

Н.Б. Конончук^{1,2}, Е.Б. Петрова^{1,2}, С.С. Галицкая³, Е.В. Шаповал⁴, Д.В. Микулич⁴, О.С. Мажуль⁴, Е.А. Гутковская⁴, С.Ю. Смирнов⁴, Н.П. Митьковская¹

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь, E-mail: Mitkovskaya1@mail.ru

² УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Минск, Беларусь

³ ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

⁴ ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь.

КАРДИОТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УДК 616.1-06: 616.12-008.1-072.7:618.19-006.55

Ключевые слова: профилактика кардиотоксичности, рак молочной железы, валсартан, карведилол, диастолическая функция.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Н.Б. Конончук, Е.Б. Петрова, С.С. Галицкая, Е.В. Шаповал, Д.В. Микулич, О.С. Мажуль, Е.А. Гутковская, С.Ю. Смирнов, Н.П. Митьковская. Кардиотоксический эффект противоопухолевой терапии при раке молочной железы. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018, Т. 2. № 1. С. 175–181.

Основными причинами инвалидности и смертности являются онкологические и сердечно-сосудистые заболевания. Благодаря ранней диагностике и новым методам лечения отмечено снижение смертности от злокачественных новообразований. Это привело к увеличению сведений о неблагоприятных сердечно-сосудистых последствиях самого противоопухолевого лечения. В ряде случаев попытки лечения отдаленных последствий химиолучевой терапии не всегда эффективны. Приоритетным становится раннее выявление нежелательных воздействий, их своевременная коррекция и проведение профилактических мероприятий. Ряд исследований показал, что нарушение диастолической функции предшествует снижению фракции выброса, однако до сих пор остается неясным роль ухудшения процессов релаксации в прогностической значимости развития ранней и поздней кардиотоксичности и сроках начала сердечно-сосудистой терапии.

Методы: 71 женщина, из получивших лечение по поводу рака молочной железы (РМЖ), были распределены в группы в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ) и кардиотропной терапии (КТТ): группа РМЖ – пациентки получали только противоопухолевое лечение (38 случаев), группа РМЖ+КТТ – пациентки без АГ и одновременно с лечением рака получали комбинацию карведилола и валсартана (22 случая); группа РМЖ+КТТ+АГ – пациентки с АГ, получающие кардиотропную терапию (11 случаев).

Результаты: После окончания полного курса лечения рака молочной железы в группе РМЖ выявлено снижение соотношения трансмитральных потоков, увеличение массы миокарда и индекса массы левого желудочка, меридионального стресса, конечного диастолического давления в левом желудочке и конечно-диастолического напряжения стенки левого желудочка ($p < 0,05$).

Была обнаружена прямая корреляция между степенью снижения фракции выброса левого желудочка и увеличением конечного диастолического напряжения стенки ($r = 0,34$; $p < 0,05$), а также уменьшением соотношения трансмитрального потока и увеличением конечного диастолического напряжения стенки ($r = 0,41$; $p < 0,05$).

Заключение: Наиболее ранними изменениями структурно-функциональных параметров левого желудочка в результате противоопухолевого лечения является нарушение некоторых показателей диастолической функции. Назначение кардиотропной терапии снижает кардиотоксическое действие химиолучевой терапии.

N.B. Kananchuk ^{1,2}, E.B. Petrova ^{1,2}, S.S. Galitskaya ³, E.V. Shapoval ⁴, D.V. Mikulich ⁴, S.U. Smirnov ⁴, E.A. Gutkovskaya ⁴, N.P. Mitkovskaya ¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk city emergency hospital Minsk, Belarus

³ Republican clinican medical center, Minsk, Belarus.

⁴ N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

CARDIOTOXIC EFFECT OF ANTITUMOR THERAPY IN BREAST CANCER

Key words: prevention of cardiotoxicity, breast cancer, valsartan, carvedilol, diastolic function.

