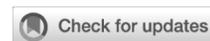


DOI: <https://doi.org/10.17816/CS626047>

# Применение показателей систолической и диастолической функции левого желудочка в диагностике ранней кардиотоксичности на фоне химиотерапии доксорубицином: открытое проспективное, нерандомизированное исследование

И.А. Карпуть<sup>1</sup>, В.А. Снежицкий<sup>1</sup>, М.Н. Курбат<sup>1</sup>, О.А. Горустович<sup>1</sup>, Ю.И. Карпович<sup>1</sup>,  
А.Ю. Рубинский<sup>2</sup>, Т.А. Смирнова<sup>3</sup>, А.С. Бабенко<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь;

<sup>2</sup> Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Республика Беларусь;

<sup>3</sup> Гродненская университетская клиника, Гродно, Республика Беларусь;

<sup>4</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Поиск новых маркёров ранней кардиотоксичности (КТ) может способствовать снижению частоты развития тяжёлых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне химиотерапии (ХТ) доксорубицином.

**Цель.** Определить показатели эхокардиографии (ЭхоКГ), обладающие потенциалом маркёров КТ, у пациенток с первичным раком молочной железы (РМЖ) через 12 мес. после окончания ХТ доксорубицином.

**Материал и методы.** В открытое, проспективное, нерандомизированное исследование были включены 100 пациенток с верифицированным РМЖ, проходивших лечение на базе Гродненской университетской клиники (Гродно, Беларусь). Через 12 мес. после окончания ХТ 10 пациенток были исключены из общей группы (7 женщин отказались от исследования, у 3 не удалось измерить глобальную продольную деформацию миокарда из-за плохого акустического окна). Всем пациенткам выполнена трансторакальная ЭхоКГ с оценкой систолической и диастолической функции миокарда до и через 12 мес. после окончания ХТ.

**Результаты.** У 24/90 (26,6%) пациенток диагностировано относительное (до/через 12 мес.) снижение глобальной продольной деформации миокарда >12% (проявление КТ, подгруппа КТ+). Определена точка отсечения абсолютного снижения глобальной продольной деформации миокарда через 12 мес. — 18,0% (чувствительность — 87,9%, специфичность — 83,7%). Установлен ряд статистически значимых различий между абсолютными значениями показателей ЭхоКГ в подгруппах КТ+ и КТ- (без проявлений КТ) через 12 мес. после окончания ХТ: индексированный конечный диастолический объём (иКДО) в КТ+ 54 (49; 61) / КТ- 61 (53; 65) при  $p=0,034$ ; индексированный конечный систолический объём (иКСО) в КТ+ 17 (15; 20) / КТ- 20 (17; 23) при  $p=0,031$ ; отношение скоростей пиков раннего и позднего наполнения левого желудочка (Е/А) в КТ+ 1,13 (1,10; 1,27) / КТ- 1,29 (1,15; 1,45) при  $p=0,031$ . Установлены критерии специфичности и чувствительности, а также точки отсечения для показателей Е/А, иКДО и иКСО. Для иКДО точка отсечения составила 57,7, чувствительность — 62,1%, специфичность — 66,7%. Для иКСО точка отсечения — 18,8, чувствительность — 60,6%, специфичность — 62,5%. Для Е/А точка отсечения оказалась равной 1,18, чувствительность — 68,2 %, специфичность — 66,7%.

**Заключение.** Показатели Е/А, иКДО, иКСО служат кандидатами на роль маркёров КТ через 12 мес. после окончания ХТ доксорубицином при РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; химиотерапия; антрациклины; кардиотоксичность; эхокардиография; глобальная деформация миокарда.

## Как цитировать:

Карпуть И.А., Снежицкий В.А., Курбат М.Н., Горустович О.А., Карпович Ю.И., Рубинский А.Ю., Смирнова Т.А., Бабенко А.С. Применение показателей систолической и диастолической функции левого желудочка в диагностике ранней кардиотоксичности на фоне химиотерапии доксорубицином: открытое, проспективное, нерандомизированное исследование // CardioСоматика. 2024. Т. 15, N 2. P. 107–123. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS626047>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS626047>

# Use of indicators of systolic and diastolic functions of the left ventricle in the diagnosis of early cardiotoxicity during chemotherapy with doxorubicin: An open, prospective, nonrandomized study

Irina A. Karputs<sup>1</sup>, Victor A. Snezhitskiy<sup>1</sup>, Mikhail N. Kurbat<sup>1</sup>, Volga A. Harustovich<sup>1</sup>, Yulia I. Karpovich<sup>1</sup>, Alexander Y. Rubinskij<sup>2</sup>, Tatiana A. Smirnova<sup>3</sup>, Andrei S. Babenka<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus;

<sup>2</sup> Grodno Regional Clinical Cardiological Center, Grodno, Republic of Belarus;

<sup>3</sup> Grodno University Clinic, Grodno, Republic of Belarus;

<sup>4</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The search for new markers of early cardiotoxicity (CT) may help reduce the incidence of severe complications in the cardiovascular system during chemotherapy with doxorubicin.

**AIM:** To determine echocardiography (EchoCG) parameters with the potential as CT markers in patients with primary breast cancer (BC) 12 months after the end of chemotherapy with doxorubicin.

**MATERIAL AND METHODS:** An open, prospective, nonrandomized study included 100 patients with verified BC who were treated at the Grodno University Clinic (Grodno, Belarus). Twelve months after the end of chemotherapy, 10 patients were excluded from the general group (7 women refused inclusion, the global longitudinal deformation of the myocardium could not be measured in 3 because of a poor acoustic window). All patients underwent transthoracic echocardiography with the assessment of systolic and diastolic myocardial function before and 12 months after the end of chemotherapy.

