo	2 (11.8%)
PC	3 (17.6%)	AI	2 (11.8%)

Локализация опухолевого процесса у пациентов данной группы (Таблица 58).

Таблица 58 - Локализация опухолевого процесса у пациентов с преходящей ишемии миокарда

Локализации опухоли	Локализация (n,%)	Локализации опухоли	Локализация (n,%)
Опухоли головы и шеи	2 (11.8%)	Мочевой пузырь	2 (11.8%)
Желудок	4 (23.5%)	Молочная железа	1 (4.8%)
Кишечник	4 (23.5%)	Мягких тканей	1 (4.8%)
Легкие	2 (11.8%)	Яичников	1 (4.8%)

При проведении сравнительного анализа группы пациентов с проявлениями преходящей ишемии миокарда в периоде после ПХТ, режим ПХТ, локализации, опухоли, а также частота использования химиопрепаратов в схемах ПХТ не имели статически достоверного различия. Результаты однофакторного анализа данных пациентов в данной группе (Таблица 59).

Таблица 59 - Результаты однофакторного анализа данной группы пациентов

Фактор	ОШ	25% ДИ	95% ДИ	Значение- p
Относительное снижение значений GLS>15% в после ПХТ	1,28	1,14	1,47	<0,001
Абсолютное снижение значений ФВЛЖ более 10% после ПХТ	1,3	1,13	1,5	<0,001
Наличие ДДЛЖ до ПХТ	5,78	1,89	17,74	0,002
Наличие ДДЛЖ в период после ПХТ	4,51	1,48	16,84	0,013
Наличие ИБС до ПХТ	3,17	1,08	9,23	0,033

По результатам многофакторного анализа независимым предиктором развития преходящей ишемии миокарда оказалось наличие ДД ЛЖ до начала химиотерапии ОШ 5,27 при 2.5-97.5% ДИ (1.4-20.17), $p < 0.001$.

3.11 Венозные тромботические осложнения

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

У 8 (6.5%) пациентов было выявлено тромботические осложнения в период после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии.

Период до ПХТ: 2 (25.0%) пациентов данной группы страдали ИБС или ее эквиваленты, 6 (75.0%) пациентов страдали гипертонической болезнью, 1 (12.5%) пациент страдал пароксизмальной формой ФП, вне пароксизма.

3 (37.5%) пациента получали лекарственные препараты по поводу ССЗ: ББ- 4 (50.0%), иАПФ - 4 (50.0%), антиагреганты - 2 (25.0%), петлевые диуретики- 2 (25.0%), АМКР- 2 (25.0%), статины -2 (11.8%), апиксабан 1 (12.5%).

Период после ПХТ: 7 (87.5%) пациентов данной группы получали лекарственные препараты; апиксабан - 7 (87.5%), БМКК (верапамил) - 3 (37.5%), ББ- 6 (35.3%), статины 2 (25.0%), нитраты 12 (70.6%), диуретики петлевые 2 (25.0%), иАПФ или БРАП 6 (75.0%).

Полученные химиопрепаратов в данной группе (Таблица 60).

Таблица 60 – Химиопрепараты, использованные в схемах химиотерапии у пациентов с тромботическими осложнениями

химиопрепараты	Количество пациентов (n,%)	химиопрепараты	Количество пациентов (n,%)
Таргет	1 (12.5%)	Этопозид	1 (12.5%)
Капецитабин	1 (12.5%)	Карбоплатин	2 (25.0%)
5-фторурацил	2 (25.0%)	Паклитаксел	2 (25.0%)
Оксалиплатин	2 (25.0%)	Доксорубицин	1 (12.5%)
Доцетаксел	1 (12.5%)	Ифосфамид	1 (12.5%)
Цисплатин	2 (25.0%)	Иринотекан	1 (12.5%)

Режимы противоопухолевой лекарственной терапии, использованы в данной группе (Таблица 61).

Таблица 61 - Режимы ПХТ лечения в группе пациентов с выявленными тромбозами

Режим	Количество пациентов (n,%)	Режим	Количество пациентов (n,%)
Таргет	1 (12.5%)	EP	1 (12.5%)
XELOX	1 (12.5%)	FOLFIRINOX	1 (12.5%)
TRF	1 (12.5%)	AI	1 (12.5%)
PC	2 (25.0%)		

Локализация опухолевого процесса у пациентов данной группы (Таблица 62).

Таблица 62 - Локализация опухолевого процесса в группе пациентов с проявлением ВТЭО

Локализации опухоли	Количество пациентов(n,%)	Локализации опухоли	Количество пациентов(n,%)
Пищевод	2 (25.0%)	Поджелудочная железа	1 (12.5%)
Кишечник	1 (12.5%)	Мягких тканей	1 (4.8%)
Легкие	1 (12.5%)	Яичников	1 (4.8%)
Рак почек	1 (12.5%)		

При проведении сравнительного анализа группы пациентов с ВТЭО в периоде после ПХТ, режим ПХТ, локализации опухоли, а также частота использования химиопрепаратов в схемах ПХТ не имели статически достоверного различия. Результаты однофакторного регрессионного анализ данных пациентов с выявленными тромботическими осложнениями (Таблица 63).

Таблица 63 - Результаты однофакторного регрессионного анализ данных пациентов с выявленными тромботическими осложнениями

Фактор	ОШ	25% ДИ	95% ДИ	Значение- p
Рак пищевода	18,67	1,97	180,34	0,007
Наличие ДД-ЭхоКГ в периоде после ПХТ	8,96	1,52	170,34	0,043

3.12 Смертность

Смертность среди пациентов нашего исследования составила 4,1 % в периоде наблюдения до 2 месяцев.

Причины летального исхода были; 1 (20%) пациент умер от декомпенсации ХСН на фоне COVID19, 1 (20%) пациент от декомпенсации ХСН, 2 (40%) пациента от ТЭЛА с развитием ИМ 2 типа, 1 (20%) от ОКС с переходом в ИМ.

Период до ПХТ: пациенты данной группы имели очень высокий риск кардиотоксичности. 4 (80.0%) пациента данной группы страдали ИБС или ее эквиваленты, 1 (20.0%) пациент страдал гипертонической болезнью, 1 (20.0%) пациент страдал пароксизмальной формой ФП. Все пациенты получали лекарственные препараты по поводу ССЗ; ББ- 4 (80.0%), иАПФ - 3 (60.0%), антиагреганты - 1 (20.0%), петлевые диуретики- 1 (20.0%), АМКР- 1 (20.0%), апиксабан 1 (12.5%).

Период после ПХТ: в период после ПХТ 4 (80.0%) пациентов данной группы были оценены как проявление преходящей ишемии миокарда, проявление ВТЭО у 3 (60.0%), у 5 (100.0%) проявление признаки и/или жалобы характерны для субклинической кардиотоксичности. Полученные химиопрепаратов в данной группе (Таблица 64), режимы химиотерапевтического лечения, использованы в данной группой (Таблица 65), локализация опухолевого процесса у пациентов данной группы (Таблица 66).