FOR REFERENCES. N.B. Kananchuk, E.B. Petrova, S.S. Galitskaya, E.V. Shapoval, D.V. Mikulich, S.U. Smirnov, E.A. Gutkovskaya, N.P. Mitkovskaya. Cardiotoxic effect of antitumor therapy in breast cancer. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2018, vol. 2, no. 1, pp. 175–181.

Cancer and cardiovascular disease are the leading causes of disability and mortality. However, thanks to early diagnosis and improved treatments, a decrease in mortality due to malignant neoplasms has been noted. This contributed to increasing information about the adverse cardiovascular consequences of antitumor therapy.

Since attempts to treat the long-term consequences of chemoradiotherapy are not always effective, priority is given to the early detection of undesirable effects, their timely correction and preventive measures.

A number of studies have shown that the impairment of diastolic function precedes the reduction of the ejection fraction, but the role of deterioration of relaxation processes in the prognostic significance of the development of early and late cardiotoxicity and the time of initiation of cardiovascular therapy is still unclear.

Methods: 71 female patients with breast cancer (BC) were divided into groups according to the presence of arterial hypertension (AH) and cardiotropic therapy (CTT): BC group with antitumor treatment alone (38 cases), BC+CTT group – patients with antitumor treatment who received carvedilol combined with valsartan and had no hypertension (22 cases); BC+ CTT + AH group – patients who had hypertension and received carvedilol combined with valsartan (11 cases).

Results: After completing the full course of treatment for breast cancer in BC group a decrease in transmitral flow ratio, an increase in myocardial mass, left ventricular mass index, meridional stress, left ventricular end-diastolic pressure and left ventricular end-diastolic stress wall ($p < 0,05$) have been revealed.

Direct correlation between the degree of reduction of ejection fraction and increase in the left ventricular end-diastolic stress wall ($r = 0,34$; $p < 0,05$), as well as between decreased transmitral flow ratio and increased left ventricular end-diastolic stress wall ($r = 0,41$; $p < 0,05$) have been found.

Conclusions: The earliest changes in the structural and functional parameters of the left ventricle as a result of antitumor treatment are represented by some parameters of diastolic dysfunction.

The purpose of cardiotropic therapy is to reduce the cardiotoxic effect of chemoradiotherapy.

Введение

Ежегодная заболеваемость злокачественными новообразованиями во всем мире увеличивается [1, 2]. Согласно данным литературы, у каждого третьего человека выявляют онкопатологию, в связи с чем сердечно-сосудистые и онкологические заболевания стали двумя ведущими причинами смерти в развитых странах, в том числе и в Республике Беларусь [3, 4].

Однако, благодаря ранней диагностике и новым методам лечения отмечено снижение смертности от злокачественных новообразований. Это привело к увеличению сведений о неблагоприятных сердечно-сосудистых последствиях самого противоопухолевого лечения [1, 2, 3]. Попытки лечения отдаленных последствий химиолучевых осложнений не всегда эффективны [1].

Исходя из вышеизложенного, основные усилия должны быть направлены на снижение числа кардиоваскулярных осложнений противоопухолевой терапии. Приоритетным становится раннее выявление нежелательных воздействий, их своевременная коррекция и проведение профилактических мероприятий [1].

В Беларуси рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции среди онкологических заболеваний у женщин. Методы терапии этой онкопатологии включают хирургическое лечение, цитостатическую, лучевую и гормональную терапию [5, 6].

В качестве первой линии терапии различных форм РМЖ применяют антрациклин-содержащие схемы полихимиотерапии (ПХТ), о кардиотоксическом эффекте которых известно еще с 70-х годов. В отдаленном периоде антрациклины могут вызывать прогрессирующее ремоделирование миокарда и развитие кардиомиопатии вследствие повреждения кардиомиоцитов в процессе лечения [2, 3, 5, 6].

