

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

ОЦЕНКА ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ АНТРАЦИКЛИНАМИ

Сумин А.Н.,
Щеглова А.В.,
Слепынина Ю.С.,
Иванова А.В.,
Поликутина О.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650000, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Сумин Алексей Николаевич,
e-mail: an_sumin@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Побочным эффектом химиотерапии (ХТ) с включением препаратов антрациклинового ряда является кардиотоксичность. Необходимо выявление сердечной дисфункции на ранних стадиях, чтобы своевременно начать терапию.

Цель исследования. Изучить изменение показателей диастолической функции левого желудочка на фоне терапии антрациклинами у больных раком молочной железы (РМЖ).

Материал и методы. В исследование включено 40 женщин в возрасте от 35 до 72 лет с РМЖ, которым проводилась ХТ с включением препаратов антрациклинового ряда. Основная группа ($n = 40$) – женщины с РМЖ, обследованные при первичном контакте; эти же пациентки ($n = 37$) были обследованы через 6 месяцев; контрольная группа ($n = 25$) – женщин без РМЖ в анамнезе.

Результаты. В основной группе отмечено снижение скорости раннего диастолического движения кольца митрального клапана (e' lateral) ($p = 0,006$) и увеличение скорости позднего диастолического движения кольца митрального клапана (a' lateral) ($p = 0,033$). Соотношение E/e' lateral в основной группе было выше по сравнению с группой контроля ($p = 0,003$). В основной группе выявлены меньшие скорости раннего движения медиального сегмента фиброзного кольца митрального клапана (e' septal) по сравнению с группой контроля ($p = 0,0005$). При динамическом наблюдении отмечено увеличение скорости позднего движения медиального сегмента фиброзного кольца митрального клапана (a' septal) ($p = 0,01$) и большие значения отношения E/e' septal ($p = 0,011$). При множественной логистической регрессии на параметры E/A , e' lateral, e'/a' lateral, E/e' lateral влияли частота сердечных сокращений, психологический статус, возраст, наличие артериальной гипертензии, индекс массы тела, но не лечение антрациклинами. Суммарная доза антрациклина независимо была ассоциирована с e' septal и E/e' septal: $F(4,18) = 16,466$ ($p < 0,001$; $R^2 = 0,775$) и $F(3,16) = 7,271$ ($p = 0,004$; $R^2 = 0,627$).

Заключение. У женщин, прошедших курс противоопухолевого лечения по поводу рака молочной железы с применением антрациклинов, отмечается ухудшение диастолической функции левого желудочка по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: дисфункция левого желудочка, противоопухолевая терапия, рак молочной железы, антрациклины

Статья получена: 23.11.2021

Статья принята: 17.05.2022

Статья опубликована: 05.07.2022

Для цитирования: Сумин А.Н., Щеглова А.В., Слепынина Ю.С., Иванова А.В., Поликутина О.М. Оценка диастолической дисфункции левого желудочка при лечении больных раком молочной железы антрациклинами. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(3): 121-133. doi: 10.29413/ABS.2022-7.3.13

ASSESSMENT OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION FOLLOWING ANTHRACYCLINE-BASED CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS

Sumin A.N.,
Shcheglova A.V.,
Slepytnina Yu.S.,
Ivanova A.V.,
Polikutina O.M.

Kuzbass Cardiology Center
(Sosnovy blvd 6, Kemerovo 650002,
Russian Federation)

Corresponding author:
Alexey N. Sumin,
e-mail: an_sumin@mail.ru

ABSTRACT

Cardiotoxicity is a side effect of anthracycline-based chemotherapy. Clinical and prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in heart failure patients is undeniable.

The aim. To assess dynamic changes in the left ventricular diastolic function after anthracycline-based chemotherapy (ANT) in breast cancer patients.

Material and methods. The study included 40 women aged 35 to 72 years with breast cancer (BC) undergoing ANT chemotherapy. The main group (n = 40) consisted of women with breast cancer examined at admission, after 6 months the same women (n = 37) were examined again. Women without breast cancer (n = 25) were used as the control group.

Results. Dynamic changes in mitral annular velocities were revealed by Doppler tissue imaging. Lateral early diastolic mitral annular velocity (e' lateral) was significantly lower in breast cancer patients as compared to the control group ($p = 0.031$). Six months after ANT chemotherapy, there was a definite increase in the lateral late diastolic mitral annular velocity (a' lateral) ($p = 0.033$). Average early diastolic transmitral flow velocity to early diastolic velocity (E/e' lateral) ratio was within the normative values in all groups, but E/e' lateral in the main group was higher compared to the control group ($p = 0.003$). In the main group, septal early diastolic mitral annular velocity (e' septal) was lower compared to the control group ($p = 0.0005$). Moreover, an increase in the septal mitral annular velocity (a' septal) ($p = 0.01$) and higher E/e' septal ratio ($p = 0.011$) were revealed during dynamic observation. Multiple logistic regression disclosed that E/A , e' lateral, e'/a' lateral, and E/e' lateral were affected by heart rate, psychological status, age, hypertension, and body mass index, but not anthracycline chemotherapy. The total dose of anthracycline was independently associated with e' septal and E/e' septal: $F(4.18) = 16.466$ ($p < 0.001$; $R^2 = 0.775$) and $F(3.16) = 7.271$ ($p = 0.004$; $R^2 = 0.627$).

Conclusion. Left ventricular diastolic function worsens in women undergoing anthracycline-based chemotherapy for breast cancer (lower e' , e'/a' lateral, and e' septal, higher E/e' septal ratio). However, anthracycline does not significantly affect LVEF and LV deformation indicators. E/e' septal and e' septal are independently associated with the total dose of anthracycline.

Key words: left ventricular dysfunction, anticancer therapy, breast cancer, anthracyclines

Received: 23.11.2021
Accepted: 17.05.2022
Published: 05.07.2022

For citation: Sumin A.N., Shcheglova A.V., Slepytnina Yu.S., Ivanova A.V., Polikutina O.M. Assessment of left ventricular diastolic dysfunction following anthracycline-based chemotherapy in breast cancer patients. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(3): 121-133. doi: 10.29413/ABS.2022-7.3.13