Таблица 64 – Химиопрепараты, использованные в схемах химиотерапии в группе пациентов с летальным исходом

химиопрепараты	Количество использования (n,%)	химиопрепараты	Количество использования (n,%)
Таргет	1 (20.0%)	Оксалиплатин	2 (40.0%)
Капецитабин	1 (20.0%)	Карбоплатин	3 (60.0%)
Гемцитабин	2 (40.0%)	Паклитаксел	1 (20.0%)
5-фторурацил	1 (20.0%)	Иринотекан	1 (20.0%)

Таблица 65 - Режимы химиотерапевтического лечения, использованные в группе пациентов с летальным исходом

Режим	Количество пациентов (n,%)
XELOX	1 (20.0%)
PC	1 (20.0%)
FOLFIRI	1 (20.0%)
GemCarbo	2 (40.0%)

Таблица 66 - Локализация опухолевого процесса у пациентов данной группы

Локализации опухоли	Локализация (n,%)
Кишечник	1 (20.0%)
Легкие	1 (20.0%)
Мочевой пузырь	2 (40.0%)
Поджелудочная железа	1 (20.0%)

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания лидируют по причинам смертности во всем мире. Несмотря на успех в лечении онкологических заболеваний, комбинированная химиотерапия чревата риском возникновения побочной токсичности, не принимая во внимание вклад самого онкологического заболевания в развитие сердечно-сосудистых осложнений.

В представленной работе проведена оценка систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ с использованием ЭхоКГ и портативного электрокардиографа с построением многомерной логистической модели для определения точности выявления диастолической дисфункции по данным одноканальной ЭКГ. Также проведен анализ параметров одноканальной одноминутной ЭКГ и кардиоспецифических биомаркеров,

Следует отметить, что аналогов нашей работе по изучению эффективности дистанционного одноканального одноминутного ЭКГ у онкологических пациентов после первого курса ПХТ по данным мировой литературы не было найдено.

Нарушение диастолической функции ЛЖ 2-3 степени: впервые выявленная ДД-ЭхоКГ составляет 25,4% (у 31 пациента) среди всех пациентов в период после ПХТ. Впервые выявленная ДД-ЭКГ составляет 22,1% (у 27 пациентов) среди всех пациентов в периоде после ПХТ. Независимыми предикторами влияния на развитии ДД-ЭхоКГ и ДД-ЭКГ в период после ПХТ оказались, обратная связь относительного 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) ($p < 0.001$)).

С одной стороны, полученные цифры доказывают тесную связь развития ДД 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 ПХТ как было отмечено по многомерным моделям.

На основе этих данных была построена многомерная модель по определению диагностической точности одноканальной ЭКГ в выявлении ДД у пациентов после первого курса ПХТ, AUC 0.88 при 2.5-97.5% ДИ (0.82-0.93). Чувствительность данной модели составляет 80% при 2.5-97.5% ДИ (0.7-1), специфичность 95% при 2.5-97.5% ДИ (0.89-1). Положительная прогностическая ценность составляет 94% при 2.5-97.5% ДИ (0.87-1). Отрицательная прогностическая ценность 85% при 2.5-97.5% ДИ (0.78-0.91).

Влияние противоопухолевой лекарственной терапии на диастолическую функцию левого желудочка: В нашем исследовании было выявлено статически достоверное значимое отрицательное влияния при использовании химиопрепаратов из группы «антиметаболитов» (5-фторурацил и его пролекарство капецитабин) (ОШ 2.5 при 2.5-97.5% ДИ (1.2-5.31), ($p = 0.01$))

предположительно из-за токсического влияния на эндотелии сосудистой стенки и, в частности, на коронарное русло с последующим развитием сосудистого спазма [101]. По данным мировой литературе, частота различных проявлений кардиотоксичности, ассоциированных с применением 5-ФУ, варьирует в от 0,7%-36% в зависимости от схем лечения, дозы препарата [102]. Схожие данные по нарушению диастолической функции миокарда у онкологических пациентов были получены в работе Calabrese, V. и др., где наблюдалось, что у 36% пациентов на фоне применения терапевтических доз химиопрепаратов, включая 5- фторурацила и капецитабина в режимах FOLFOX и XELOX у больных с колоректальным раком, развилась бессимптомная диастолическая дисфункция ЛЖ [103].

Удлинение интервала QTc > 500 мс: удлинение интервала QTc > 500 мс выявлено в 6,6 % случаев (8 пациентов) при помощи 1-канальной ЭКГ.

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 мс в период после ПХТ оказалось нарушение ДФ ЛЖ. По данным построенной многофакторной модели ОШ 14.1 при 2.5-97.5% ДИ (3.005-101.19), $p = 0.001$. А для удлинения интервала QTc ≥ 60 мс 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 с одной стороны, и доказана эффективность одноканальной ЭКГ в определении удлинения интервала QTc с другой стороны.

Влияние ПХТ на удлинение интервала QTc: в нашем исследовании также было выявлено влияние противоопухолевой лекарственной терапии на удлинение интервала QTc. Статически достоверное значимое отрицательное влияние было отмечено при использовании режима GemCarbo (Гемцитабин+ карбоплатин) для лечения 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 [104].

Другие схожие данные с удлинением интервала QTc > 500 мс у больного с раком мочевого пузыря с использованием схему терапии GemCis представлены в работе Zalewska-Adamiec M. и др. [105].

Нарушение ритма сердца по типу ФП: впервые выявленные пароксизмы ФП в периоде после ПХТ, зарегистрированные одноканальной дистанционной ЭКГ, наблюдались у 11 (9%) пациентов, 1 (9,1%) пациент данной группы страдал пароксизмальной формой ФП, и находился вне пароксизма, до начала ПХТ. Таким образом, впервые выявленные пароксизмы субклинической ФП составили 8,1 % (10 пациентов) от общей когорты пациентов в период после 1 курса ПХТ.

Несмотря на статические достоверные различия при проведении сравнительного анализа двух групп и наличие статических достоверного значимого влияния на развитие ФП при отборе факторов для однофакторного анализа (Значение ФВ ЛЖ до ПХТ ОШ 1.18 при 2.5-97.5% ДИ (1.01-1.4), удлинение интервала QTc в периоде после ПХТ ОШ 1.03 при 2.5-97.5% ДИ (1-1.06), $p < 0.05$), независимыми предикторами значимого влияния на развитие ФП при построении многофакторной модели оказались: локализация опухолевого процесса ОШ 17.0 при 2.5-97.5% ДИ (1.79-164.34) ($p < 0.01$) и использование в химиотерапевтическом лечении трехкомпонентного режима ПХТ (FLOT) ОШ 7.28 при 2.5-97.5% ДИ (1.32-34.79), $p = 0.014$.