**RESULTS:** In 24/90 (26.6%) patients, a relative (before / after 12 months) decrease in global longitudinal myocardial deformity >12% (cardiotoxicity manifestation, CT+ subgroup) was detected. The cutoff point of the absolute decrease in global longitudinal myocardial deformation after 12 months was 18.0% (sensitivity, 87.9%; specificity, 83.7%). Significant differences were found between the absolute values of echocardiography in the CT+ and CT- (without CT manifestations) subgroups 12 months after the end of chemotherapy: the indexed final diastolic volume (FDV) was in 54 (49; 61) CT+ and 61 (53; 65) in CT- ( $p=0.034$ ), the indexed final systolic volume (FSV) was 17 (15; 20) in CT+ and 20 (17; 23) in CT- ( $p=0.031$ ), and the ratio of the rates of peaks of early and late filling of the left ventricle (E/A) in was 1.13 (1.10; 1.27) in CT+ and 1.29 (1.15; 1.45) in CT- ( $p=0.031$ ). The specificity, sensitivity, and cutoff points for these parameters were established. The cutoff, sensitivity, and specificity were 57.7, 62.1%, and 66.7% for FDV; 18.8, 60.6%, and 62.5% for FSV; and 1.18, 68.2%, and 66.7% for E/A, respectively.

**CONCLUSION:** The E/A, FDV, and FSV are candidate markers of CT 12 months after the end of chemotherapy with doxorubicin in patients with BC.

**Keywords:** breast cancer; chemotherapy; anthracyclines; cardiotoxicity; echocardiography; global myocardial deformity.

## To cite this article:

Karputs IA, Snezhitskiy VA, Kurbat MN, Harustovich VA, Karpovich Yul, Rubinskij AY, Smirnova TA, Babenka AS. Use of indicators of systolic and diastolic functions of the left ventricle in the diagnosis of early cardiotoxicity during chemotherapy with doxorubicin: An open, prospective, nonrandomized study. *CardioSomatics*. 2024;15(2):107–123. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS626047>

## ОБОСНОВАНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) в структуре онкопатологии занимает первое место по заболеваемости у женщин. В последние десятилетия отмечен прирост заболеваемости РМЖ (1 383 000 новых случаев в 2008 году — 10,9% общего числа всех случаев онкологических заболеваний; 2 261 419 новых случаев в 2019 году — 11,7% общего числа случаев онкологических заболеваний), а хорошие результаты лечения сопровождаются высокими показателями пятилетней выживаемости [1]. Препараты антрациклинового ряда являются группой 1-й линии химиотерапии (ХТ) для всех молекулярно-биологических подтипов РМЖ. Однако на фоне хорошего противоопухолевого эффекта антрациклинов выявлено наличие кардиотоксичности (КТ), которая, как правило, носит необратимый характер. Исследования свидетельствуют, что по мере увеличения продолжительности жизни пациентов растёт и доля случаев их смерти не от основного заболевания, а именно от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (>35% среди женщин старше 50 лет), зачастую связанных с кардиотоксическим эффектом химиопрепаратов [2].

В работе Z. Wang и соавт. [3] был проведён ретроспективный анализ более чем 5 млн случаев развития РМЖ у жительниц Китая. Согласно полученным результатам, после окончания ХТ смертность от основного заболевания составила 60% в течение первых 5 лет, а от сердечно-сосудистых заболеваний — 25%. Однако через 15 лет она оказалась равной 30 и 32,5% соответственно.

Одним из основных методов диагностики КТ является трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) сердца. Оценка морфофункциональных изменений в миокарде осуществляется в динамике: до начала, после окончания ХТ доксорубицином и спустя 12 мес. Как правило, значимые изменения, которые свидетельствуют о наличии КТ, приходятся на период после 12 мес. от окончания ХТ антрациклинами. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Международного общества по кардиоонкологии (Северная Америка), для оценки функции миокарда на фоне проведения ХТ следует применять speckle-tracking ЭхоКГ (метод расчета деформации миокарда в двух измерениях, который основан на анализе серошкального В-модального изображения). Этот метод позволяет рассчитать динамику глобальной продольной деформации миокарда (global longitudinal strain, GLS; относительное снижение  $GLS > 15\%$ ) — одного из важнейших параметров диагностики КТ на раннем этапе её развития. Кроме этого, для выявления дисфункции миокарда проводят оценку фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), отношения скорости трансмитрального раннедиастолического кровотока и пиковой скорости раннедиастолического движения латеральной части митрального фиброзного кольца ( $E/e'$ ), объёма левого желудочка (ЛЖ), объёма левого предсердия (ЛП), массы миокарда ЛЖ и других показателей [4]. По мнению специалистов Американского

общества эхокардиографии и Европейской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики, относительное снижение  $GLS > 15\%$  является показателем субклинической КТ [5]. Наряду с этим, согласно данным рекомендаций Европейского общества медицинских онкологов, показателем субклинической КТ считают снижение  $GLS > 12\%$  [6]. В практических рекомендациях по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии Российского онкологического общества за проявления КТ принимают снижение  $GLS > 15\%$  [7].

Принятым стандартом для оценки КТ, индуцированной ХТ, считают измерение показателя ФВ ЛЖ (снижение более чем на 10% от исходного значения при абсолютном значении  $< 50\%$ ), который рекомендуют определять методом Симпсона при ЭхоКГ. Данные изменения ФВ ЛЖ чаще регистрируют через несколько лет после окончания ХТ и представляют собой показатель поздней КТ [8].

В то же время не всегда возможно измерить  $GLS$  из-за плохого акустического окна или наличия у онкологических пациентов на фоне ХТ нарушений ритма (наджелудочковые и желудочковые тахикардии, фибрилляции предсердий и др.). Кроме того, конкретные значения динамики показателя  $GLS$  в %, приводящиеся в рекомендациях различных обществ клинических специалистов [4–7], несколько разнятся. В связи с этим изучение роли показателей ЭхоКГ и их пороговых значений, способных помочь диагностировать КТ, является важной практико-ориентированной и фундаментальной задачей медицинского сообщества [9].

Нами было предположено, что такие параметры функции миокарда, как индексированный конечный систолический объём (иКСО), индексированный конечный диастолический объём (иКДО), отношение скоростей пиков раннего и позднего наполнения левого желудочка ( $E/A$ ), скорость раннедиастолического пика движения латеральной части митрального фиброзного кольца ( $e'$ ) и  $E/e'$ , могут обладать высоким потенциалом как маркёры КТ через 12 мес. после окончания ХТ у женщин с РМЖ.

**Цель исследования** — определить показатели ЭхоКГ обладающие потенциалом маркёров КТ, у пациенток с РМЖ через 12 мес. после окончания ХТ доксорубицином.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено нерандомизированное, проспективное исследование

Схема исследования представлена на рис. 1.