В настоящее время все больше растет обеспокоенность кардиологов по поводу отдаленных эффектов лучевой терапии (ЛТ). Известно, что в результате облучения развивается выраженный интерстициальный миокардиофиброз с поражением различного объема миокарда, а также атеросклеротическое поражение артерий и артериол [7]. Несколько исследований установили увеличение относительного риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений до 2,2 раз у пациентов, страдающих РМЖ, а риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в 4,9 раз. Развитие кардиотоксичности в результате ЛТ оценить сложно по нескольким причинам: длительный период между непосредственно воздействием и клиническими проявлениями сердечно-сосудистой патологии, применение одновременно кардиотоксичной химиотерапии, непрерывное совершенствование методик облучения, изменение состава пациентов, невозможность объяснить развитие кардиоваскулярной патологии только предшествующей ЛТ [2].

Среди методов диагностики процессов ремоделирования сердца, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью, и в связи с высокой доступностью лидирующую позицию занимает эхокардиография (Эхо-КГ) [8].

Одним из показателей, на основании которого судят о проявлении кардиотоксичности ПХТ, является фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). По данным литературы, названный эхокардиографический параметр изменяется при повреждении большого объема миокарда. При данном осложнении в ряде случаев может потребоваться прерывание специального лечения рака, что способствует ухудшению прогноза. С другой стороны, лечение отдаленных последствий химиолучевой терапии не всегда приносит ожидаемый эффект и полное восстановление контрактильной способности миокарда. На основании изложенного, приоритетным становится раннее выявление нежелательных воздействий специальных методов лечения рака. Актуальным – поиск дополнительных

маркеров, указывающих на поражение миокарда на фоне химиотерапии и ЛТ до ухудшения систолической функции. Это позволит уже на доклинической стадии предпринять ряд лечебно-профилактических мер для профилактики ХСН в будущем [1, 2, 3].

Согласно Американской и Европейской ассоциации эхокардиографии ультразвуковая оценка диастолической функции левого желудочка является неотъемлемой частью исследования пациентов с симптомами одышки или сердечной недостаточности. С целью выявления диастолической дисфункции левого желудочка необходимо проведение комплексного исследования, включая несколько двумерных и доплеровских параметров, оценку давления наполнения ЛЖ [9, 10].

Как известно, диастолическая дисфункция ЛЖ является результатом увеличения жесткости миокарда и нарушения процессов релаксации, что увеличивает внутрисердечное давление. Ряд небольших исследований показал, что нарушение диастолической функции предшествует снижению ФВ. До сих пор неясна роль ухудшения процессов релаксации в прогностической значимости развития ранней и поздней кардиотоксичности и сроках начала превентивной сердечно-сосудистой терапии [2, 9, 10].

Определение кардиопротективной тактики зависит от факторов риска развития кардиотоксичности. При наличии сердечно-сосудистой патологии, планируемой высокодозной ПХТ антрациклинами или их предшествующем назначении, а также других контролируемых кардиоваскулярных факторов риска, рекомендовано рассмотреть назначение кардиопротективной терапии с профилактической целью, а комбинированная терапия зарекомендовала большую эффективность в сравнении с монотерапией. При развитии бессимптомной дисфункции ЛЖ или симптоматической сердечной недостаточности на фоне противоопухолевой терапии рекомендовано сочетанное назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА II) и бета-блокаторов (в-АБ). Своевременное назначение кардиопротективной терапии при выявлении дисфункции миокарда улучшает прогноз у пациентов с антрациклиновой кардиотоксичностью. Что подчеркивает необходимость тщательной диагностики выявления кардиоваскулярных изменений, как в процессе противоопухолевой терапии, так и в отдаленном периоде [2].

Цель работы

Изучить кардиотоксический эффект противоопухолевой терапии в формировании диастолической дисфункции левого желудочка у женщин при лечении рака молочной железы, оценить влияние профилактического назначения кардиотропной терапии.

Материалы и методы

В исследование включены 71 женщина в возрасте от 26 до 57 лет (средний возраст 45 (41; 50) лет), получивших на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова комплексное лечение РМЖ: оперативное

лечение, различные антрациклин-содержащие схемы ПХТ, лучевую терапию (ЛТ). Суммарная доза антрациклина (доксорубицина) – 225,9 (197,8; 274,3) мг/м².