Следует отметить, что развитие ФП в нашем исследовании наблюдалась в основном при использовании трехкомпонентных режимов противоопухолевой терапии (TRP, FLOT, FOLFIRINOX), включающих в себя препараты платины, таксаны и антиметаболиты.

Полученные данные совпадают с данными мировой литературы. Так, по существующим данным частота развития ФП варьирует от 4% до 5% в зависимости от используемого противоопухолевого препарата. Частота развития ФП при использовании химиопрепаратов из группы антиметаболиты (5-фторурацил, лейковорин) составляет 2,6%, таксаны (паклетаксел, доцетаксел) в 9,4% и 15,5% для алкилирующей группы (цисплатин, циклофосфамид) [63,64].

В исследовании Piana A., et al. сообщается, что частота развития ФП составляет 3,2% у пациентов с раком легкого при использовании трёхкомпонентного режима ПХТ (карбоплатин, паклитаксел, гемцитабин) [106].

Тем самым доказывая влияния токсического эффекта противоопухолевой лекарственной терапии на развитие ФП, а также эффективность дистанционной одноканальной ЭКГ в выявлении субклинической ФП [108].

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. Признаком кардиотоксичности по данным ЭхоКГ в нашем исследовании являлся абсолютное снижение ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ от исходной, относительное снижение GLS $> 15\%$ от исходного уровня.

Снижение ФВ ЛЖ: в период после ПХТ было выявлено у 7 (5.7%) пациентов со снижением ФВ ЛЖ на $\geq 10\%$. По результатам сравнительного анализа, пациенты данной

группы имели более низкие значения GLS, более высокий уровень тропонина I, NT-proBNP и наличие диастолической дисфункции в периоде после ПХТ по сравнению с группой без снижения ФВ ЛЖ. Данные показатели имели достоверно значимое влияние на снижение ФВ ЛЖ. Так, по результатам однофакторного регрессионного анализа, относительное снижение значений $GLS > 15\%$ (ОШ 0,46 при 2.5-97.5% ДИ (0,24-0,78)) и конечные значения GLS (ОШ 0,64 при 2.5-97.5% ДИ (0,46-0,79)) обратно связаны со снижением ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ в периоде после ПХТ, $p=0.001$. В данной группе пациентов в период после ПХТ наряду со снижением GLS наблюдалось статически достоверно значимое повышение показателей кардиоспецифических биомаркеров: тропонин I данной группы (91.7 ± 219.4) и NT-proBNP ($317.0 \pm 4,091.7$), $p < 0.01$.

Следует отметить, что у пациентов со снижением систолической функции ЛЖ, наблюдались нарушения диастолической функции ЛЖ, выявленные по ЭхоКГ и одноканальной ЭКГ. ДД-ЭхоКГ в периоде после ПХТ (ОШ 5,64 при 2.5-97.5% ДИ (1,16- 30,38)) и для ДД-ЭКГ (ОШ 10,05 при 2.5-97.5% ДИ (1,64- 193,14)), $p < 0.05$. Однако ДД-ЭхоКГ и ДД-ЭКГ была выявлена только 4 (57.1%) пациента данной группы в периоде до ПХТ.

Снижение глобальной деформации миокарда: снижение $GLS > 15\%$ отмечалось у 17 (19,93%) пациентов. У пациентов данной группы наблюдались статически достоверные различия по значениям ФВ ЛЖ, развитию ДД-ЭхоКГ, развитию ДД-ЭКГ, уровню NT-proBNP. Данные факторы оказались достоверно значимыми по результатам однофакторного анализа. Относительное снижение ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ связано со снижением $GLS > 15\%$ в период после ПХТ (ОШ 56,73 при 2.5-97.5% ДИ (8,66-1125,05)), $p < 0.001$. Кроме того наблюдается обратная связь конечных значений ФВ ЛЖ со снижением GLS ШО 0,77 при 2.5-97.5% ДИ (0.67-0.88), $p < 0.001$.

Снижение $GLS > 15\%$ связано с 8-и кратным повышением NT-proBNP в период после ПХТ (ОШ 8.71 при 2.5-97.5% ДИ (1.67-160.22), $p < 0.05$). Принимая во внимание, что исходный уровень NT-proBNP не отличался в двух группах. Следует отметить, что в период после ПХТ развитие ДД выявлено по данным ЭКГ и ЭхоКГ, ассоциировано с 4-х кратным снижением $GLS > 15\%$. Согласно построенной многофакторной модели, относительное снижение значения ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ и уровень NT-proBNP после ПХТ оказались независимыми предикторами значимого влияния на GLS в периоде после ПХТ.

Таким образом, сочетание изменений инструментальных и лабораторных методов диагностики в нашем исследовании соответствуют раннему нарушению систолической функцией миокарда. Полученные результаты соответствуют рекомендациям европейского общества кардиологов по кардиоонкологии от 2022 по определению дисфункции миокарда [4].

Определение GLS на раннем этапе ПХТ оказалось более эффективнее, чем определение ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ как пороговое значение, поскольку ни у всех пациентов со снижением ФВ ЛЖ

$\geq 10\%$ отмечалось снижение $GLS > 15\%$ в период после ПХТ, при этом наблюдалось снижение наблюдалось снижение $GLS > 15\%$ у всех пациентов со снижением ФВ ЛЖ.

Полученные нами результаты согласуются с данными исследований мировой литературы.

В ряде исследований было показано, что снижение GLS во время или после лечения антрациклинами предшествует снижению фракции выброса.

Все исследования систематического обзора Thavendiranathan P. и др., с использованием баз данных EMBASE (с 1974 г. по ноябрь 2013 г.) и MEDLINE (с 1946 г. по ноябрь 2013 г.) по изучению ранних изменений миокарда на фоне проведенной химиотерапии показывают, что нарушение диастолической функции миокарда и снижение деформации миокарда левого желудочка предшествуют значительным изменениям фракции выброса левого желудочка, при том относительное снижение GLS более 10-15% в период после ПХТ может предсказать развитие сердечной недостаточности [95, 96].

Взаимосвязь нарушения систолической функции миокарда ЛЖ с противоопухолевой терапией: в нашем исследовании было продемонстрировано влияние противоопухолевой лекарственной терапии на систолическую функцию миокарда ЛЖ. Статически достоверное значимое отрицательное влияние было отмечено при использовании режима TPF для лечения пациентов с локализацией опухоли головы и шеи, и пищевода. Так в группе пациентов со снижением ФВ ЛЖ $\geq 10\%$, использование режима TPF увеличивает риск развития систолической дисфункции миокарда ЛЖ (ОШ 14.12 при 2.5-97.5% ДИ (1.6-183.19) $p=0.02$), и 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 результатами 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. Так, например, частота развития дисфункции миокарда для препарата паклитаксел составляет 0,2 до 4%, а для препарата доцетаксел составляет 2.3–13% [97,98,109].