### Критерии соответствия

Критерии включения разработаны в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения, утверждёнными Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 59 от 06.06.2017; клиническим протоколом



**Рис. 1.** Схема исследования.

*Примечание.* РМЖ — рак молочной железы, GLS — глобальная продольная деформация миокарда, ЛЖ — левый желудочек, KT+ — подгруппа с кардиотоксичностью, KT- — подгруппа без кардиотоксичности,  $p$  — уровень значимости,  $n$  — число, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХТ — химиотерапия, ЭхоКГ — эхокардиография, иКДО — индексированный конечный диастолический объём, иКСО — индексированный конечный систолический объём,  $E/A$  — отношение скоростей пиков раннего и позднего наполнения левого желудочка,  $E/e'$  — отношение скорости трансмитрального раннедиастолического кровотока и раннедиастолического пика движения латеральной части митрального фиброзного кольца,  $e'$  — скорость раннедиастолического пика движения латеральной части митрального фиброзного кольца.

**Fig. 1.** Study scheme.

*Note.* PMЖ — breast cancer, GLS — global longitudinal strain, ЛЖ — left ventricle, KT+ — subgroup with cardiotoxicity, KT- — subgroup without cardiotoxicity,  $p$  — level of significance,  $n$  — number, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction, ХТ — chemotherapy, ЭхоКГ — echocardiography, иКДО — indexed end-diastolic volume, иКСО — indexed end-systolic volume,  $E/A$  — the ratio of the speeds of the peaks of early and late filling of the left ventricle,  $E/e'$  — the ratio of the speed of the transmitral early diastolic blood flow and the early diastolic peak of the movement of the lateral part of the mitral fibrous ring,  $e'$  — the speed of the early diastolic peak of the movement of the lateral part of the mitral fibrous ring.

«Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 06.07.2018.

В исследование включали всех пациенток с впервые установленным диагнозом РМЖ в возрасте старше 18 лет, которые получали ХТ антрациклинами и предварительно дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, а также пациенток из группы среднего

и низкого риска развития КТ. Стратификацию сердечно-сосудистого риска предстоящей терапии антрациклинами проводили на основании базовой оценки сердечно-сосудистого риска — HFA-ICOS (Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Cardio-Oncology Study Group — International Cardio-Oncology Society [https]); Ассоциация сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Международным кардиоонкологическим обществом) [10].

*Критерии для включения* пациентов в исследование в зависимости от характеристики злокачественного новообразования молочной железы:

- первичный верифицированный резектабельный РМЖ I–III стадии;
- молекулярно-биологические подтипы опухоли — люминальный А;
- люминальный В, HER2-отрицательный;
- тройной негативный рак.

В соответствии со стандартами лечения пациентов с РМЖ антрациклины назначают только в виде комбинированной терапии, комбинация с циклофосфамидом (схема АС) была выбрана нами для ограничения действия других кардиотоксических химиотерапевтических агентов. В настоящем исследовании оценивали КТ у пациенток, получавших антрациклин и циклофосфамид по схеме 4 и 6 курсов (АСх4 и АСх6): антрациклин в дозе 60 и циклофосфамид в дозе 600 мг/м<sup>2</sup>. Часть пациенток после окончания ХТ по схеме АСх4 получали вторую часть адьювантной программы ХТ, включая таксаны. После окончания ХТ пациенткам проводили лучевую терапию на зону первичного опухолевого узла и регионарного метастазирования, суммарная доза облучения составила 50 Гр.

*Критерии невключения* применяли на этапе набора пациенток в исследование:

- структурные заболевания сердца (сердечная недостаточность или кардиомиопатии);
- тяжёлая болезнь клапанов сердца;
- инфаркт миокарда или предшествующая коронарная реваскуляризация — чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование, стабильная стенокардия);
- артериальная гипертензия 3-й степени;
- инфаркт головного мозга в анамнезе;
- сахарный диабет 1 и 2 типа;
- хроническая болезнь почек;
- отказ пациента дать информированное добровольное согласие на участие в исследовании;
- распространённая форма РМЖ;
- HER2-позитивный подтип опухоли;
- предыдущее лечение злокачественных новообразований с применением кардиотоксичных препаратов;
- неоадьювантная ХТ;
- предыдущее лечение злокачественных новообразований молочной железы с применением лучевой терапии;

- лучевая терапия опухолей средостения в анамнезе;
- ХТ, не принадлежащая к семейству антрациклинов.

#### *Критерии исключения:*

В течение периода исследования 10 пациенток были исключены из работы (7 женщин отказались от исследования, у 3 не удалось измерить GLS из-за плохого акустического окна). Пациентки с сопутствующей артериальной гипертензией 1–2-й степени получали терапию препаратами группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и  $\beta$ -блокаторы.

### Продолжительность исследования

Исследование проводили с октября 2020 по ноябрь 2023 года.

### Условия проведения

В исследовании участвовали 100 пациенток (лица женского пола, средний возраст  $52,5 \pm 9,4$  года), проходивших обследование и лечение на базе Гродненской университетской клиники (Гродно, Беларусь).

### Описание медицинского вмешательства

Пациентки до начала ХТ проходили анкетирование согласно HFA-ICOS для стратификации в группы сердечно-сосудистого риска (низкий, средний). До и через 12 мес. после окончания ХТ доксорубицином всем пациенткам выполняли трансторакальную ЭхоКГ с оценкой динамики GLS левого желудочка методом 2D-speckle-tracking.

### Основной исход исследования

Выявление ранней КТ (через 12 мес. после окончания ХТ доксорубицином).

### Методы регистрации исходов

Всем пациенткам были выполнены общеклинические исследования, электрокардиография, ЭхоКГ, 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, лабораторная диагностика сердечных биомаркёров.

Трансторакальную ЭхоКГ миокарда выполняли на аппарате GE Vivid E95 (Норвегия) до начала и через 12 мес. после окончания ХТ доксорубицином. Всем пациенткам выполнены измерения в 2D- и в М-режиме. Для оценки систолической функции ЛЖ использовали модифицированный алгоритм Симпсона, биплановую методику. Параметры систолической функции ЛЖ включали индексированный конечный систолический объём (иКСО), индексированный конечный диастолический объём (иКДО), ударный объём (УО), ФВ ЛЖ. Также оценивали массу миокарда (ММ) ЛЖ, индекс ММ ЛЖ (иММЛЖ), относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ, индекс объёма левого предсердия (иОЛП).