По показаниям у 46 % (n = 33) женщин была проведена послеоперационная дистанционная лучевая терапия на область грудной клетки и зону регионарных лимфоузлов на стороне поражения в разовой дозе 2,66 Гр., суммарной дозе 42,56 Гр., эквивалентной дозе 50 Гр.

В зависимости от назначения кардиотропной терапии (комбинации валсартана и карведилола) женщины были разделены на три группы: группа РМЖ (n = 38) – пациенты не получали кардиотропной терапии (КТТ); группа РМЖ+КТТ (n = 22) – получающие КТТ и не страдающие артериальной гипертензией (АГ); группа РМЖ+АГ+КТТ (n = 11) – страдающие АГ и получающие комбинацию валсартана и карведилола.

На этапе включения в исследование, а также после каждого курса ПХТ и по окончании лечения РМЖ все женщины прошли комплексное обследование сердечно-сосудистой системы: сбор жалоб, анамнеза, объективного осмотра, регистрации электрокардиографии (ЭКГ), Эхо-КГ, ультразвукового исследования брахиоцефальных сосудов, исследования вариабельности сердечного ритма, проведения эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии. Ультразвуковое исследование сердца выполнялось на аппарате Accuvix XG – RUS (Samsung Medison, Корея) с использованием ультразвукового датчика 3,5 МГц. Исследование проводилось в М-, В-модальном, импульсно-волновом, постоянно-волновом, тканевом, цветном доплеровском режимах. У всех женщин на разных этапах комплексного лечения РМЖ в динамике исследовались следующие показатели диастолической функции, по стандартным методикам [5, 8, 11, 12]:

- скорости трансмитрального кровотока и их соотношение (пик Е, пик А, Е/А) при помощи постоянно-волнового доплера;
- скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (пик Em, пик Am, Em/Am) с использованием тканевого доплера;
- соотношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости движения фиброзного кольца в раннюю диастолу (Е/Em);
- конечно-диастолическое давление (КДД) в полости левого желудочка по формуле Th. Stock и соавт.: $KDD \text{ в ЛЖ} = 1,06 + 15,15 \times VTI_A / VTI_E$, мм рт. ст., где VTI_A – интеграл линейной скорости пика А трансмитрального кровотока, VTI_E – интеграл линейной скорости пика Е трансмитрального кровотока;
- конечно-диастолическое напряжение стенки (КДНС) левого желудочка по уравнению Лапласа: $KDHC = KDD \times KDP / 4 \times T3CLJd$, дин/см², где КДД – конечно-диастолическое давление в полости левого желудочка, КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, ТЗСЛЖд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу;

- миокардиальный стресс в диастолу (МСд), рассчитанный по формуле: $MCd \text{ (дин/см}^2\text{)} = 0,334 \times АДд \times КДР / T3CLJd \times [1 + (T3CLJd / КДР)]$, где АДд – диастолическое артериальное давление, КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, ТЗСЛЖд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу;

- масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и ее индекс (ИММЛЖ): расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) проводился по формуле R. Devereux и N. Reichek (1977): $ММЛЖ = 0,8 \times 1,04 \times [(КДР + МЖПд + T3CLJd)^3 - КДР^3] + 0,6$, где КДР – конечный диастолический размер ЛЖ (мм), МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (мм), ТЗСЛЖд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (мм). $ИММ \text{ ЛЖ (г/м}^2\text{)} = ММЛЖ / ППТ$, где ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ППТ – площадь поверхности тела.

Статистическая обработка материала исследования проводилась при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 10.0, Excel for Windows XP. Для описания переменных использовались методы непараметрической статистики, данные представлены в виде медианы (Me), верхней (p75) и нижней (p25) квартилей. Достоверность межгрупповых различий оценивалась по U-критерию Манна-Уитни для несвязанных групп и критерию Уилкоксона для проверки различий между двумя выборками парных измерений. Сравнение групп по качественным признакам осуществлялось путем анализа таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат. Для выявления связи между признаками применялся корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика соотношения трансмитральных потоков и скоростей экскурсии митрального клапана, массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) и индекса массы левого желудочка (ИММЛЖ) отражена в таблице. В результате исследования выявлено достоверное снижение вышеуказанных показателей в группе РМЖ, что указывает на ухудшение диастолической функции на фоне комплексного лечения рака. В группах РМЖ+КТТ и РМЖ+АГ+КТТ достоверных изменений вышеуказанных показателей не обнаружено.