На рак молочной железы приходится до 30 % всех новых диагнозов рака у женщин всех возрастов [1]. Антрациклины и таксаны являются традиционными химиотерапевтическими препаратами и остаются краеугольным камнем терапии рака молочной железы, при этом наиболее серьёзным побочным эффектом химиотерапии препаратами антрациклинового ряда является кардиотоксичность [2, 3]. Антрациклиновая кардиотоксичность ассоциирована с плохим прогнозом, а патогенетические методы лечения отсутствуют, поэтому необходимо выявление сердечной дисфункции на ранних стадиях, чтобы своевременно начать терапию сердечной недостаточности и избежать её прогрессирующего [2]. Согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), наличие кардиотоксичности препаратов антрациклинового ряда определяется при снижении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более чем на 10 % до значения ниже нижнего предела нормального (50 %) или относительного процентного снижения глобальной продольной деформации (GLS, global longitudinal strain) более чем на 15 % по сравнению с исходным значением [2]. При этом считается, что изменения GLS происходят раньше, чем изменения ФВЛЖ [4]. Кроме того, известно, что одним из проявлений кардиотоксичности является развитие диффузного интерстициального фиброза [5], что может ухудшать наполнение желудочков сердца. Как известно, диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) имеет клиническое и прогностическое значение. Например, диастолическая дисфункция была связана с развитием в последующем сердечной недостаточности и с более высокой смертностью в популяционных когортах [6, 7], а также является проявлением сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса [8]. Хотя развитие диастолической дисфункции может предшествовать изменениям ФВЛЖ и GLS, наличие диастолической дисфункции не входит в определение кардиотоксичности [2, 9]. Возможно поэтому исследований по оценке диастолической дисфункции левого желудочка на фоне противоопухолевой терапии не так много [10–13]. В недавнем метаанализе [14] приведены противоречивые данные как об изменении конкретных показателей диастолической функции на фоне химиотерапии, так и об их клинической значимости, подчёркнута необходимость дальнейших исследований в этой области. Это послужило основанием для проведения настоящего исследования, **целью** которого было изучить изменения показателей диастолической функции левого желудочка на фоне терапии антрациклинами у больных раком молочной железы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включено 40 женщин в возрасте от 35 до 72 лет ($51,0 \pm 11,0$ лет) с раком молочной железы (РМЖ), которым проводилась противоопухолевая терапия препаратами антрациклинового ряда, 34 (85 %) пациентки после оперативного лечения, 6 (15 %) – без предшествующей операции.

Критерии включения:

- подписанное информированное согласие;
- больные с морфологически верифицированным онкологическим заболеванием, которым проводилась противоопухолевая терапия, включающая антрациклины;
- пациенты, готовые и способные соблюдать расписание запланированных визитов.

Критерии исключения:

- отсутствие согласия больного на участие в исследовании;
- пациенты, перенёвшие инфаркт миокарда;
- пациенты с фибрилляцией предсердий;
- метастазы в центральную нервную систему;
- онкологические пациенты с терминальной стадией.

В основную группу ($n = 40$) исходно вошли все включённые пациентки с РМЖ, эти пациентки ($n = 37$) обследованы в динамике через 6 месяцев (три женщины отказались от участия в исследовании после первого обследования); в контрольную группу ($n = 25$) вошли женщины без РМЖ в анамнезе в возрасте 38–68 лет ($47,0 \pm 8,0$ лет). Перед назначением курса ХТ и после его завершения пациентки были обследованы на базе НИИ КПССЗ г. Кемерово. Перед началом исследования и через 6 месяцев проводился сбор клинико-анамнестических данных, проводилось ЭхоКГ-исследование, дополнительно оценивалась глобальная продольная деформация. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (заседание № 02 от 10.02.2020).

Для оценки жёсткости сосудистой стенки и показателей гемодинамики использовался сфигмоманометр «VaSeraVS-1000» (Fukuda Denshi, Япония). Аппаратом автоматически измерялся уровень артериального давления (АД) на руках и ногах с двух сторон, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ).

Для выявления предрасположенности к развитию психологического дистресса (наличие типа личности Д) использовали опросник DS-14 [15]. Вопросы анкеты состоят из двух групп: низкая коммуникабельность и ориентация на негативные эмоции. Исследуемый относится к типу «Д» при наборе десять баллов и более в каждой группе вопросов.

Углублённая эхокардиография выполнялась на ультразвуковом аппарате Sonos 2500 (Hewlett Packard, США). Анализ левых отделов сердца включал оценку размеров и объёмных показателей левого желудочка, массы миокарда левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки в диастолу, толщины задней стенки левого желудочка в диастолу, максимального поперечного диаметра левого предсердия (ЛП) в диастолу и его объём [16]. ФВЛЖ измерялась в режиме 4 и 2 камер по методу Simpson. Функциональные показатели ЛЖ изучали в доплеровском режиме в диастолу: пиковую скорость раннего (Е) и позднего трансмитрального наполнения (А) ЛЖ и их отношение (Е/А), время изоволюметрической релаксации ЛЖ. С помощью спектральной тканевой доплерометрии изучались параметры, характеризующие

диастолическую функцию ЛЖ (e' sept, a' sept, e'/a' sept, E/e' sept, e' lateral, a' lateral, e'/a' lateral, E/e' lateral).

Для расчёта GLS выполнялась запись изображения из апикальной 4-камерной позиции в течение четырёх или шести сердечных циклов. Затем при помощи автоматического количественного анализа изображение ЛЖ подвергалось постобработке, что позволяло получить значения деформации для каждого сегмента и глобальной деформации ЛЖ в продольном, радиальном и циркулярном направлениях, а также площади деформации.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corp., США). Проверку распределения количественных данных осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Учитывая, что распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и квартилей (25-го и 75-го перцентилей). Для сравнения групп применяли критерий Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни и χ^2 . При малом числе наблюдений использовали точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для решения проблемы множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Пошаговый множественный линейный регрессионный анализ использовался для оценки взаимосвязи между показателями диастолической функции ЛЖ с клинико-анамнестическими показателями. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Таблица 1 отражает основные клинико-демографические и гемодинамические данные исследуемых пациенток. Группы были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела (ИМТ). По частоте выявления сахарного диабета (СД) и артериальной гипертензии (АГ) группы статистически значимо не различались. Число женщин в менопаузе было статистически значимо больше в группе с РМЖ, чем в контрольной группе (у 80 и 16 % соответственно), что объясняется особенностями терапии данной патологии. При анализе показателей объёмной сфигмографии в группах сравнения медианы систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления были выше в основной группе у женщин с РМЖ ($p < 0,005$). Не наблюдалось различий между группами по медиане частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЛПИ и количеству лиц с патологическим его значением. По результатам анкетирования тип личности Д был выявлен у 35,4 % от общего числа включённых в исследование, и в группах существенных различий выявлено не было.