В работе Slamon D. и др., было изучено влияние доцетаксела в комбинации с карбоплатином + трастузумабом на снижение фракции выброса левого желудочка у больных с раком молочной железы по сравнению с комбинацией (доксорубин + циклофосфамид + доцетаксел + трастузумаб), где второй режим с использованием антрациклинов оказался более значимым, но это не исключает факт нарушения систолической функции миокарда при первом режиме [99].

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

летняя выживаемость при проведении химиотерапии по схеме TRF, при этом у пациентов, получивших схему терапии в режим TRF, развивался в 3-5 раз более высокий эффект гемотоксичности по сравнению с двухкомпонентными схемами химиотерапии PF. Таким образом, была выдвинута теория, что добавление доцетаксела к схеме PF (цисплатин + 5-фторурацил) приводит к большей токсичности [100].

По результатам нашего поиска в мировой литературе не было выявлено данных, доказывающих влияние режима TRF 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: в нашем исследовании повышение уровня NT-proBNP, полученного при трёхфазных методах расчета в нашем исследовании у 36 (29.5%) пациентов уровень NT-proBNP впервые стал выше >125 пг\мл, у 69 (56,5%) пациентов уровень NT-proBNP увеличился в 50%, а у 41(33,6) NT-proBNP увеличился в 100%. С одной стороны, это доказывает тесную связь в определении 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 ВТЭО ОШ 1.002 при 2.5-97.5% ДИ (1.001-1.003), $p<0.01$.)

Госпитализация: 21 (17,2%) пациент были госпитализированы в периоде после ПХТ. У пациентов данной группы статически достоверное зависимое влияние оказали снижение GLS, ФВ ЛЖ, удлинение интервала QT с последующим развитием ДД, ВТЭО, ФП и ИБС или ее эквиваленты. Важно отметить, что увлечение NT-proBNP в периоде после ПХТ связан с частотой госпитализации ОШ 5,26 при 2.5-97.5% ДИ (1.42-34.21), $p<0.05$.

Развитие преходящей ишемии миокарда в период после ПХТ служило независимым предиктором смерти ОШ 38.74 при 2.5-97.5% ДИ (4.01-1216.97), $p<0.01$. Частота развития составило 17 (14%) для всей когорты пациентов.

Несмотря на статически значимое влияния GLS, ФВ ЛЖ с увлечением уровней кардиоспецифических биомаркеров на развитие ИБС. При постройке многомерной модели развитие ДД ЛЖ в период после ПХТ было независимым предиктором влияния на развитие ИБС (ОШ 5.27 при 2.5-97.5% ДИ (1.41-20.17), ($p<0.01$)), что соответственно привело к увеличению частоты госпитализаций.

Важно ответить, что частота выявления нарушений ритма и проводимости по данным записей дистанционного одноканального мониторинга ЭКГ выявлялись на протяжении 14-21 дня с момента проведения первого курса ПХТ, данные за статически достоверного временного различия в возникновении ЭКГ нарушений не было выявлено.

4.1 Ограничения исследования

- ❖ В нашем исследовании 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 исследования и наличие различных видов рака и различных режимов не позволили нам оценить эффективность описанного метода для каждого типа рака и режима отдельно.
- ❖ Применение алгоритм 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря появлению новых методов диагностики и лечения, показатели выживаемости онкологических пациентов значительно улучшились, однако, медикаментозное лечение сопряжено с риском возникновения различных видов сердечно-сосудистой токсичности.

Проведенная работа в нашем исследовании не только демонстрирует эффективность стандартных методов исследований в выявлении кардиотоксичности на ранних ее этапах, но и демонстрирует возможность дистанционного мониторинга ЭКГ в выявлении нарушении сердечного ритма и проводимости, а также демонстрирует высокую эффективность определения диастолической дисфункции на ранних ее этапах при помощи портативного устройства.

Таким образом, мониторинг дистанционной одноканальной электрокардиограммы является эффективным методом выявления удлинения интервала QTc, фибрилляции предсердий и определения нарушения диастолической функции левого желудочка после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии.

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 > 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 TRF (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 TPF (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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД- артериального давления

АМКР- антагонисты минералокортикоидных рецепторов

БКК- блокаторы кальциевых каналов

БРАП- блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВТЭО- венозные тромбозомболические 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

НУП- натрийуретические пептиды

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO.inet [электронный ресурс]. Центр СМИ/Информационные бюллетени/Подробнее/Рак. — URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Дата обращения: 28.01.2024.
2. Гумерова, К.С. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная применением противоопухолевых препаратов, и современные методы лечения опухолевых новообразований / К.С. Гумерова, Г.М. Сахаутдинова, И.М. Полякова // Креативная хирургия и онкология. – 2019. – Т. 9. - № 4. – С. 285-292. doi: 10.24060/2076-3093-2019-9-4-285-292
3. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / J.C. Zamorano, P. Lancellotti, D.R. Muñoz [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – №36. – P. 2768-2801. doi: 10.1002/ejhf.654. Epub 2016 Aug 27.
4. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) / A.R. Lyon, T. López-Fernández, L.S. Couch [et al.] // European Heart Journal. – 2022. – Vol. 43. – № 41. – P. 4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
5. Larsen, C.M. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography / C.M. Larsen, S.L. Mulvagh // Echo Research & Practice. – 2017. – Vol. 4.– № 1. – P. R33-R41. doi: 10.1530/ERP-17-0013.
6. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline / S.A. Armenian, C. Lacchetti, A. Barac [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 35(8). – P. 893-911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400.
7. Диагностические аспекты сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия / 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
8. Российский статистический ежегодник / П.В. Малков, Э.Ф. Баранов, Т.С. Безбородова [и др.]; Москва: 2020: Стат.сб./Росстат. Р76 М., 2020 – 104 с. – ISBN 978-5-89476-497-9. – Текст : непосредственный.
9. The Global Burden of Cancer 2013 / Global Burden of Disease Cancer Collaboration, C. Fitzmaurice, D. Dicker [et al.] // JAMA Oncology. – 2015. – Vol. 1(4). – P. 505-527.

doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0735.

10. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients / K.M. Sturgeon, L. Deng, S.M. Bluethmann [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40(48). – P. 3889-3897. doi: 10.1093/eurheartj/ehz766.

11. Suter, T.M. Cancer drugs and the heart: importance and management / T.M. Suter, M.S. Ewer // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34(15). – P. 1102-1111. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181. Epub 2012 Jul 12.

12. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии / М.В. Виценья, Ф.Т. Агеев, Ю.М. Гиляров [и др.] // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. – 2019. – Т.9. N.3s2 – С. 609-627. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627

13. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology / J. Herrmann, A. Lerman, N.P. Sandhu [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2014. – Vol. 89(9). – P. 1287-1306. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.

14. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42(36). – P. 3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.

15. Chang V.Y. Pharmacogenetics of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity / C.Y. Chang, J.J. Wang // *Current Oncology Reports*. – 2018. – Vol. 20(7). – P. 52. doi: 10.1007/s11912-018-0696-8.

16. Ewer, M.S. Cardiotoxicity of anticancer treatments / M.S. Ewer, S.M. Ewer // *Nature Reviews Cardiology*. – 2015. – Vol. 12(9). – P. 547-558. doi: 10.1038/nrcardio.2015.65. Epub 2015 May 12.

17. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2009. – Vol. 22(2). – P. 107-133. doi: 10.1093/ejechoard/jep007.

18. Диастолическая дисфункция и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / М.А. Манукян, А.Ю. Фальковская, И.В. Зюбанова [и др.] // *Кардиология*. – 2022. – N. 62(8). – С. 11-18. doi: 10.18087/cardio.2022.8.n1706

19. Kosmala, W. Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction / W. Kosmala, T.H. Marwick // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 13(1 Pt 2). – P. 215-227. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.10.039. Epub 2019 Apr 17.

20. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии / Ю.А. Васюк, Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – N. 26(9). – С. 4703.

doi:10.15829/1560 4071-2021-4703

21. De Vito, P. Atrial natriuretic peptide: an old hormone or a new cytokine? / P. De Vito // *Peptides*. – 2014. – Vol. 58. – P. 108-116. doi: 10.1016/j.peptides.2014.06.011.
22. Characterization of Relaxant Responses to Natriuretic Peptides in the Human Microcirculation In Vitro and In Vivo / M.L. Edvinsson, H. Ahnstedt, L. Edvinsson [et al.] // *Microcirculation*. – 2016. – Vol. 23(6). – P. 438-446. doi: 10.1111/micc.12290.
23. Козлов, И.А. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение / И.А. Козлов, И.Е. Харламова // *Общая реаниматология*. – 2009. – N. 5(1). – С. 89. doi: 10.15360/1813-9779-2009-1-89
24. Abnormal rhythmic oscillations of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in heart failure / H. Bentzen, R.S. Pedersen, H.B. Pedersen, [et al.] // *Clinical Science*. – 2003. – Vol. 104(3). – P. 303-312. doi: 10.1042/CS20020138.
25. Vanderheyden, M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects / M. Vanderheyden, J. Bartunek, M. Goethals // *European Journal of Heart Failure*. – 2004. – Vol. 6(3). – P. 261-268. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.01.004.
26. Valli, N. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology / N. Valli, A. Gobinet, L. Bordenave // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. – 1999. – Vol. 134(5). – P. 437-444. doi: 10.1016/s0022-2143(99)90163-4.
27. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function / M. Bay, V. Kirk, J. Parner [et al.] // *Heart*. – 2003. – Vol. 89(2). – P. 150–154. doi: 10.1136/heart.89.2.150.
28. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure / R.S. Gardner, F. Ozalp, A.J. Murday [et al.] // *European Heart Journal*. – 2003. – Vol. 24(19). – P. 1735-1743. doi: 10.1016/j.ehj.2003.07.005.
29. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller, K. McDonald, R.A. de Boer [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21(6). – P. 715-731. doi: 10.1002/ejhf.1494.
30. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and abnormal geometric patterns of left ventricle in untreated hypertensive patients / Z. Elbasan, M. Gür, D.Y. Sahin [et al.] // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2014. – Vol. 36(3). – P. 153-158. doi: 10.3109/10641963.2013.804538.
31. An increased B-type natriuretic peptide in the absence of a cardiac abnormality identifies those whose left ventricular mass will increase over time / M. Nadir, S. Gandy S., S. Ireland [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2015. – Vol. 3(1). – P. 87-93. doi: 10.1016/j.jchf.2014.07.012. Epub 2014 Nov 11.
32. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality / N. Pavo, M. Raderer, M. Hülsmann [et al.] // *Heart*. – 2015. – Vol. 101(23). – P. 1874-1880. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307848. Epub 2015 Sep 28.

33. Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction / B.G. Demissei, R.A. Hubbard, L. Zhang [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9(2). – P. e014708. doi: 10.1161/JAHA.119.014708. Epub 2020 Jan 21.
34. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma / R.F. Cornell, B. Ky, B.M. Weiss [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37(22). – P. 1946-1955. doi: 10.1200/JCO.19.00231. Epub 2019 Jun 12.
35. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry / J. López-Sendón, C. Álvarez-Ortega, P. Zamora Auñón [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41(18). – P. 1720-1729. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa006.
36. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin / P. Garg, P. Morris, A.L. Fazlanie [et al.] // *Internal and Emergency Medicine*. – 2017. – Vol. 12(2). – P. 147-155. doi: 10.1007/s11739-017-1612-1. Epub 2017 Feb 11.
37. Ricchiutti, V. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle / V. Ricchiutti, F.S. Apple // *Clinical Chemistry*. – 1999. – Vol. 45(12). – P. 2129-2135.
38. Recommendations for institutions transitioning to high-sensitivity troponin testing: JACC Scientific Expert Panel / J.L. Januzzi, S.A. Mahler, R.H. Christenson [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73(9). – P. 1059-1077. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.046. Epub 2019 Feb 21.
39. Ni, L. Cardiac troponin I-more than a biomarker for myocardial ischemia? / L. Ni, X.H.T. Wehrens // *Annals of Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 6(1). – P. S17. doi: 10.21037/atm.2018.09.07.
40. Cardiac complications of chemotherapy: role of biomarkers / A. Colombo, M.T. Sandri, M. Salvatici [et al.] // *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. – 2014. – Vol. 16(6). – P. 313. doi: 10.1007/s11936-014-0313-6.
41. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy / D. Cardinale, M.T. Sandri, A. Martinoni [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 36(2). – P. 517-522. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00748-8.
42. Monitoring of cardiac function by serum cardiac troponin T levels, ventricular repolarisation indices, and echocardiography after conditioning with fractionated total body irradiation and high-dose cyclophosphamide / H.W. Auner, C. Tinchon, R.I. Brezinschek [et al.] // *European Journal of Haematology*. – 2002. – Vol. 69(1). – P. 1-6. doi: 10.1034/j.1600-0609.2002.01661.x.
43. Monitoring of cardiac function on the basis of serum troponin I levels in patients with acute leukemia treated with anthracyclines / G. Specchia, C. Buquicchio, N. Pansini [et al.] // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. – 2005. – Vol. 145(4). – P.212-220.