Согласно данным многочисленных исследований, такой показатель ремоделирования миокарда ЛЖ, как МС ЛЖ, является количественным отражением нагрузки в систолу и диастолу, поскольку характеризует силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ. У пациентов с различной кардиоваскулярной патологией повышение МС указывает на проявления процессов раннего ремоделирования ЛЖ. Его изменения могут регистрироваться еще задолго до увеличения массы миокарда и дилатации полости ЛЖ, а также снижения ФВ [8]. Как отражено на рисунке 1, в результате проведенного исследования было выявлено увеличение МС в диастолу в группе без кардиотропной

Таблица – Динамика показателей диастолической функции левого желудочка

Показатель	Группа РМЖ		Группа РМЖ+КТТ		Группа РМЖ+АГ+КТТ	
	До	После	До	После	До	После
E/A	1,35 (1,21; 1,69)	1,16 (1,06; 1,47)*	1,56 (1,37; 1,68)	1,37 (1,21; 1,50)	1,15 (1,02; 1,30)	1,24 (0,92; 1,30)
Em/Am	1,44 (1,25; 1,65)	1,23 (0,98; 1,60)*	1,29 (1,19; 1,40)	1,42 (1,30; 1,60)	1,06 (0,73; 1,10)	1,18 (0,62; 1,40)
E/Em	5,10 (4,11; 6,43)	5,02 (4,02; 6,20)	5,35 (4,35; 6,57)	4,62 (4,25; 5,63)	6,28 (5,36; 8,45)	6,50 (4,76; 7,00)
DT, мс	161,8 (128,0; 190,0)	178,0 (156,0; 198,0)	170,0 (144,0; 198,0)	161,0 (150,0; 178,0)	142,0 (139,0; 189,0)	167,0 (150,0; 200,0)
ВИР, мс	83,0 (78,0; 90,0)	89,0 (72,9; 100,0)	81,0 (79,9; 89,9)	83,0 (78,0; 94,0)	83,0 (80,0; 90,0)	78,0 (67,0; 83,9)
ММ ЛЖ, г.	130,5 (96,6; 155,4)	141,1 (111,4; 161,2)*	139,8 (122,7; 154,6)	133,4 (111,4; 164,0)	252,1 (205,7; 278,5)	213,2 (156,9; 266,0)
ИММ ЛЖ, г.	67,9 (57,9; 81,9)	74,9 (62,0; 86,1)*	77,4 (65,0; 85,3)	75,0 (65,6; 80,5)	115,7 (108,1; 127,1)	101,1 (79,6; 111,3)

Примечание: E/A – соотношение скоростей трансмитрального кровотока, измеренных при помощи постоянно-волнового доплера; Em/Am – скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана, измеренных при помощи тканевого доплера; E/Em – соотношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости движения фиброзного кольца в раннюю диастолу; DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка; ВИР – время изоволюмического расслабления; ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

* $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к исходным показателям.