При анализе основной группы превалировало поражение правой молочной железы (более 60 %). На момент включения в исследование и спустя 6 месяцев у большей части женщин РМЖ был в стадии IIA. В зависимости от стадии заболевания медиана курсов химиотерапии составила 5,5 [4,0; 6,0]. Суммарная доза антрациклинов составила более 400 мг/м², в комбинации с гормонотера-

ТАБЛИЦА 1
ИСХОДНЫЕ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРУПП СРАВНЕНИЯ

TABLE 1
BASELINE CLINICAL, DEMOGRAPHIC AND HEMODYNAMIC CHARACTERISTICS OF THE COMPARISON GROUPS

Показатель	Контрольная группа (n = 25)	Основная группа (n = 40)	p
Возраст (лет), Me [LQ; UQ]	47,0 [43,0; 51,0]	51,0 [45,5; 56,5]	0,139
ИМТ (кг/м ²), Me [LQ; UQ]	24,7 [22,6; 28,7]	27,8 [24,2–32,9]	0,071
АГ, n (%)	9 (36,0)	21 (52,5)	0,194
СД, n (%)	0	2 (5,0)	0,256
Менопауза, n (%)	4 (16,0)	32 (80,0)	< 0,001
САД (мм рт. ст.), Me [LQ; UQ]	129,5 [123,0; 137,0]	139,0 [123,0; 154,0]	0,018
ДАД (мм рт. ст.), Me [LQ; UQ]	77,0 [72,0; 84,0]	85,0 [76,0; 99,0]	< 0,001
ЧСС (уд./мин), Me [LQ; UQ]	66,0 [60,0; 75,0]	64,5 [58,0; 75,0]	0,905
СЛСИ справа, Me [LQ; UQ]	6,5 [6,0; 7,9]	7,15 [6,1; 8,05]	0,427
СЛСИ слева, Me [LQ; UQ]	6,6 [6,2; 7,8]	6,95 [5,95; 7,65]	0,901
ЛПИ справа, Me [LQ; UQ]	1,1 [1,03; 1,15]	1,105 [1,04; 1,15]	0,693
ЛПИ слева, Me [LQ; UQ]	1,08 [1,03; 1,15]	1,11 [1,05; 1,14]	0,507
Тип личности Д, n (%)	7 (28,0)	8 (20,0)	0,707
NA (баллы), Me [LQ; UQ]	9,0 [7,0; 12,0]	10,0 [6,0; 12,0]	0,874
SI (баллы), Me [LQ; UQ]	10,0 [6,0; 12,0]	9,0 [7,0; 12,0]	0,733

Примечание. NA – негативная возбудимость (negative affectivity); SI – социальное подавление (social inhibition).

пией исходно принимали 17,5 %, через полгода – 51,5 % женщин. Кроме того, пациенткам основной группы проводилась лучевая терапия. В сравниваемых группах лучевая нагрузка была сопоставима (табл. 2).

При сравнении показателей эхокардиографии (рис. 1) показатели, характеризующие глобальную пиковую продольную систолическую деформацию (GLPS, global longitudinal systolic peak strain) и ФВЛЖ, были со-

поставимы между группами во всех группах и находились в пределах нормативных значений.

Объёмные и линейные размеры левого и правого предсердий в изучаемых группах также не различались (табл. 3). При сравнении показателей, характеризующих размеры аорты, выявлено, что в основной группе синотубулярный переход аорты был статистически значимо больше по сравнению с группой контроля ($p = 0,013$).

ТАБЛИЦА 2
ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНОЙ ГРУППЫ

Показатель	Исходно (n = 40)	Динамика (n = 37)
<i>Локализация РМЖ</i>		
Рак правой молочной железы, n (%)	25 (62,5)	25 (67,6)
Рак левой молочной железы, n (%)	15 (37,5)	12 (32,4)
<i>Стадии РМЖ</i>		
Стадия I, n (%)	7 (17,5)	9 (24,3)
Стадия IIA, n (%)	16 (40,0)	13 (35,1)
Стадия IIB, n (%)	9 (22,5)	6 (16,2)
Стадия IIIA, n (%)	4 (10,0)	5 (13,5)
Стадия IIIB, n (%)	–	1 (2,7)
Стадия IIIC, n (%)	4 (10,0)	3 (8,2)
<i>Терапия</i>		
Лучевая терапия, n (%)	16 (40)	17 (45,9)
Доза лучевой терапии, Гр	50,0	50,0
Гормонотерапия, n (%)	7 (17,5)	19 (51,5)
Количество курсов химиотерапии, Ме [LQ; UQ]	5,5 [4,0; 6,0]	5,5 [4,0; 6,0]
Суммарная доза антрациклинов (мг/м ²), Ме [LQ; UQ]	419,0 [384,0; 500,0]	418,0 [371,0; 475,0]

TABLE 2
CHARACTERISTICS OF THE MAIN GROUP

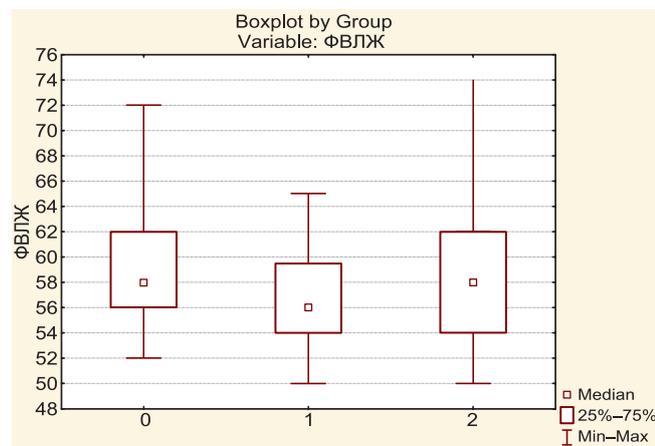


РИС. 1.
Показатели систолической (ФВЛЖ) и механической (GLPS) функции левого желудочка у больных раком молочной железы на фоне терапии антрациклинами и в контроле: 0 – контрольная группа; 1 – исходно; 2 – через 6 месяцев

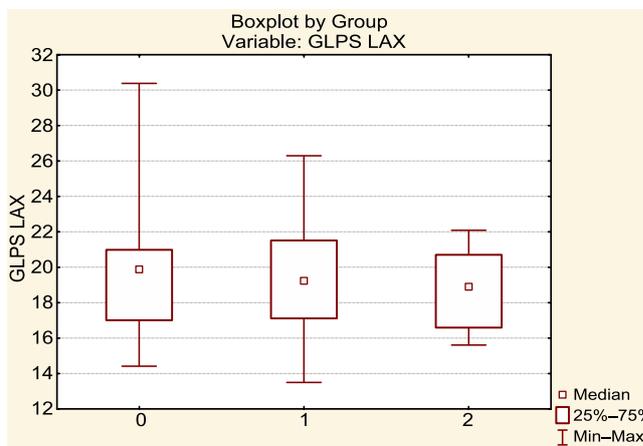


FIG. 1.
Indicators of systolic (LVEF) and mechanical (GLPS) functions of the left ventricle in breast cancer patients during anthracyclines therapy and in control: 0 – control; 1 – initial level; 2 – in 6 month