Регистрацию показателей трансмитрального кровотока осуществляли в режиме импульсноволновой доплерографии; расчёт показателей движения митрального

фиброзного кольца, характеризующих диастолическую функцию, выполняли в режиме импульсноволновой тканевой доплерографии.

Исследовали следующие параметры диастолической функции:

- E/A — отношение скоростей пиков раннего и позднего наполнения ЛЖ;
- e' — пиковая скорость раннедиастолического движения латеральной части митрального фиброзного кольца;
- E/e' — отношение скорости трансмитрального раннедиастолического кровотока и пиковой скорости раннедиастолического движения латеральной части митрального фиброзного кольца.

Для расчёта показателя GLS использовали двумерный стрейн, который основан на анализе серошкального В-модального изображения (2D-speckle-tracking echocardiography).

Наличие кардиотоксического эффекта оценивали на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов 2021 года [4] по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности, а также опубликованного консолидированного экспертного мнения специалистов Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации, посвящённого диагностике антрациклиновой кардиотоксичности 2022 года, в котором определены критерии кардиотоксического действия, принятые как снижение ФВ ЛЖ  $>10\%$  от исходного значения и менее нижней границы нормы ( $<50\%$ ), снижение GLS  $>15\%$  относительно исходных значений. Кроме того, решения принимали на основании рекомендаций Европейского общества онкологов (снижение ФВ ЛЖ  $>10\%$  от исходного значения и менее нижней границы нормы —  $<50\%$ , снижение GLS  $>12\%$  относительно исходных значений) [6].

### Анализ в подгруппах

В соответствии со значением относительного снижения GLS  $>12\%$  пациентки были разделены на 2 подгруппы с наличием КТ (КТ+) и без неё (КТ-). Женщины с относительным снижением ФВ ЛЖ  $>10\%$  и абсолютным значением этого показателя  $<50\%$  через 12 мес. после окончания ХТ не выявлены.

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике Гродненской университетской клиники (протокол № 26 от 09.10.2020).

### Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 27.0.1 IF026 (IBM, США). Полученные данные интерпретировали как достоверные, различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного

прогноза, равной или больше 95% ( $p < 0,05$ ) [11]. Параметры факторного анализа: метод выделения факторов — метод главных компонент; метод вращения — варимакс с нормализацией Кайзера; критерий КМО (мера адекватности выборки Кайзера–Майера–Олкина) — 0,500; точка отсечения значений — 0,399. Для выявления статистически значимых различий между исследуемыми показателями миокарда ЛЖ с кардиотоксическим эффектом (до/через 12 мес. после окончания ХТ) использовали  $T$ -критерий Вилкоксона. Сравнение численных значений показателей в КТ+ и КТ- независимых группах осуществляли с использованием непараметрического  $U$ -критерия Манна–Уитни. Представленная в таблицах описательная статистика отражает значения медиан, а также 1-го (Q1) и 3-го (Q3) квартиля.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

В исследовании участвовали 100 пациенток (лица женского пола, средний возраст  $52,5 \pm 9,4$  года), характеристика которых представлена в табл. 1.

### Основные результаты исследования

Через 12 мес. после окончания ХТ в подгруппе КТ+ наблюдали статистически значимое снижение медианы абсолютных значений показателя GLS, % по сравнению с периодом до начала ХТ (рис. 2).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток, включённых в исследование

Показатель	$n$	%
Число пациенток	100	—
Лица старше 65 лет (фактор риска)	11	11
Курение	15	15
Ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> )	35	35
Артериальная гипертензия (1–2-й степени):		
• диагностировано наличие	33	33
• диагностировано отсутствие	67	67
Пациентки из группы среднего риска развития кардиотоксичности	35	35
Пациентки из группы низкого риска развития кардиотоксичности	65	65
Пограничный уровень ФВ ЛЖ=50–54%	1	1
Суммарная доза доксорубина (число курсов химиотерапии):		
• 240 мг/м <sup>2</sup> (4 курса)	82	82
• 360 мг/м <sup>2</sup> (6 курсов)	18	18

Примечание.  $n$  — число, ИМТ — индекс массы тела, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Note.  $n$  — number, ИМТ — body mass index, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction.

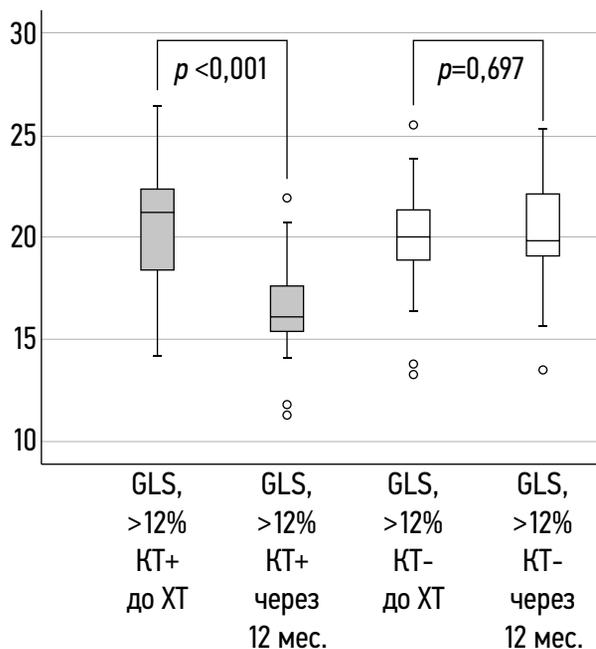


Рис. 2. Динамика GLS (%) у пациенток в подгруппах КТ+ и КТ-. Примечание. GLS — глобальная продольная деформация миокарда, КТ+ — подгруппа с кардиотоксичностью, КТ- — подгруппа без кардиотоксичности,  $p$  — уровень значимости, ХТ — химиотерапия. Fig. 2. Dynamics of GLS, % in patients in the КТ+ and КТ- subgroups. Note. GLS — global longitudinal strain, КТ+ — subgroup with cardiotoxicity, КТ- — subgroup without cardiotoxicity,  $p$  — level of significance, ХТ — chemotherapy.