44. Dynamic Changes in High-Sensitivity Cardiac Troponin I in Response to Anthracycline-Based Chemotherapy / E. Tzolos, P.D. Adamson, P.S. Hall [et al.] // *Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 32(5). – P.292-297. doi: 10.1016/j.clon.2019.11.008. Epub 2019 Dec 6.
45. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies / A.R. Lyon, S. Dent, S. Stanway, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22(11). – P.1945-1960. doi: 10.1002/ejhf.1920. Epub 2020 Aug 6.
46. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations / G. Curigliano, D. Lenihan, M. Fradley [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2020. – Vol. 31(2). – P.171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
47. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice / R. Khatib, F.R Sabir, C. Omari [et al.] // *Postgraduate Medical Journal*. – 2021. – Vol. 97(1149). – P.452-458. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138661. Epub 2020 Oct 29.
48. How to Diagnose and Manage QT Prolongation in Cancer Patients / P.Y. Kim, J.A. Irizarry-Caro, T. Ramesh [et al.] // *JACC: CardioOncology*. – 2021. – Vol. 3(1). – P.145-149. doi: 10.1016/j.jaccao.2021.01.002.
49. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review / A. Porta-Sánchez, C. Gilbert, D. Spears [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6(12). – P.e007724. doi: 10.1161/JAHA.117.007724.
50. Burden of Cardiac Arrhythmias in Patients With Anthracycline-Related Cardiomyopathy / M. Mazur, F. Wang, D.O. Hodge [et al.] // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2017. – Vol. 3(2). – P.139-150. doi: 10.1016/j.jacep.2016.08.009. Epub 2016 Sep 28.
51. High incidence of angina pectoris in patients treated with 5-fluorouracil. A planned surveillance study with 102 patients / A. Wacker, C. Lersch, U. Scherpinski, [et al.] // *Oncology*. – 2003. – Vol. 65(2). – P.108-112. doi: 10.1159/000072334.
52. Clinical and electrocardiography changes in patients treated with capecitabine / D. Koca, T. Salman, I.T. Unek [et al.] // *Chemotherapy*. – 2011. – Vol. 57(5). – P.381-387. doi: 10.1159/000331645. Epub 2011 Oct 12.
53. Fradley, M.G. QT Prolongation and Oncology Drug Development / M.G. Fradley, J. Moslehi // *Cardiac Electrophysiology Clinics*. – 2015. – Vol. 7(2). – P. 341-355. doi: 10.1016/j.ccep.2015.03.013. Epub 2015 Apr 1.
54. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е. Ю. Васильева [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – N. 26(7). – С. 4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594
55. Sanchez, P.L. Structural heart disease: a new chapter in cardiovascular disease / P.L. Sanchez, F. Fernandez-Aviles // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 12. – P. e1.

56. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation / R. Nieuwlaat, A. Capucci, A.J. Camm [et al.] // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 26(22). – P. 2422-2434. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi505>.
57. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management / M. Nabauer, A. Gerth, T. Limbourg, [et al.] // *EP Europace Journal*. – 2009. – Vol. 11(4). – P. 423-434. doi: 10.1093/europace/eun369. Epub 2009 Jan 18.
58. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / C.T. January, L.S. Wann, H. Calkins [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74(1). – P. 104-132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011. Epub 2019 Jan 28.
59. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association / A.J. Camm, G.Y. Lip, R.D. Caterina [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33(21). – P. 2719-2747. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253. Epub 2012 Aug 24.
60. Tamargo, J. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review / J. Tamargo, R. Caballero, E. Delpón // *Drug Safety*. – 2015. – Vol. 38(2). – P. 129-152. doi: 10.1007/s40264-014-0258-4.
61. Yeh, E.T. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management / E.T. Yeh, C.L. Bickford // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 53(24). – P. 2231-2247. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.050.
62. Association of Cancer and the Risk of Developing Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Yuan, Z. Zhang, G. Tse [et al.] // *Cardiology Research and Practice*. – 2019. – Vol. 2109. – P.8985273. doi: 10.1155/2019/8985273.
63. Buza, V. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies / V. Buza, B. Rajagopalan, A.B. Curtis // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2017. – Vol. 10(8). – P. e005443. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005443.
64. Anticancer Therapy-Induced Atrial Fibrillation: Electrophysiology and Related Mechanisms / X. Yang, Y. Li, M. Yuan [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1058. doi: 10.3389/fphar.2018.01058.
65. Single-agent pegylated liposomal doxorubicin (Caelix®) in chemotherapy pretreated non-small cell lung cancer patients: a pilot trial / G. Numico, F. Castiglione, C. Granetto [et al.] // *Lung Cancer*. – 2002. – Vol. 35(1). – P. 59-64. doi: 10.1016/s0169-5002(01)00269-0.

66. Varma, N. Контроль аритмий с помощью технологий мобильного здравоохранения: цифровые медицинские технологии для специалистов по сердечному ритму. Консенсус экспертов 2021 / N. Varma, I. Cygankiewicz, M. Turakhia // Российский кардиологический журнал. – 2021. – N. 26(1S). – С. 4420. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4420>
67. Dorsey, E.R. State of telehealth / E.R. Dorsey, E.J. Topol // The New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 375. – P. 154-161. doi: 10.1056/NEJMra1601705.
68. Value of Telemonitoring and Telemedicine in Heart Failure Management / G.F. Gensini, C. Alderighi, R. Rasoini [et al.] // Cardiac Failure Review. – 2017. – Vol. 3(2). – P. 116-121. doi: 10.15420/cfr.2017:6:2.
69. Оценка функции миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при помощи регистратора одноканальной электрокардиограммы / Н.О. Кузнецова, Ж.Н. Сагирова, А.Ю. Губина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – N. 1. – С. 46-52. doi: 10.24412/1609-2163-2022-1-46-52.
70. Clinical effectiveness of telemedicine for chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis / M.H. Lin, W.L. Yuan, T.C. Huang [et al.] // Journal of Investigative Medicine. – 2017. – Vol. 65(5). – P. 899-911. doi: 10.1136/jim-2016-000199. Epub 2017 Mar 22.
71. Telemedicine facilitates CHF home health care for those with systolic dysfunction / P.S. Seibert, T.A. Whitmore, C. Patterson [et al.] // International Journal of Telemedicine and Applications. – 2008. – Vol. 2008. – P. 235031. doi: 10.1155/2008/235031.
72. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients: Abridged Cochrane Review / S.C. Inglis, R.A. Clark, F.A. McAlister [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2011. – Vol. 13(9). – P. 1028-1040. doi: 10.1093/eurjhf/hfr039. Epub 2011 Jul 6.
73. Predicting survival from large echocardiography and electronic health record datasets: optimization with machine learning / M.D. Samad, A. Ulloa, G.J. Wehner, [et al.] // JACC. Cardiovascular imaging. – 2019. – Vol. 12(4). – P. 681-689. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.04.026. Epub 2018 Jun 13. – 2021. – N. 12(1). – С. 39-49.
74. Сравнение безманжетного измерения артериального давления с помощью монитора электрокардиограммы с функцией фотоплетизмографии с измерением по методу Короткова: пилотное исследование / Н.А. Гогиберидзе, Ж.Н. Сагирова, Н.О. Кузнецова [и др.] // Сеченовский вестник. – 2021. – N. 12(1). – С. 39-49. doi:10.47093/2218-7332.2021.12.1.39-49

75. Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram / Z.I. Attia, S. Kapa, F. Lopez-Jimenez [et al.] // *Nature Medicine*. – 2019. – Vol. 25(1). – P. 70-74. doi: 10.1038/s41591-018-0240-2. Epub 2019 Jan 7.
76. Karekar, S.R. Current status of clinical research using artificial intelligence techniques: a registry-based audit / Karekar SR, Vazifdar AK. // *Perspectives in Clinical Research*. – 2021. – Vol. 12(1). – P. 48-52. doi: 10.4103/picr.PICR_25_20. Epub 2021 Jan 8.
77. Machine learning-based risk assessment for cancer therapy-related cardiac dysfunction in 4300 longitudinal oncology patients / Y. Zhou, Y. Hou, M. Hussain [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9(23). – P. e019628. doi: 10.1161/JAHA.120.019628. Epub 2020 Nov 26.
78. Electrocardiograms for cardiomyopathy risk stratification in children with anthracycline exposure / L. Desai, L. Balmert, J. Reichel, [et al.] // *Cardio-Oncology*. –2019. – Vol. 5. – P. 10. doi: 10.1186/s40959-019-0045-6.
79. Deep learning for improved prediction of late-onset cardiomyopathy among childhood cancer survivors: a report from the St. Jude lifetime cohort (SJLIFE) / F. Gunturkun, R.L. Davis, G.T. Armstrong [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. –2020. – Vol. 35(15). – P. 10545. doi: 10.1200/CCI.20.00176.
80. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction / Z.I. Attia, P.A. Noseworthy, F. Lopez-Jimenez [et al.] // *Lancet*. –2019. – Vol. 394(10201). – P. 861-867. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31721-0. Epub 2019 Aug 1.
81. Simultaneously acquired data from contactless and wearable devices for direct and indirect heart-rate measurement / P. Pierleoni, E. Gambi, M. Ricciuti [et al.] // *Data in brief*. –2019. – Vol. 26. – P. 104436. doi: 10.1016/j.dib.2019.104436.
82. Isakadze, N. How useful is the smartwatch ECG? / N. Isakadze, S.S. Martin // *Trends in Cardiovascular Medicine*. –2020. – Vol. 30(7). – P. 442-448. doi: 10.1016/j.tcm.2019.10.010. Epub 2019 Oct 31.
83. The WATCH AF Trial: SmartWATCHes for Detection of Atrial Fibrillation / M. Dörr, V. Nohturfft, N. Brasier [et al.] // *JACC. Clinical electrophysiology*. –2019. – Vol. 5(2). – P. 199-208. doi: 10.1016/j.jacep.2018.10.006. Epub 2018 Nov 28.
84. Detection of Atrial Fibrillation in a Large Population Using Wearable Devices: The Fitbit Heart Study / S.A. Lubitz, A.Z. Faranesh, C. Selvaggi [et al.] // *Circulation*. –2022. – Vol. 146(19). – P. 1415-1424. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060291. Epub 2022 Sep 23.
85. Wireless Smartphone ECG Enables Large-Scale Screening in Diverse Populations / Z.C. Haberman, R.T. Jahn, R. Bose [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. –2015. – Vol. 26(5). – P. 520-526. doi: 10.1111/jce.12634. Epub 2015 Mar 19.

86. Biersteker, T.E. Impact of Mobile Health Devices for the Detection of Atrial Fibrillation: Systematic Review / T.E. Biersteker, M.J. Schaliij, R.W. Treskes // *JMIR Mhealth Uhealth*. –2021. – Vol. 9(4). – P. e26161. doi: 10.2196/26161.
87. Дистанционный мониторинг интервала QT электрокардиограммы на фоне полихимиотерапии / З.З.А. Фашафша, П.Ш. Чомахидзе, Д.Ф. Меситская [и др.] // *Кардиология*. – 2023. – N. 63(5). – С. 12-18. doi:10.18087/cardio.2023.5.n2261
88. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42(5). – P. 373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
89. Comparison of QT Interval Readings in Normal Sinus Rhythm Between a Smartphone Heart Monitor and a 12-Lead ECG for Healthy Volunteers and Inpatients Receiving Sotalol or Dofetilide / P. Garabelli, S. Stavrakis, M. Albert [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2016. – Vol. 27(7). – P. 827-832. doi: 10.1111/jce.12976. Epub 2016 Apr 29.
90. Clinical validation and evaluation of a novel six-lead handheld electrocardiogram recorder compared to the 12-lead electrocardiogram in unselected cardiology patients (EVALECG Cardio) / M. Azram, N. Ahmed, L. Leese [et al.] // *European Heart Journal-Digital Health*. – 2021. – Vol. 2(4). – P. 643-648. doi: 10.1093/ehjdh/ztab083.
91. Prospective, multicentre validation of a simple, patient-operated electrocardiographic system for the detection of arrhythmias and electrocardiographic changes / G. Kaleschke, B. Hoffmann, I. Drewitz [et al.] // *EP Europace Journal*. – 2009. – Vol. 11(10). – P. 1362-1368. doi: 10.1093/europace/eup262.
92. Распространенность удлинения интервала QT у пациентов, получающих противотуберкулезную химиотерапию / А.А. Быкова, М.И. Чашкина, М.В. Серова [и др.] // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2019. – N. 12(2). – С. 146-151. doi:10.17116/kardio201912021146.
93. Клинические рекомендации ОССН- РКО- РНМОТ. Сердечная недостаточность: Хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] // *Кардиология*. – 2018. – N. 58(6S). – С. 8-158. doi: 10.18087/cardio.2475
94. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2016. – Vol. 29(4). – P. 277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

95. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review / P. Thavendiranathan, F. Poulin, K.D. Lim [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63(25 Pt A). – P. 2751-2768. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.073. Epub 2014 Apr 2.
96. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab / H. Sawaya, I.A. Sebag, J.C. Plana [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2012. – Vol. 5(5). – P. 596-603. doi: 10.1161/Circimaging.112.973321. Epub 2012 Jun 28.
97. Symptoms and signs of an acute myocardial ischemia caused by chemotherapy with Paclitaxel (Taxol) in a patient with metastatic ovarian carcinoma / C. Schrader, C. Keussen, B. Bewig [et al.] // *European Journal of Medical Research*. – 2005. – Vol. 10(11). – P. 498-501.
98. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022) / И.Е. Чазова, Ф.Т. Агеев, А.В. Аксенова [и др.] // *Евразийский кардиологический журнал*. – 2022. – N. 1. – С. 4-79. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-1-6-79>
99. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer / S.E. Jones, M.A. Savin, F.A. Holmes [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24(34). – P. 5381-5387. doi: 10.1200/JCO.2006.06.5391. – 2022. – N. 1. – С. 4-79.
100. Efficacy and Toxicity of Three Induction Chemotherapy Regimens in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Outcomes of 10-Year Follow-Up / H. Peng, B. Chen, S. He [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 765378. doi: 10.3389/fonc.2021.765378.
101. Ko, T. Dose-Dependent 5-Fluorouracil-Associated Coronary Artery Spasm / T. Ko, M.M. Alamir, A. Haddad // *American Journal of Therapeutics*. – 2022. – Vol. 29(1). – P. e141-e143. doi: 10.1097/MJT.0000000000001428.
102. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review / J.D. Sara, J. Kaur, R. Khodadadi, [et al.] // *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. – 2018. – Vol. 10. doi: 10.1177/1758835918780140.
103. Early Diastolic Dysfunction after Cancer Chemotherapy: Primary Endpoint Results of a Multicenter Cardio-Oncology Study / V. Calabrese, P. Menna, O. Annibali [et al.] // *Chemotherapy*. – 2018. – Vol. 63 (2). – P. 55-63. doi: 10.1159/000486761. Epub 2018 Feb 9.
104. Phase I dose-escalation trial of checkpoint kinase 1 inhibitor MK-8776 as monotherapy and in combination with gemcitabine in patients with advanced solid tumors / A.I. Daud, M.T. Ashworth, J. Strosberg [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 33 (9). – P.1060-1066. doi: 10.1200/JCO.2014.57.5027. Epub 2015 Jan 20.

105. Primary Takotsubo Syndrome as a Complication of Bladder Cancer Treatment in a 62-Year-Old Woman / M. Zalewska-Adamiec, P. Klonowska, J. Małyszko [et al.] // *American Journal of Case Reports*. – 2021. – Vol. 22. – P.e930090. doi: 10.12659/AJCR.930090.
106. New triplet chemotherapy combination with carboplatin, paclitaxel and gemcitabine plus amifostine support in advanced non small cell lung cancer: a phase II study / A. Illiano, E. Barletta, V. De Marino [et al.] // *Anticancer Research*. – 2000. – Vol. 20 (5C). – P. 3999-4003.
107. Left Ventricular Diastolic Dysfunction Screening by a Smartphone-Case Based on Single Lead ECG / N. Kuznetsova, A. Gubina, Z. Sagirova [et al.] // *Clinical Medicine Insights*. – 2022. – Vol. 16. doi: 10.1177/11795468221120088.
108. A single-lead ECG based cardiotoxicity detection in patients on polychemotherapy / D. F. Mesitskaya, Z.Z. Fashafsha, M.G. Poltavskaya [et al.] // *IJC Heart & Vasculature*. – 2024. – Vol. 50. – P. 101336. doi:10.1016/j.ijcha.2024.101336.
109. Особенности ранней динамики эхокардиографических показателей у онкологических пациентов на фоне химиотерапии / З.З. Фашафша, П.Ш. Чомахидзе, Д.Ф. Меситская [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – N. 27(11). – С. 5093. doi:10.15829/1560-4071-2022-5093

ПРИЛОЖЕНИЕ В
Шкала Хорана (Khorana)

Для прогнозирования риска развития ВТЭО у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию

Фактор риска	Баллы
Локализация опухоли (первичный очаг):	
• очень высокий риск (поджелудочная железа, желудок)	2
• высокий риск (легкое, лимфа, гинекология, мочевого пузыря, яичко)	1
Количество тромбоцитов до химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$	1
Концентрация гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$ или применение эритропоэтина	1
Количество лейкоцитов до химиотерапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$	1
Индекс массы тела (ИМТ) $\geq 35 \text{ кг/м}^2$	1
Оценка риска ≥ 3 баллов = пациент из группы высокого риска	

ПРИЛОЖЕНИЕ Б**Шкала оценки общего состояния онкологического больного (ECOG)**

пятибалльная шкала, которая используется для оценки общего состояния онкологического больного.

Балл	Описание
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90 - 100% по шкале Карновского)
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70 - 80% по шкале Карновского)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно - в вертикальном положении (50 - 60% по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30 - 40% по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10 - 20% по шкале Карновского)
5	Смерть

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)

Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)	Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)
<p>1. Я испытываю напряжение, мне не по себе 3 - все время 2 - часто 1 - время от времени, иногда 0 - совсем не испытываю</p> <p>2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться 3 - определенно это так, и страх очень велик 2 - да, это так, но страх не очень велик 1 - иногда, но это меня не беспокоит 0 - совсем не испытываю</p> <p>3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове 3 - постоянно 2 - большую часть времени 1 - время от времени и не так часто 0 - только иногда</p> <p>4. Я легко могу присесть и расслабиться 0 - определенно, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь изредка, это так 3 - совсем не могу</p> <p>5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь 0 - совсем не испытываю 1 - иногда 2 - часто 3 - очень часто</p> <p>6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться 3 - определенно, это так 2 - наверно, это так 1 - лишь в некоторой степени, это так 0 - совсем не испытываю</p> <p>7. У меня бывает внезапное чувство паники 3 - очень часто 2 - довольно часто 1 - не так уж часто 0 - совсем не бывает</p>	<p>1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство 0 - определенно, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - это совсем не так</p> <p>2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное 0 - определенно, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - совсем не способен</p> <p>3. Я испытываю бодрость 3 - совсем не испытываю 2 - очень редко 1 - иногда 0 - практически все время</p> <p>4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно 3 - практически все время 2 - часто 1 - иногда 0 - совсем нет</p> <p>5. Я не слежу за своей внешностью 3 - определенно, это так 2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени 0 - я слежу за собой так же, как и раньше</p> <p>6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения 0 - точно так же, как и обычно 1 - да, но не в той степени, как раньше 2 - значительно меньше, чем обычно 3 - совсем так не считаю</p> <p>7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы 0 - часто 1 - иногда 2 - редко 3 - очень редко</p>
Количество баллов здесь _____	Количество баллов здесь _____

0-7 баллов →
 8-10 баллов → «субклинически выраженная тревога / депрессия»
 11 баллов и выше → «клинически выраженная тревога / депрессия»