ТАБЛИЦА 3
СТРУКТУРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ

Показатели	Контрольная группа (n = 25)	Основная группа, исходно (n = 40)	Основная группа, через 6 мес. (n = 37)	P
ЛП (см), Ме [LQ; UQ]	3,5 (3,4; 3,7)	3,6 (3,4; 3,9)	3,7 (3,4; 4,1)	0,476
ЛП 4×1 размер, Ме [LQ; UQ]	4,0 (3,7; 4,2)	3,7 (3,6; 4,0)	3,9 (3,7; 4,1)	0,373
ЛП 4×2 размер, Ме [LQ; UQ]	4,7 (4,1; 4,8)	4,45 (4,0; 4,8)	4,6 (4,4; 5,0)	0,493
Объём ЛП (м ³), Ме [LQ; UQ]	33,0 (25,0; 35,0)	27,72 (24,7; 33,5)	29,14 (25,4; 35,4)	0,546
МЖП (см), Ме [LQ; UQ]	0,8 (0,8; 0,9)	0,8 (0,8; 0,9)	0,9 (0,8; 1,0)	0,316
ЗСЛЖ (см), Ме [LQ; UQ]	0,8 (0,7; 0,9)	0,8 (0,8; 0,9)	0,9 (0,8; 0,9)	0,108
Ао вальс. (см), Ме [LQ; UQ]	3,0 (2,9; 3,2)	3,1 (3,0; 3,4)	3,25 (2,8; 3,7)	0,172
Ао синот. (см), Ме [LQ; UQ]	2,4 (2,3; 2,6)	2,6 (2,4; 2,8)	2,6 (2,3; 2,9)	p = 0,044 p ₁₋₂ = 0,99 p ₁₋₃ = 0,013 p ₂₋₃ = 0,99
Ао восх. (см), Ме [LQ; UQ]	3,0 (2,7; 3,2)	3,2 (2,95; 3,4)	3,2 (3,0; 3,4)	0,499
ФВЛЖ (%), Ме [LQ; UQ]	58,0 (56,0; 62,0)	56,0 (54,0; 59,5)	58,0 (54,0; 62,0)	0,171

Примечание. ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; Ао синот. – синотубулярный переход аорты; Ао восх. – восходящий отдел аорты; Ао вальс. – синусы Вальсальвы аорты; p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистическая значимость различий между группами.

ТАБЛИЦА 4
ДИНАМИКА ГЛОБАЛЬНОЙ ПРОДОЛЬНОЙ
ДЕФОРМАЦИИ ЛЖ В ИЗУЧАЕМЫХ ГРУППАХ
В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Показатели	Контрольная группа (n = 25)	Основная группа, исходно (n = 40)	Основная группа, через 6 мес. (n = 37)	P
GLPS IVS, Ме [LQ; UQ]	16,7 [14,7; 19,0]	17,3 [14,6; 19,3]	16,0 [12,3; 19,0]	0,723
GLPS RVwt, Ме [LQ; UQ]	28,0 [24,3; 31,0]	27,45 [24,0; 31,3]	26,7 [19,7; 28,7]	0,296
GLPS LAX, Ме [LQ; UQ]	19,9 [17,0; 21,0]	19,25 [17,1; 21,5]	18,9 [16,6; 20,7]	0,662
GLPS A4C, Ме [LQ; UQ]	21,7 [19,8; 23,3]	20,7 [18,45; 22,5]	20,5 [18,5; 21,5]	0,215
GLPS A2C, Ме [LQ; UQ]	21,6 [19,2; 24,0]	21,05 [18,9; 22,3]	21,6 [19,2; 22,3]	0,691
GLPS Avg, Ме [LQ; UQ]	20,5 [19,0; 22,1]	19,8 [19,0; 21,95]	19,8 [18,4; 21,3]	0,333

Примечание. IVС – нижняя полая вена (interior vena cava); RV – правый желудочек (right ventricle); RVwt – толщина стенки правого желудочка (right ventricle wall tension); LAX – длинная ось (long axis); A4C – апикальное четырёхкамерное сечение (apical 4 chamber); A2C – апикальное двухкамерное сечение (apical 2 chamber); GLPS Avg – усреднённая глобальная продольная деформация левого желудочка (average global longitudinal systolic peak strain).

Показатели, характеризующие продольную и глобальную деформацию, были сопоставимы между группами и не продемонстрировали статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 4).

В группе с РМЖ статистически значимо преобладало количество пациенток с наличием регургитации на митральном клапане (85 %), чем в контрольной группе (36 %) ($p = 0,0036$ и $p = 0,016$ при сравнении 1-й группы со 2-й и 3-й соответственно), однако выявленная регургитация не превышала 1-й степени. Данные импульсно-волновой доплерографии трансмитральных потоков и их соотношения в группах не различались.

Выраженные изменения тканевой доплерографии движения кольца митрального клапана представлены

TABLE 3
STRUCTURAL INDICATORS OF THE LEFT VENTRICLE
IN THE COMPARISON GROUPS

TABLE 4
DYNAMICS OF GLOBAL LONGITUDINAL LV DEFORMITY
IN THE STUDIED GROUPS DURING CHEMOTHERAPY
TREATMENT

на рисунке 2. Отмечено существенное снижение скорости раннего диастолического движения кольца митрального клапана (e' lateral) у больных с раком молочных желёз по сравнению с контрольной группой ($p = 0,031$ – при сравнении со 2-й группой; $p = 0,002$ – при сравнении с 3-й группой). Отмечено статистически значимое увеличение скорости позднего диастолического движения кольца митрального клапана (a' lateral) в динамике через полгода у женщин после ХТ ($p = 0,033$). Выявлено снижение в динамике соотношения скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана (e'/a' lateral) у пациенток основной группы. И если вначале исследования отношение e'/a' lateral было сопоставимо между основной группой и группой контроля, то в динамике у жен-

ТАБЛИЦА 5
ПАРАМЕТРЫ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ
И ТКАНЕВОГО ДОППЛЕРА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