С помощью построения ROC-кривых установлены точки отсечения уровня GLS в абсолютных значениях через 12 мес. после окончания ХТ (рис. 3). Критерий: значение переменной состояния — 0 (отсутствие КТ). Площадь

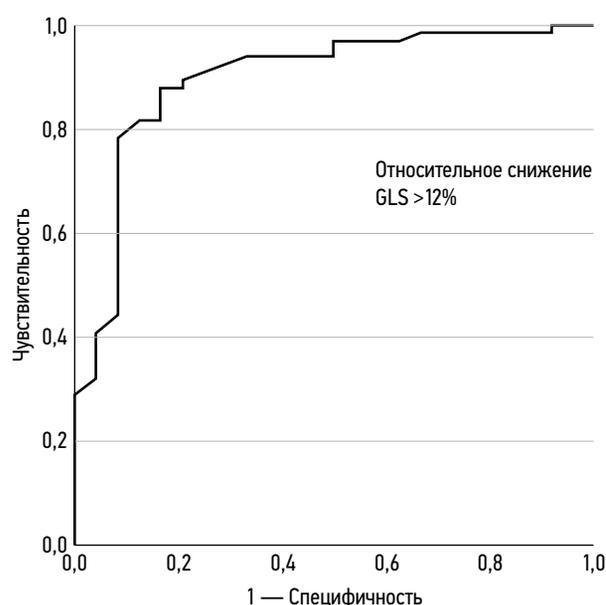
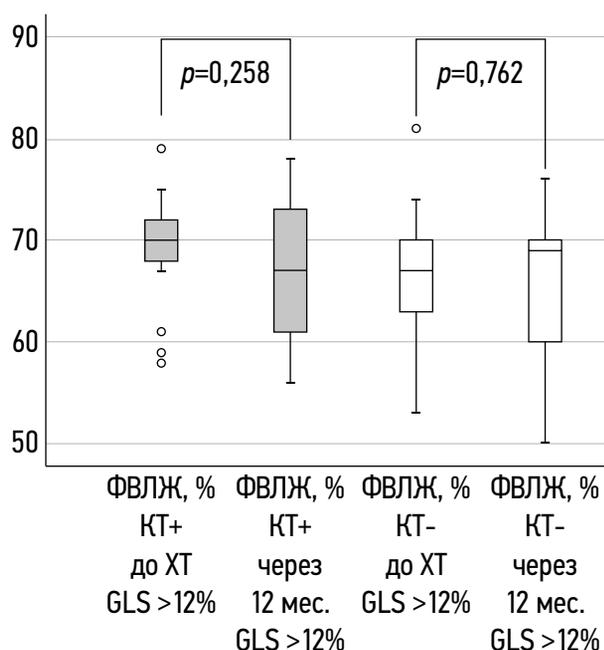


Рис. 3. Результаты построения ROC-кривых. Абсолютные значения GLS (%) через 12 мес. после окончания химиотерапии. Примечание. GLS — глобальная продольная деформация миокарда. Fig. 3. Results of constructing ROC curves. Absolute GLS values (%), 12 months after the end of chemotherapy. Note. GLS — global longitudinal strain.



**Рис. 4.** Динамика фракции выброса левого желудочка у пациенток в подгруппах КТ+ и КТ-.

*Примечание.* GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация миокарда), КТ+ — подгруппа с кардиотоксичностью, КТ- — подгруппа без кардиотоксичности,  $p$  — уровень значимости, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХТ — химиотерапия.

**Fig. 4.** Dynamics of left ventricular ejection fraction of in patients in the КТ+ and КТ- subgroups.

*Note.* GLS — global longitudinal strain, КТ+ — subgroup with cardiotoxicity, КТ- — subgroup without cardiotoxicity,  $p$  — level of significance, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction, ХТ — chemotherapy.

под кривой составила 0,897, чувствительность — 87,9%, специфичность — 83,7%, точка отсечения — 18,0% (абсолютные значения GLS через 12 мес. после ХТ).

Измерение показателя ФВ ЛЖ позволило выявить не статистически значимые отличия между подгруппами (рис. 4).

В подгруппе КТ- отмечена тенденция к увеличению медианы ФВ ЛЖ через 12 мес. после ХТ. Напротив, в подгруппах КТ+ вектор изменений направлен в сторону снижения ФВ ЛЖ. Этот показатель принято считать маркером поздней КТ. Ввиду этого полученные нами значения ФВ ЛЖ через 12 мес. после окончания ХТ неоднородны и имеют широкий интерквартильный размах.

Дальнейший анализ динамики показателей систолической и диастолической функции миокарда показал наличие тенденций и статистически значимых отличий до/через 12 мес. после окончания ХТ (табл. 2).

На основании данных факторного анализа установлено, что на момент до начала ХТ показатели ЭхоКГ формировали 4 компонента (фактора), характеризующих функциональное состояние миокарда (табл. 3).

На этапе до начала ХТ не наблюдали однозначного разделения между показателями диастолической и систолической функции миокарда, многие показатели

входили в состав нескольких компонентов (факторов). Через 12 мес. терапии группировка компонентов изменилась (табл. 4).

В отдельный компонент (фактор) были выделены GLS и ФВ ЛЖ, рассматриваемые в качестве основных маркеров КТ на основании данных клинических рекомендаций [4–7]. Оба показателя имеют высокую однонаправленную факторную нагрузку. Ещё один компонент (фактор) сформирован из  $E/A$ ,  $E/e'$  и  $e'$  (диастолическая функция). Ожидается, что факторная нагрузка  $E/A$  и  $e'$  имеет разный вектор с  $E/e'$ , однако её абсолютное значение в случае  $E/A$  является низким, что свидетельствует о неоднозначной принадлежности этого показателя к фактору (порог отсечения — 0,399, абсолютное значение через 12 мес. после окончания ХТ — 0,406). Важно отметить, что в отдельный фактор с высокими абсолютными значениями факторной нагрузки выделены иКДО и иКСО, оцениваемые при проведении стандартной ультразвуковой диагностики.