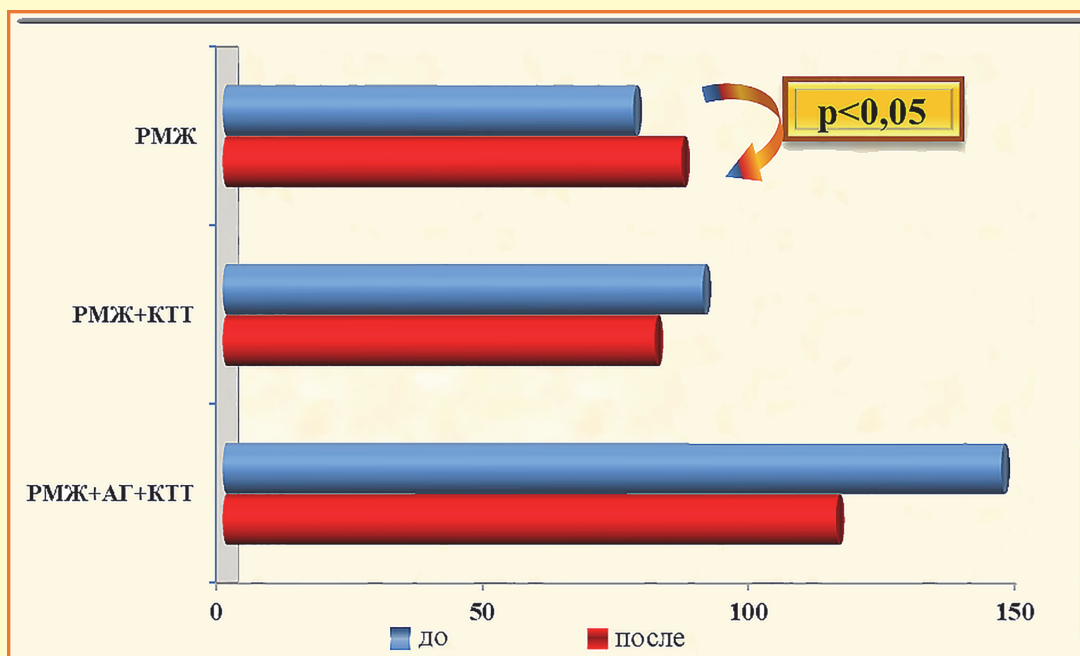


Рисунок 1. Миокардиальный стресс в диастолу на фоне противоопухолевого лечения рака молочной железы.

терапии с 77,0 (61,3; 90,4) до 86,4 (70,0; 100,4) дин/см², что указывает на процессы ремоделирования ЛЖ на фоне противоопухолевой терапии. В группах, где назначалась кардиотропная терапия, отмечалась тен-

денция к снижению данного показателя: в группе РМЖ+КТТ с 90,0 (61,2; 106,4) до 81,3 (66,2; 101,4) дин/см², а в группе РМЖ+АГ+КТТ с 146,3 (115,2; 165,0) до 115,4 (100,8; 121,5) дин/см².

Как указывают эксперты Американской и Европейской ассоциации эхокардиографии, ультразвуковая оценка КДД в ЛЖ необходима для выявления диастолической дисфункции, поскольку именно этот показатель может первым увеличиваться на ранних стадиях нарушения процессов релаксации. Динамика КДД в полости ЛЖ, рассчитанного по формуле T.V. Stock и соавторов, отражена на рисунке 2.

В проведенном исследовании выявлено увеличение КДД в группе РМЖ с 9,4 (6,7; 10,6) до 11,1 (8,7; 13,5) ($p = 0,02$). В группе РМЖ+КТТ с 8,3 (7,6; 11,6) до 8,4 (7,2; 10,7) ($p = 0,93$), в группе РМЖ+АГ+КТТ с 9,7 (8,2; 10,2) до 10,3 (8,7; 11,8) ($p = 0,44$).

Еще одним показателем нарушения релаксации, отражающим жесткость миокарда, является КДНС (дин/см²). На рисунке 3 представлена динамика КДНС ЛЖ, рассчитанного по уравнению Лапласа.

Как видно на рисунке, в проведенном исследовании выявлено увеличение КДНС в группе РМЖ с 8,3 (5,7; 11,0) до 10,6 (8,1; 13,3). В группах с кардиотропной терапией уровень данного показателя достоверно не изменился.

В исследовании также оценивалась степень изменения ряда структурно-функциональных показателей сердца путем вычисления разницы данных при первичном обследовании и по его окончании (ФВ, Е/А, КДД, КДНС). Затем проводился корреляционный анализ полученных показателей. Была выявлена прямая средней силы корреляционная связь между степенью снижения ФВ ЛЖ и увеличением КДНС ($r = 0,34$; $p < 0,05$), а также степенью снижения показателя Е/А и увеличением КДНС ($r = 0,41$; $p < 0,05$), что указывает на возможность использования показателей КДД и КДНС в качестве дополнительного параметра, отражающего степень изменения диастолической функции в процессе противоопухолевого лечения.