TABLE 5
PARAMETERS OF DIASTOLIC FUNCTION
AND TISSUE DOPPLER OF THE LEFT VENTRICLE

Показатели	Контрольная группа (n = 25)	Основная группа, исходно (n = 40)	Основная группа, через 6 мес. (n = 37)	p
МК регург., n (%)	9 (36,0)	34 (85,0)	31 (85,7)	p < 0,001 p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,656
E (см/с), Me [LQ; UQ]	71,0 [55,0; 84,0]	67,0 [50,0; 76,0]	57,0 [44,0; 78,0]	0,258
A (см/с), Me [LQ; UQ]	57,0 [52,0; 67,0]	62,0 [58,0; 70,0]	65,0 [52,0; 71,0]	0,296
E/A, Me [LQ; UQ]	1,16 [1,0; 1,35]	1,11 [0,76; 1,28]	0,93 [0,81; 1,19]	0,097
DT, Me [LQ; UQ]	134,5 [118,0; 145,5]	135,0 [125,0; 145,0]	145,0 [126,0; 163,0]	0,358
ВИР ЛЖ (мс), Me [LQ; UQ]	100,0 [90,0; 107,0]	105,5 [90,0; 125,0]	97,5 [89,0; 104,0]	0,270
e' lateral (см/с), Me [LQ; UQ]	13,0 [11,0; 14,0]	10,0 [7,0; 12,0]	10,0 [8,0; 14,0]	p = 0,006 p ₁₋₂ = 0,031 p ₁₋₃ = 0,002 p ₂₋₃ = 0,746
a' lateral (см/с), Me [LQ; UQ]	9,0 [8,0; 10,0]	8,0 [7,0; 11,0]	10,5 [9,0; 11,5]	p = 0,046 p ₁₋₂ = 0,626 p ₂₋₃ = 0,033 p ₁₋₃ = 0,057
e'/a' lateral, Me [LQ; UQ]	1,4 [1,22; 1,89]	1,25 [0,7; 1,71]	0,945 [0,655; 1,38]	p = 0,02 p ₁₋₂ = 0,059 p ₁₋₃ = 0,014 p ₂₋₃ = 0,281
E/e' lateral, Me [LQ; UQ]	5,22 [4,65; 6,45]	6,67 [5,43; 8,14]	5,605 [4,615; 7,05]	p = 0,011 p ₁₋₂ = 0,003 p ₁₋₃ = 0,757 p ₂₋₃ = 0,055
s' lateral (см/с), Me [LQ; UQ]	10,0 [9,0; 12,0]	10,0 [8,0; 11,0]	10,0 [8,0; 11,0]	0,198
e' septal (см/с), Me [LQ; UQ]	11,0 [9,0; 12,0]	8,0 [5,0; 10,0]	7,0 [6,0; 9,0]	p = 0,0005 p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,776
a' septal (см/с), Me [LQ; UQ]	9,0 [8,0; 10,0]	8,0 [7,0; 9,0]	9,5 [8,5; 11,0]	p = 0,0223 p ₁₋₂ = 0,318 p ₁₋₃ = 0,062 p ₂₋₃ = 0,01
E/e' septal, Me [LQ; UQ]	6,6 [6,2; 7,7]	8,4 [7,0; 10,0]	8,7 [6,8; 11,1]	p = 0,0054 p ₁₋₂ = 0,003 p ₁₋₃ = 0,011 p ₂₋₃ = 0,960
s' septal (см/с), Me [LQ; UQ]	8,0 [7,0; 9,0]	7,0 [6,0; 7,0]	8,0 [7,0; 8,5]	p = 0,028 p ₁₋₂ = 0,027 p ₁₋₃ = 0,99 p ₂₋₃ = 0,034

Примечание. МК регург. – регургитация на митральном клапане; E – скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; A – скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка; E/A – отношение раннего и позднего диастолического трансмитрального потока; DT – время децелерации (замедления) (deceleration time); ВИР ЛЖ – время изоволюмического расслабления левого желудочка; e' – скорость раннего диастолического движения кольца митрального клапана; a' – скорость позднего диастолического движения кольца митрального клапана; e'/a' – отношение скоростей раннего и позднего движения кольца митрального клапана; s' – скорость систолического движения кольца митрального клапана; E/e' – отношение скорости потока раннего наполнения левого желудочка к скорости раннего диастолического движения кольца митрального клапана; p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистическая значимость различий между группами.

щин с онкологическими заболеваниями этот показатель был существенно ниже. Средние значения соотношения скорости раннего диастолического потока и раннего диастолического движения кольца митрального клапана (E/e' lateral) во всех группах находились в пределах нормативных значений, однако соотношение E/e' lateral у пациенток основной группы было выше по сравнению с группой контроля ($p = 0,003$). В основной группе выявлены меньшие скорости движения медиального сегмента фиброзного кольца митрального клапана (e' septal) по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При динамическом наблюдении отмечено статистически значимое увеличение скорости позднего движения медиального сегмента фиброзного кольца митрального клапана (a' septal) ($p = 0,01$). Выявлены статистически значимо большие значения отношения E/e' septal у женщин, прошедших ХТ ($p < 0,05$), что косвенно свидетельствует о более высоком давлении в левом предсердии и диастолической дисфункции в этой группе.

Для уточнения взаимосвязи факторов с показателями диастолической функции ЛЖ (отношение E/A , e' lateral, e'/a' lateral, E/e' lateral, e' septal, E/e' septal) в модель множественной логистической регрессии включили следующие показатели: возраст, индекс массы тела, систолическое и диастолическое артериальное давление, ЧСС, сердечно-лodyжечный сосудистый индекс, лodyжечно-плечевой индекс, баллы по шкалам негативной возбудимости и социального подавления, наличие сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет), проведение лучевой, гормональной терапии, суммарная доза антрациклина.

При таком анализе оказалось, что с показателями диастолической функции ЛЖ были ассоциированы различные факторы (табл. 6). На обычно используемые параметры (отношение E/A , e' lateral, e'/a' lateral, E/e' lateral) влияли ЧСС, психологический статус, возраст, наличие артериальной гипертензии, индекс массы тела, но не ле-

чение антрациклинами. В то же время суммарная доза антрациклина независимо была ассоциирована с такими показателями как e' septal (наряду с проведением гормонотерапии, уровнем ДАД и наличием менопаузы) и E/e' septal (наряду с ДАД и жёсткостью артериальной стенки). В последних двух случаях модели обладали высокой статистической значимостью: $F(4,18) = 16,466$ ($p < 0,001$; $R^2 = 0,775$) и $F(3,16) = 7,271$ ($p = 0,004$; $R^2 = 0,627$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что у женщин, прошедших курс противоопухолевого лечения по поводу рака молочной железы с применением антрациклинов, отмечается ухудшение по сравнению с контролем диастолической функции левого желудочка при отсутствии общепринятых критериев развития кардиотоксичности (снижения фракции выброса ЛЖ и показателей его деформации).