Выявлен ряд статистически значимых различий между абсолютными значениями показателей ЭхоКГ в подгруппах КТ+ и КТ- через 12 мес. после окончания ХТ у наблюдаемых пациенток (табл. 5).

Мы наблюдали однонаправленный вектор изменений (рост) значений  $E/A$  в исследуемых подгруппах (рис. 5). Разброс значений до начала ХТ был больше по сравнению с таковым через 12 мес. Зарегистрирована статистически значимая разница между подгруппами КТ+ и КТ- ( $p=0,031$ ).

В отношении показателей иКДО и иКСО отмечен разнонаправленный вектор изменений значений в подгруппах через 12 мес. после ХТ (КТ+ и КТ-). На фоне снижения их уровня в подгруппе КТ+ (иКДО,  $p=0,063$ ; иКСО,  $p=0,063$ ) в подгруппе КТ- наблюдали статистически незначимый рост (иКДО,  $p=0,718$ ; иКСО,  $p=0,063$ ; рис. 6, 7). Разница между абсолютными значениями в подгруппах достигала 10%.

С помощью построения ROC-кривых (рис. 8) были установлены критерии специфичности и чувствительности, а также точки отсечения для показателей  $E/A$ , иКДО и иКСО. Критерий: значение переменной состояния — 0 (отсутствие КТ). В итоге значение площади под кривой (AUC) для иКДО составило 0,647, точка отсечения — 57,7, чувствительность — 62,1%, специфичность 66,7%. AUC (иКСО) равна 0,649, точка отсечения — 18,8, чувствительность — 60,6%, специфичность — 62,5%. AUC ( $E/A$ ) составила 0,649, точка отсечения — 1,18, чувствительность — 68,2%, специфичность — 66,7%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

В рамках настоящего исследования нами получены данные, соответствующие установленным тенденциям в использовании оценки GLS для выявления ранней КТ до этапа значительных функциональных изменений миокарда. Через 12 мес. после окончания ХТ медианы

**Таблица 2.** Динамика показателей систолической и диастолической функции миокарда у исследуемых пациенток  
**Table 2.** Dynamics of indicators of systolic and diastolic myocardial function

Показатель ЭхоКГ	Критерий КТ — снижение относительного уровня GLS в % (>12), n=90							
	КТ+ (n=24)		%	p	КТ- (n=66)		%	p
	До ХТ	Через 12 мес.			До ХТ	Через 12 мес.		
иОЛП, мл/м <sup>2</sup>	51 (45; 60)	51 (43; 56)	0,0	0,668	49 (41; 55)	49 (42; 55)	0,0	0,474
ММЛЖ, г	151 (126; 161)	152 (138; 168)	↑1,0	0,104	142 (130; 160)	147 (133; 172)	↑3,4	<0,001
иММЛЖ г/м <sup>2</sup>	79 (70; 90)	80 (72; 87)	↑1,9	0,394	80 (70; 90)	82 (75; 93)	↑2,4	0,022
ОТС ЛЖ	0,45 (0,43; 0,47)	0,43 (0,41; 0,49)	↓3,3	0,932	0,44 (0,40; 0,45)	0,43 (0,41; 0,46)	↓1,9	0,618
УО, мл	76 (63; 83)	60 (55; 69)	↓20,5	0,019	74 (62; 78)	68 (57; 74)	↓8,2	0,076
иКДО мл/м <sup>2</sup>	59 (51; 65)	54 (49; 61)	↓7,5	0,063	60 (54; 67)	61 (53; 66)	↑1,3	0,718
иКСО, мл/м <sup>2</sup>	19 (16; 22)	17 (15; 20)	↓6,3	0,144	19 (18; 24)	20 (17; 23)	↑4,7	0,524
Е/А	1,03 (0,82; 1,17)	1,13 (1,10; 1,27)	↑8,8	<0,001	1,09 (0,86; 1,25)	1,29 (1,15; 1,45)	↑15,6	<0,001
Е/е'	7,7 (6,3; 8,7)	7,5 (6,3; 9,1)	↓2,3	0,407	7,1 (6,2; 7,9)	7,3 (6,3; 9,4)	↑3,1	0,040
е', м/с	11,5 (9,5; 12,5)	9,8 (7,1; 11,7)	↓14,9	0,022	11,7 (9,8; 13,9)	10,4 (8,3; 12,7)	↓11,5	0,012

*Примечание.* ЭхоКГ — эхокардиография, КТ+ — подгруппа с кардиотоксичностью, КТ- — подгруппа без кардиотоксичности, ХТ — химиотерапия, p — уровень значимости, GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация миокарда), иОЛП — индекс объема левого предсердия, ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка, иММЛЖ — индекс ММ ЛЖ, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, УО — ударный объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, иКДО — индексированный конечный диастолический объем, иКСО — индексированный конечный систолический объем, Е/А — отношение скоростей пиков раннего и позднего наполнения левого желудочка, Е/е' — отношение скорости трансмитрального раннедиастолического кровотока и раннедиастолического пика движения латеральной части митрального фиброзного кольца, е' — скорость раннедиастолического пика движения латеральной части митрального фиброзного кольца.  
*Note.* ЭхоКГ — echocardiography, КТ+ — subgroup with cardiotoxicity, КТ- — subgroup without cardiotoxicity, ХТ — chemotherapy, p — level of significance, GLS — global longitudinal strain, иОЛП — left atrial volume index, ММ ЛЖ — left ventricular myocardial mass, иММЛЖ — left ventricular myocardial mass index, ОТС ЛЖ — relative wall thickness of the left ventricle, УО — stroke volume, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction, иКДО — indexed end-diastolic volume, иКСО — indexed end-systolic volume, Е/А — the ratio of the speeds of the peaks of early and late filling of the left ventricle, Е/е' — the ratio of the speed of the transmitral early diastolic blood flow and the early diastolic peak of the movement of the lateral part of the mitral fibrous ring, е' — the speed of the early diastolic peak of the movement of the lateral part of the mitral fibrous ring.