Заключение

- Ухудшение диастолической функции левого желудочка можно рассматривать как одно из проявлений кардиотоксичности комплексной противоопухолевой терапии рака молочной железы.
- В стандартный протокол эхокардиографического обследования у данной категории лиц рекомен-

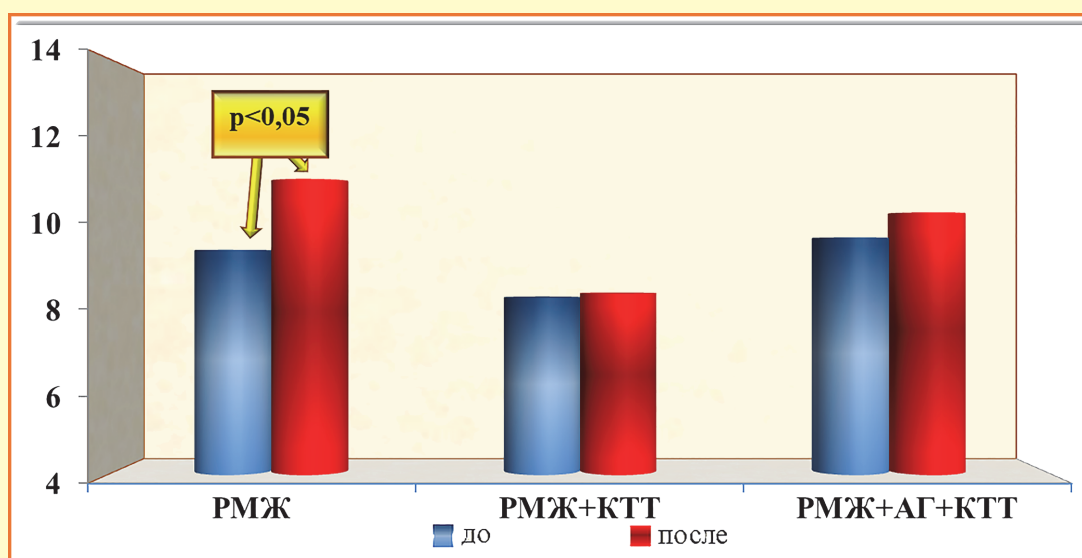


Рисунок 2. Динамика конечно-диастолического давления в полости левого желудочка, рассчитанного по формуле T.V. Stock и соавт.

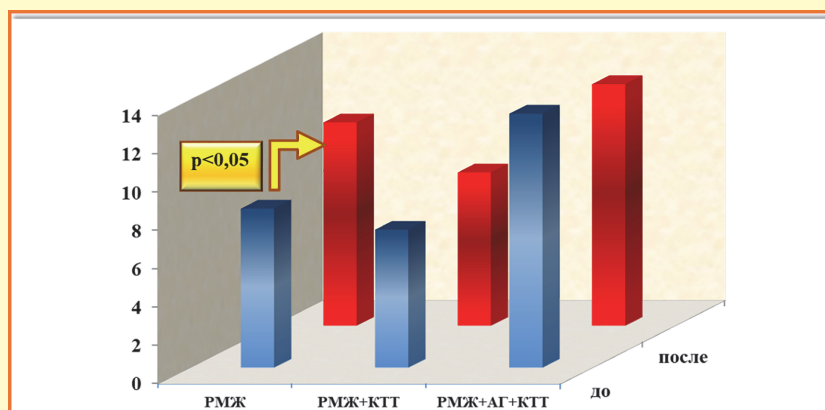


Рисунок 3. Динамика конечно-диастолического напряжения стенки левого желудочка, рассчитанного по уравнению Лапласа.