Действительно, в ранее проведённых исследованиях было отмечено влияние терапии антрациклинами на показатели наполнения левого желудочка. Так, при лечении доксорубицином отмечалось постоянное ухудшение диастолической функции: диастолическая дисфункция ЛЖ выявлена в 60 % случаев через 1 год, у 70 % больных – через 2 года и 80 % – через 3 года [12]. Сходные данные при обследовании через год после начала терапии получены в исследовании J.M. Serrano et al. – у 57,6 % больных развилась диастолическая дисфункция левого желудочка, причём в 73 % случаев она была стойкой [10]. Ухудшение диастолической функции ЛЖ отмечалось и в более ранние сроки – через 3–6 месяцев терапии степень нарушения диастолической функции значительно увеличилась (с 46 до 57 %; $p < 0,001$) [11]. Данные нарушения являются стойкими. Так, через 7 лет после курса антрациклиновой химиотерапии у больных

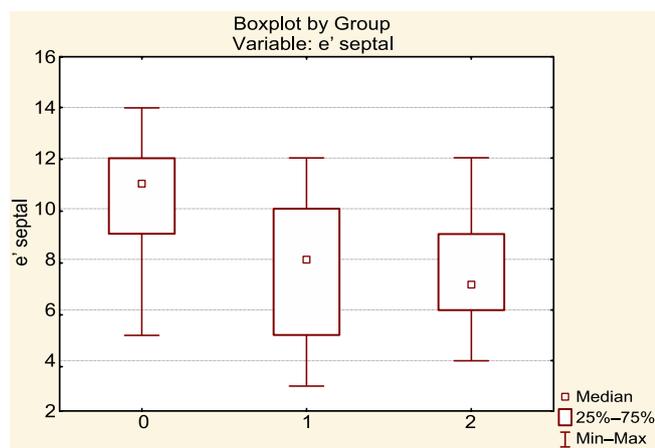


РИС. 2. Показатели диастолической функции левого желудочка (e' septal и E/e' septal) у больных раком молочной железы на фоне терапии антрациклинами и в контроле: 0 – контрольная группа; 1 – исходно; 2 – через 6 месяцев

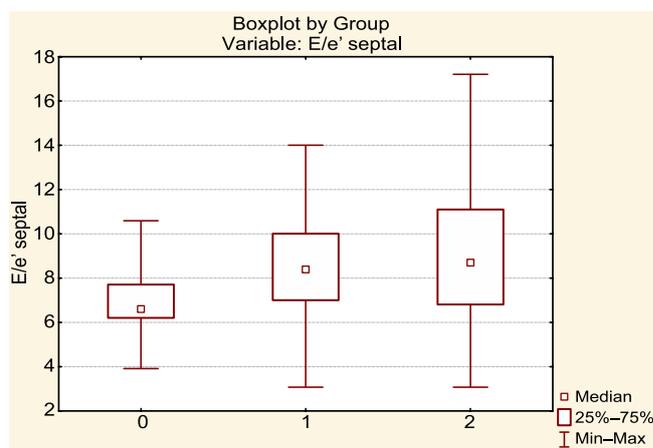


FIG. 2. Indicators of left ventricular diastolic function (e' septal and E/e' septal) in breast cancer patients during anthracyclines therapy and in control: 0 – control; 1 – initial level; 2 – in 6 month

ТАБЛИЦА 6
ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ
ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
(МНОЖЕСТВЕННЫЙ РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ)

TABLE 6
FACTORS ASSOCIATED WITH INDICATORS OF LEFT
VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION (MULTIPLE
REGRESSION ANALYSIS)

Модель	Нестандартизированные коэффициенты		Стандартизированные коэффициенты	t	p
	B	Станд. ошибка	Beta		
	<i>E/A</i>				
(Constant)	-0,255	0,452		-0,564	0,582
Менопауза	-0,554	0,055	-0,766	-10,03	< 0,001
ЧСС	-0,023	0,003	-0,697	-7,280	< 0,001
NA, баллы	0,035	0,006	0,601	6,282	< 0,001
ЛПИ слева	3,560	0,458	0,782	7,766	< 0,001
ИМТ	-0,046	0,006	-0,842	-7,705	< 0,001
Лучевая терапия	0,286	0,063	0,503	4,514	< 0,001
	<i>e'/a' lateral</i>				
(Constant)	0,564	1,296		0,435	0,670
Возраст	-0,046	0,009	-0,647	-5,126	0,000
АГ в анамнезе	-0,591	0,126	-0,645	-4,680	0,000
Тип личности Д	0,615	0,140	0,644	4,379	0,001
ЛПИ слева	2,651	1,070	0,348	2,477	0,026
	<i>e' lateral</i>				
(Constant)	22,626	3,384		6,686	0,000
САД, мм рт. ст.	-0,118	0,025	-0,803	-4,648	0,000
NA, баллы	0,392	0,112	0,605	3,501	0,003
	<i>E/e' lateral</i>				
(Constant)	-5,313	2,912		-1,825	0,087
ЛПИ справа	7,117	2,194	0,449	3,243	0,005
NA, баллы	-0,227	0,050	-0,704	-4,576	0,000
САД, мм рт. ст.	0,044	0,011	0,596	3,875	0,001
	<i>e' septal</i>				
(Constant)	27,142	2,929		9,266	0,000
ДАД, мм рт. ст.	-0,147	0,026	-0,652	-5,624	0,000
Менопауза	-3,150	0,795	-0,462	-3,964	0,001
Гормонотерапия	-2,395	0,669	-0,416	-3,580	0,003
Суммарная доза антрациклинов	-0,008	0,003	-0,269	-2,341	0,035
	<i>E/e' septal</i>				
(Constant)	-12,625	4,757		-2,654	0,020
ДАД, мм рт. ст.	0,116	0,034	0,602	3,454	0,004
Суммарная доза антрациклинов	0,011	0,004	0,445	2,619	0,021
СЛСИ слева	0,841	0,352	0,417	2,390	0,033

Примечание. NA – негативная возбудимость (negative affectivity); SI – социальное подавление (social inhibition).

неходжкинской лимфомой отмечались нарушения механической функции ЛЖ в раннюю диастолу по данным МРТ по сравнению с контрольной группой. При этом диастолические нарушения коррелировали с суммарной дозой антрациклина [13]. Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с результатами предыдущих исследований, несмотря на то что для выявления нарушений наполнения ЛЖ были использованы разные диагностические подходы.

Чаще для оценки диастолической функции использовали показатели ЭХОКГ (анализ скоростей трансмитральных потоков наполнения и показателей тканевого Допплера). На фоне терапии доксорубицином отмечалось снижение отношения E/A , e' lateral и e' septal, возрастание отношения E/e' [10, 12]. Следует отметить, что в нашем исследовании наиболее информативными показателями диастолической функции оказались именно параметры тканевого Допплера. Другие данные приведены в метаанализе [14], в котором выявлено, что только отношение E/A было значительно снижено после курса антрациклиновой химиотерапии, а e' и отношение E/e' существенно не изменились. Возможными причинами различий является то, что показатели наполнения левого желудочка могут зависеть не только от кардиотоксического действия химиопрепаратов, но и от изменения преднагрузки, сердечного ритма, возраста и различий в методике измерения [9, 14]. Так, у онкологических больных на предварительную нагрузку может легко повлиять обезвоживание из-за нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта во время химиотерапии [17]. Действительно, в настоящем исследовании только для показателей e' septal и E/e' septal отмечена независимая ассоциация с суммарной дозой антрациклина при множественном линейном регрессионном анализе, а для отношения E/A были отмечены ассоциации с возрастом и ЧСС. Судя по всему, требуется оценка диастолической функции с включением большего числа показателей для выявления наиболее информативных. Например, при проведении МРТ отмечено снижение показателей деформации миокарда в раннюю диастолу, что коррелировало с увеличением дозы антрациклина и снижением систолической функции [13].