GLS в абсолютных значениях (до/через) для подгруппы КТ+ при пороговом уровне >12% составили 21,1%/16,6% соответственно. В подгруппе КТ- GLS не опускался ниже 20%. Точка отсечения абсолютных значений составила 18%. При невозможности измерения GLS в динамике (до/через 12 мес.) оптимальным являлось использование абсолютного значения 18% и менее. Показатели Е/А, иКДО, иКСО, согласно результатам нашего исследования, могут рассматриваться как потенциальные маркеры КТ через 12 мес. после окончания ХТ доксорубицином.

## Обсуждение основного результата исследования

Имеющиеся данные литературы позволяют сделать вывод о том, что современные подходы к диагностике и лечению РМЖ в обозримом будущем позволят приблизиться к показателям пятилетней выживаемости в 95% и выше [12]. Кроме того, исследования показывают, что по мере увеличения продолжительности жизни пациентов растёт и доля случаев их смерти не от основного заболевания, а от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. В большинстве случаев это связано с кардиотоксическим эффектом химиопрепаратов [3]. В качестве перспективных направлений поиска решения

существующей проблемы выделяют разработку и внедрение в клиническую практику новых методов диагностики КТ на ранних этапах, через 3–6 или 12 мес. после начала ХТ. Изменения функции миокарда в этот период как правило являются обратимыми, и развивающаяся дисфункция может быть успешно компенсирована с помощью современных кардиопротекторов [13, 14].

Согласно рекомендациям [4, 6, 7] и большому количеству накопленных данных литературы, снижение GLS (%) в абсолютных величинах на любом этапе после окончания ХТ или относительное снижение при оценке до/после ХТ до/через 3–12 мес. после окончания ХТ связано с развитием нарушений функции миокарда. При оценке ранней КТ рекомендуют опираться на относительное снижение GLS >12% или >15%.

Тем не менее ряд авторов приводят доводы в пользу использования иных пороговых значений. Так, по сведениям Н. Bews et al. [15], о начале развития нарушений систолической функции миокарда свидетельствует относительное снижение GLS >10–15% через 3 мес. после ХТ. Это служит предиктором более серьёзных последствий через 12 мес. после ХТ. Также авторы отмечают, что в тех случаях, когда показатель GLS не был оценён до начала ХТ, допускается использовать его абсолютные значения — 16% и менее на любом этапе через 3 мес. после окончания ХТ.

**Таблица 3.** Результаты факторного анализа состояния функции миокарда с использованием показателей эхокардиографии до начала химиотерапии доxorубицином. Значение КМО=0,539. Порог отсеечения факторной нагрузки более / менее 0,399

**Table 3.** Results of factor analysis of the state of myocardial function using echocardiography indicators before the start of chemotherapy with doxorubicin. KMO value=0,539. The cutoff threshold for factor loadings is more / less than 0,399

Показатель ЭхоКГ	Компонент (фактор)			
	1	2	3	4
иОЛП, мл/м <sup>2</sup>	0,584	–	–	–
ФВЛЖ, %	–	–	–	-0,933
GLS, %	–	–	0,750	–
ММЛЖ, г	0,641	0,635	–	–
иММЛЖ г/м <sup>2</sup>	0,544	0,685	–	–
ОТС ЛЖ	–	0,817	–	–
УО, мл	0,903	–	–	–
иКДО мл/м <sup>2</sup>	0,876	–	–	–
иКСО, мл/м <sup>2</sup>	0,424	–	–	0,778
Е/А	–	-0,627	0,409	–
Е/е'	–	–	-0,605	–
е', м/с	–	–	0,765	–

*Примечание.* КМО — мера адекватности выборки Кайзера–Майера–Олкина, ЭхоКГ — эхокардиография, иОЛП — индекс объёма левого предсердия, GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация миокарда), ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка, иММЛЖ — индекс ММ ЛЖ, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, УО — ударный объём, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, иКДО — индексированный конечный диастолический объём, иКСО — индексированный конечный систолический объём, Е/А — отношение скоростей пиков раннего и позднего наполнения левого желудочка, Е/е' — отношение скорости трансмитрального раннедиастолического кровотока и раннедиастолического пика движения латеральной части митрального фиброзного кольца, е' — скорость раннедиастолического пика движения латеральной части митрального фиброзного кольца.

*Note.* КМО — Kaiser–Meyer–Olkin measure of sampling adequacy, ЭхоКГ — echocardiography, иОЛП — left atrial volume index, GLS — global longitudinal strain, ММ ЛЖ — left ventricular myocardial mass, иММЛЖ — left ventricular myocardial mass index, ОТС ЛЖ — relative wall thickness of the left ventricle, УО — stroke volume, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction, иКДО — indexed end-diastolic volume, иКСО — indexed end-systolic volume, Е/А — the ratio of the speeds of the peaks of early and late filling of the left ventricle, Е/е' — the ratio of the speed of the transmittal early diastolic blood flow and the early diastolic peak of the movement of the lateral part of the mitral fibrous ring, е' — the speed of the early diastolic peak of the movement of the lateral part of the mitral fibrous ring.

В.Д. Лёвина и соавт. [16] оценивали развитие КТ у пациентов с РМЖ, получавших терапию антрациклинами с использованием пороговых значений относительного снижения GLS >11–15%. Максимальные показатели чувствительности в % по данным построения ROC-кривых зарегистрированы при использовании порога GLS >11–12%,

**Таблица 4.** Результаты факторного анализа состояния функции миокарда с использованием показателей эхокардиографии через 12 мес. после окончания ХТ доxorубицином у женщин с раком молочной железы. Значение КМО=0,625. Порог отсеечения факторной нагрузки более / менее 0,399

**Table 4.** Results of factor analysis of the state of myocardial function using echocardiography indicators 12 months after the end of doxorubicin chemotherapy. KMO value=0,625. The cutoff threshold for factor loadings is more / less than 0,399

Показатель ЭхоКГ	Компонент (фактор)			
	1	2	3	4
иОЛП, мл/м <sup>2</sup>	0,574	–	–	–
ФВЛЖ, %	–	–	–	0,711
GLS, %	–	–	–	0,727
ММЛЖ, г	0,900	–	–	–
иММЛЖ г/м <sup>2</sup>	0,848	–	–	–
ОТС ЛЖ	–	-0,770	–	–
УО, мл	0,682	–	–	–
иКДО мл/м <sup>2</sup>	–	0,912	–	–
иКСО, мл/м <sup>2</sup>	–	0,856	–	–
Е/А	–	–	0,406	–
Е/е'	–	–	-0,891	–
е', м/с	–	–	0,882	–