довано включить оценку миокардиального стресса в диастолу, конечно-диастолического напряжения стенки, конечно-диастолического давления в полости левого желудочка в качестве дополнительных маркеров формирования диастолической дисфункции левого желудочка, с динамическим контролем в процессе химиолучевой терапии рака молочной железы.

- Своевременное назначение кардиотропной терапии позволит снизить кардиотоксическое действие противоопухолевой терапии, как следствие – предотвратить формирование раннего и позднего ремоделирования миокарда левого желудочка,

изменение его контрактильной способности, развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, улучшить прогноз и качество жизни данных пациентов. Поиск новых методов ранней диагностики кардиотоксического изменения структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка и схем кардиопротективной терапии у лиц с назначенной комплексной противоопухолевой терапией рака молочной железы остается в фокусе наиболее актуальных направлений современного здравоохранения.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References:

- [1] Shuykova K.V., Emelina E.I., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. Izmenenie funkzii levogo zheludochka serdca u bol'nykh s limfomami na fone vvedeniya antraziklinovykh antibiotikov [Change of the left ventricle functioning in lymphoma treated with anthracycline antibiotics]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*, 2016, no. 1, pp. 41–46. (in Russian).
- [2] Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez M.D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Lopez F.T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.*, 2016, vol. 37, no. 36, pp. 2768–2801.
- [3] McGowan J.V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J.M., Yellon D.M. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, vol. 31, no. 1, pp. 63–75.
- [4] Petrova E.B., Statkevich T.V., Ponomarenko I.N., Mitkovskaya N.P. Postinfarktnoye remodelirovaniye levogo zheludochka: nekotoryye patologicheskiye aspekty [Left ventricular remodeling due to myocardial infarction: some pathogenetic aspects]. *Voennaya meditsina*, 2015, no. 1, pp. 116–122. (in Russian).
- [5] Stachowiak P., Wojtarowicz A., Milchert-Leszczynska M., Safranow K., Falco M., Kaliszczak R., Kornacewicz-Jach Z. The paradox of the first cycle of chemotherapy – transient improvement of contractility and diastolic function after the first cycle of anthracycline-based chemotherapy: a prospective clinical trial. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 56, pp. 96442–96452.
- [6] Kononchuk N.B., Mitkovskaya N.P., Abramova E.S., Shapoval E.V., Kononchuk S.N. Kardiotsichnost', induzirovannaya khimioterapiyey raka molochnoy zhelezy: faktory riska, patogenez [Cardiotoxicity induced by chemotherapy for breast cancer: risk factors, pathogenesis]. *Meditsinskiy zhurnal*, 2013, no. 3(45), pp. 4–7. (in Russian).
- [7] Fajardo L.F. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta Oncol*, 2005, vol. 44, no. 1, pp. 13–22.
- [8] Khurs E.M., Poddubnaya A.V. Echokardiografiya v diagnostike strukturno-funktsional'nogo sostoyaniya i remodelirovaniya serdca [Echocardiography in the Diagnosis of a Structural and Functional Cardiac State and Cardiac Remodeling]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*, 2010, no. 1, pp. 89–100. (in Russian).
- [9] Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J.M., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhães A., Marwick T., Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. 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, vol. 15, no. 10, pp. 1063–1093. doi: 10.1093/ehjci/jeu192.
- [10] INagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F.3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Popescu B.A., Waggoner A.D. 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. *J. Am Soc Echocardiogr*, 2016, vol. 29, no. 4, pp. 277–314.
- [11] Rayding E. *Echokardiografiya: prakticheskoe rukovodstvo* [Echocardiography: practical manual] : per. s angl. 3-e izd. M. : MEDpress-inform, 2013. 280 s. (in Russian).
- [12] Mitkovskaya, N.P., Grigorenko E.A., Danilova L.I. *Serdce i metabolicheskiy risk* [Heart and Metabolic Risk]. Minsk : Belarus. Nauka, 2008, 284 p. (in Russian).

Поступила 11.03.2018

Н.Б. Конончук и др. – Кардиотоксический эффект противоопухолевой терапии при раке молочной железы