Каково возможное клиническое значение оценки диастолической функции ЛЖ при проведении химиотерапии у онкологических больных? Результаты исследований остаются противоречивыми. С одной стороны, есть данные, что нарушение диастолической функции левого желудочка до лечения является независимым предиктором кардиотоксичности, опосредованной трастузумабом [18]. Соответственно, есть рекомендации о проведении оценки диастолической функции при эхокардиографии до начала химиотерапии у всех больных [19]. Также известно, что при нормальной диастолической функции после химиотерапии в дальнейшем не отмечалось снижения систолической функции ЛЖ [10], и что у пациентов с раком молочной железы, получающих антрациклины с трастузумабом или без него, диастолическая дисфункция предшествует систолической дисфункции и развитию кардиотоксического пораже-

ния сердца [11, 12, 20]. С другой стороны, авторы метаанализа считают, что текущие данные не могут поддерживать ни использование традиционных показателей диастолической функции ЛЖ для ранней диагностики кардиотоксичности антрациклинов, ни их использование в качестве предикторов кардиотоксичности [14]. Прежде всего, вследствие вышеприведённых соображений о различных факторах, влияющих на показатели наполнения левого желудочка, которые также по-разному ассоциированы с показателями диастолической функции, как показали результаты регрессионного анализа в нашем исследовании. Поэтому эксперты осторожны в своих рекомендациях и считают, что главным ориентиром в оценке кардиотоксичности всё же остаётся ФВЛЖ [9, 21]. Можно предположить, что для выявления ранних признаков кардиотоксичности противоопухолевой терапии целесообразна оценка дополнительных показателей диастолической функции не только левого, но и правого желудочка [22, 23], по-видимому, в сочетании с изучением патологии на клеточном, молекулярном уровнях [24], в том числе вклада генетического полиморфизма, эпигенетической и посттрансляционной регуляции [3].

Ограничением настоящего исследования является проведение его в одном центре, что снижает возможности распространения его результатов на другие когорты пациентов. Во-вторых, мы не оценивали степень диастолической дисфункции у пациентов, ограничиваясь только количественными показателями. Это сделано для максимальной сопоставимости с данными литературы, поскольку в большинстве предыдущих исследований использовали именно такой подход. В-третьих, в работе использован поперечный дизайн со сравнением показателей эхокардиографии как у больных раком молочной железы на фоне терапии антрациклином, так и в контрольной группе. Такой дизайн исследования допустим, как показывают другие исследования [13], однако допускает эффект смещения результатов из-за исходных различий групп по ряду дополнительных показателей. Поэтому мы использовали множественный регрессионный анализ, чтобы нивелировать такие влияния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин, прошедших курс противоопухолевого лечения по поводу рака молочной железы с применением антрациклинов, отмечается ухудшение диастолической функции левого желудочка по сравнению с контрольной группой: снижение e' и e'/a' lateral, e' septal, возрастание отношения E/e' septal. При этом не отмечено существенных изменений фракции выброса ЛЖ и показателей его деформации. Показатели e' septal и E/e' septal были независимо ассоциированы с суммарной дозой антрациклина. В последующих исследованиях целесообразна комплексная оценка с применением дополнительных параметров диастолической функции левого желудочка, биомаркеров и параметров эпигенетической регуляции в выявлении и прогнозировании развития кардиотоксичности химиотерапии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках поисковой научной темы НИИ КПССЗ 0419-2020-001 «Коморбидность при сердечно-сосудистых заболеваниях», финансируемой по Программе Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(1): 7-33. doi: 10.3322/caac.21654
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37(36): 2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
3. Синицкий М.Ю., Цепочкина А.В., Хуторная М.В., Понасенко А.В., Сумин А.Н. Генетические основы кардиотоксичности антрациклинов: обзор литературы. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(4): 27-38. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.3
4. Potter E, Marwick TH. Assessment of left ventricular function by echocardiography: the case for routinely adding global longitudinal strain to ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018; 11(2 Pt 1): 260-274. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017
5. de Souza TF, Silva TQ, Antunes-Correa L, Drobni ZD, Costa FO, Dertkigil SSJ, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of right ventricular remodeling after anthracycline therapy. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 17132. doi: 10.1038/s41598-021-96630-y
6. Shah AM, Claggett B, Kitzman D, Biering-Sørensen T, Jensen JS, Cheng S, et al. Contemporary assessment of left ventricular diastolic function in older adults: The atherosclerosis risk in communities study. *Circulation.* 2017; 135(5): 426-439. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024825
7. Playford D, Strange G, Celermajer DS, Evans G, Scalia GM, Stewart S, et al. The NEDA investigators, diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: The National Echo Database Australia (NEDA). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021; 22(5): 505-515. doi: 10.1093/ehjci/jeaa253
8. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019; 40(40): 3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641
9. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Баринаева И.В. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(9): 4703. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703
10. Serrano JM, González I, Del Castillo S, Muñoz J, Morales LJ, Moreno F, et al. Diastolic dysfunction following anthracycline-based chemotherapy in breast cancer patients: Incidence and predictors. *Oncologist.* 2015; 20(8): 864-872. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0500
11. Boyd A, Stoodley P, Richards D, Hui R, Harnett P, Vo K, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0175544. doi: 10.1371/journal.pone.0175544
12. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, Arndt L, et al. Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13(1 Pt 2): 198-210. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.018
13. Barbosa MF, Fusco DR, Gaiolla RD, Werys K, Tanni SE, Fernandes RA, et al. Characterization of subclinical diastolic dysfunction by cardiac magnetic resonance feature-tracking in adult survivors of non-Hodgkin lymphoma treated with anthracyclines. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021; 21(1): 170. doi: 10.1186/s12872-021-01996-6
14. Mincu RI, Lampe LF, Mahabadi AA, Kimmig R, Rassaf T, Totzeck M. Left ventricular diastolic function following anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer without previous cardiac disease: A meta-analysis. *J Clin Med.* 2021; 10(17): 3890. doi: 10.3390/jcm10173890
15. Пушкарев Г.С., Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Бессонов И.С. Надёжность и валидность русскоязычной версии шкалы DS14 у больных ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2016; (6): 50-54. doi: 10.15829/1560-4071-2016-6-50-54
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015; 28(1): 1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
17. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014; 15(10): 1063-1093. doi: 10.1093/ehjci/jeu192
18. Cochet A, Quilichini G, Dygai-Cochet I, Touzery C, Toubeau M, Berriolo-Riedinger A, et al. Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 130(3): 845-854. doi: 10.1007/s10549-011-1714-9
19. Dobson R, Ghosh AK, Ky B, Marwick T, Stout M, Harkness A, et al. British Society of Echocardiography; British Society of Cardio-Oncology. British Society for Echocardiography and British Cardio-Oncology Society guideline for transthoracic echocardiographic assessment of adult cancer patients receiving anthracyclines and/or trastuzumab. *Echo Res Pract.* 2021; 8(1): G1-G18. doi: 10.1530/ERP-21-0001
20. Yu AF, Ho AY, Braunstein LZ, Thor ME, Lee Chuy K, Eaton A, et al. Assessment of early radiation-induced changes in left ventricular function by myocardial strain imaging after breast radiation therapy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019; 32(4): 521-528. doi: 10.1016/j.echo.2018.12.009

21. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020; 31(2): 171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023

22. Sumin AN. Evaluating right ventricular function to reveal cancer therapy cardiotoxicity. *Russian Open Medical Journal.* 2021; 10(3): e0309. doi: 10.15275/rusomj.2021.0309

23. Sumin AN, Korok EV, Sergeeva TY. Impaired right ventricular filling in patients with a chronic coronary syndrome. *Med Ultrason.* 2021; 23(3): 311-318. doi: 10.11152/mu-2747

24. Yuzhalin AE. State-of-the-art technology for cardiovascular research. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021; 10(3): 103-108. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-103-108

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(1): 7-33. doi: 10.3322/caac.21654

2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37(36): 2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211

3. Sinitzky MYu, Tsepokina AV, Khutornaya MV, Ponasenko AV, Sumin AN. Genetic basis of anthracyclines cardiotoxicity: Literature review. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(4): 27-38. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.3

4. Potter E, Marwick TH. Assessment of left ventricular function by echocardiography: the case for routinely adding global longitudinal strain to ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018; 11(2 Pt 1): 260-274. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017

5. de Souza TF, Silva TQ, Antunes-Correa L, Drobni ZD, Costa FO, Dertkigil SSJ, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of right ventricular remodeling after anthracycline therapy. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 17132. doi: 10.1038/s41598-021-96630-y

6. Shah AM, Claggett B, Kitzman D, Biering-Sørensen T, Jensen JS, Cheng S, et al. Contemporary assessment of left ventricular diastolic function in older adults: The atherosclerosis risk in communities study. *Circulation.* 2017; 135(5): 426-439. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024825

7. Playford D, Strange G, Celermajer DS, Evans G, Scalia GM, Stewart S, et al. The NEDA investigators, diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: The National Echo Database Australia (NEDA). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021; 22(5): 505-515. doi: 10.1093/ehjci/jeaa253

8. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019; 40(40): 3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641

9. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, Shupenina EYu, Bal-lyuzek MF, Barinova IV, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26(9): 4703. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703

10. Serrano JM, González I, Del Castillo S, Muñoz J, Morales LJ, Moreno F, et al. Diastolic dysfunction following anthracycline-based chemotherapy in breast cancer patients: Incidence and predictors. *Oncologist.* 2015; 20(8): 864-872. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0500

11. Boyd A, Stoodley P, Richards D, Hui R, Harnett P, Vo K, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0175544. doi: 10.1371/journal.pone.0175544

12. Upshaw JN, Finkelmann B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, Arndt L, et al. Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13(1 Pt 2): 198-210. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.018

13. Barbosa MF, Fusco DR, Gaiolla RD, Werys K, Tanni SE, Fernandes RA, et al. Characterization of subclinical diastolic dysfunction by cardiac magnetic resonance feature-tracking in adult survivors of non-Hodgkin lymphoma treated with anthracyclines. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021; 21(1): 170. doi: 10.1186/s12872-021-01996-6

14. Mincu RI, Lampe LF, Mahabadi AA, Kimmig R, Rassaf T, Totzeck M. Left ventricular diastolic function following anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer without previous cardiac disease: A meta-analysis. *J Clin Med.* 2021; 10(17): 3890. doi: 10.3390/jcm10173890

15. Pushkarev GS, Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Bessonov IS. Reliability and validity of Russian version of DS14 score for ischemic heart disease patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2016; (6): 50-54. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2016-6-50-54

16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afila J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015; 28(1): 1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003

17. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014; 15(10): 1063-1093. doi: 10.1093/ehjci/jeu192

18. Cochet A, Quilichini G, Dygai-Cochet I, Touzery C, Toubeau M, Berriolo-Riedinger A, et al. Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 130(3): 845-854. doi: 10.1007/s10549-011-1714-9

19. Dobson R, Ghosh AK, Ky B, Marwick T, Stout M, Harkness A, et al. British Society of Echocardiography; British Society of Cardiology. British Society for Echocardiography and British Cardiology Society guideline for transthoracic echocardiographic assessment of adult cancer patients receiving anthracyclines and/or trastuzumab. *Echo Res Pract.* 2021; 8(1): G1-G18. doi: 10.1530/ERP-21-0001

20. Yu AF, Ho AY, Braunstein LZ, Thor ME, Lee Chuy K, Eaton A, et al. Assessment of early radiation-induced changes in left ventricular function by myocardial strain imaging after breast radiation therapy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019; 32(4): 521-528. doi: 10.1016/j.echo.2018.12.009

21. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients

throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020; 31(2): 171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023

22. Sumin AN. Evaluating right ventricular function to reveal cancer therapy cardiotoxicity. *Russian Open Medical Journal.* 2021; 10(3): e0309. doi: 10.15275/rusomj.2021.0309

23. Sumin AN, Korok EV, Sergeeva TY. Impaired right ventricular filling in patients with a chronic coronary syndrome. *Med Ultrason.* 2021; 23(3): 311-318. doi: 10.11152/mu-2747

24. Yuzhalin AE. State-of-the-art technology for cardiovascular research. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021; 10(3): 103-108. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-103-108

Сведения об авторах

Сумин Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: an_sumin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0963-4793>

Щеглова Анна Викторовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: nura.karpovitch@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4108-164X>

Слепникова Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии, врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: yulia-42@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7367-2620>

Иванова Анна Валерьевна – младший научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: ivanav@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7993-5789>

Поликутина Ольга Михайловна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии, заведующая отделением функциональной и ультразвуковой диагностики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: poliom@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7458-6962>

Information about the authors

Aleksey N. Sumin – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Kuzbass Cardiology Center, e-mail: an_sumin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0963-4793>

Anna V. Shcheglova – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Kuzbass Cardiology Center, e-mail: nura.karpovitch@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4108-164X>

Yulia S. Slepnina – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Radiation Diagnostic Methods, Department of Clinical Cardiology, Physician of functional diagnostics, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Kuzbass Cardiology Center, e-mail: yulia-42@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7367-2620>

Anna V. Ivanova – Junior Research Officer at the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Kuzbass Cardiology Center, e-mail: ivanav@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7993-5789>

Olga M. Polikutina – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Radiation Diagnostic Methods, Department of Clinical Cardiology, Head of the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Kuzbass Cardiology Center, e-mail: poliom@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7458-6962>