*Примечание.* КМО — мера адекватности выборки Кайзера–Майера–Олкина, ЭхоКГ — эхокардиография, иОЛП — индекс объёма левого предсердия, GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация миокарда), ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка, иММЛЖ — индекс ММ ЛЖ, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, УО — ударный объём, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, иКДО — индексированный конечный диастолический объём, иКСО — индексированный конечный систолический объём, Е/А — отношение скоростей пиков раннего и позднего наполнения левого желудочка, Е/е' — отношение скорости трансмитрального раннедиастолического кровотока и раннедиастолического пика движения латеральной части митрального фиброзного кольца, е' — скорость раннедиастолического пика движения латеральной части митрального фиброзного кольца.

*Note.* КМО — Kaiser–Meyer–Olkin measure of sampling adequacy, ЭхоКГ — echocardiography, иОЛП — left atrial volume index, GLS — global longitudinal strain, ММ ЛЖ — left ventricular myocardial mass, иММЛЖ — left ventricular myocardial mass index, ОТС ЛЖ — relative wall thickness of the left ventricle, УО — stroke volume, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction, иКДО — indexed end-diastolic volume, иКСО — indexed end-systolic volume, Е/А — the ratio of the speeds of the peaks of early and late filling of the left ventricle, Е/е' — the ratio of the speed of the transmittal early diastolic blood flow and the early diastolic peak of the movement of the lateral part of the mitral fibrous ring, е' — the speed of the early diastolic peak of the movement of the lateral part of the mitral fibrous ring.

в то время как специфичность в % была выше при использовании порога GLS >15%. Снижение GLS в абсолютных величинах по медиане составило 18,9%.

Г. Muckiene и соавт. [17] сообщили о том, что оптимальное соотношение чувствительности и специфичности на основании данных ROC-кривых достигается

**Таблица 5.** Результаты статистического анализа различий между эхокардиографическими показателями у пациенток с раком молочной железы в подгруппе КТ+ и КТ- через 12 мес. после окончания химиотерапии

**Table 5.** Results of statistical analysis of differences between echocardiography indicators in patients with breast cancer in the КТ+ and КТ- subgroups 12 months after the end of chemotherapy

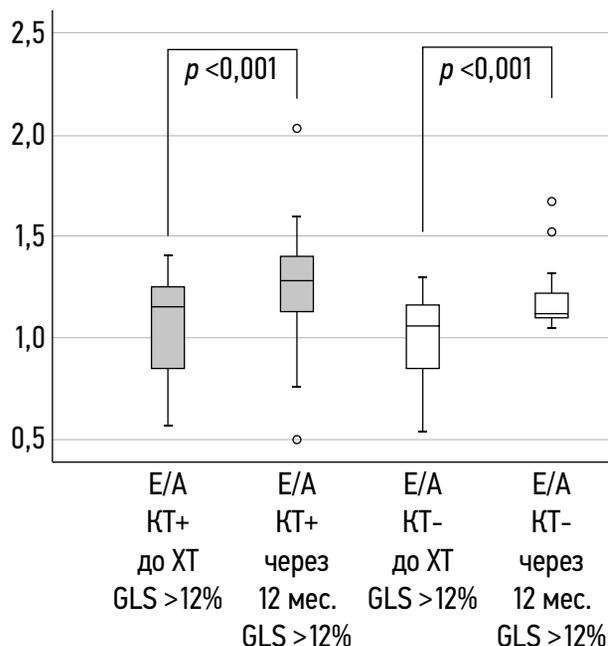
Показатель ЭхоКГ, 12 мес. после окончания ХТ	Критерий КТ — снижение относительного уровня GLS (GLS >12%), n=90 КТ+ (n=24), КТ- (n=66)		
	КТ+ Me (Q1; Q3)	КТ- Me (Q1; Q3)	p
иОЛП, мл/м <sup>2</sup>	51 (43; 56)	49 (42; 55)	0,541
ММЛЖ, г	152 (138; 168)	147 (133; 172)	0,629
иММЛЖ г/м <sup>2</sup>	80 (72; 87)	82 (75; 93)	0,409
ОТС ЛЖ	0,43 (0,41; 0,49)	0,43 (0,41; 0,46)	0,729
УО, мл	60 (55; 69)	68 (57; 74)	0,092
иКДО мл/м <sup>2</sup>	54 (49; 61)	61 (53; 65)	0,034
иКСО, мл/м <sup>2</sup>	17 (15; 20)	20 (17; 23)	0,031
E/A	1,13 (1,10; 1,27)	1,29 (1,15; 1,45)	0,031
E/e'	7,5 (6,9; 9,1)	7,3 (6,3; 9,4)	0,695
e', м/с	9,8 (7,1; 11,7)	10,4 (8,3; 12,7)	0,205

*Примечание.* ЭхоКГ — эхокардиография, КТ+ — подгруппа с кардиотоксичностью, КТ- — подгруппа без кардиотоксичности, ХТ — химиотерапия, p — уровень значимости, Me — медиана, иОЛП — индекс объёма левого предсердия, GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация миокарда), ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, иММЛЖ — индекс ММЛЖ, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, УО — ударный объём, иКДО — индексированный конечный диастолический объём, иКСО — индексированный конечный систолический объём, E/A — отношение скоростей пиков раннего и позднего наполнения левого желудочка, E/e' — отношение скорости трансмитрального раннедиастолического кровотока и раннедиастолического пика движения латеральной части митрального фиброзного кольца, e' — скорость раннедиастолического пика движения латеральной части митрального фиброзного кольца.

*Note.* ЭхоКГ — echocardiography, КТ+ — subgroup with cardiotoxicity, КТ- — subgroup without cardiotoxicity, p — level of significance, Me — median, иОЛП — left atrial volume index, GLS — global longitudinal strain, ММЛЖ — left ventricular myocardial mass, иММЛЖ — left ventricular myocardial mass index, ОТС ЛЖ — relative wall thickness of the left ventricle, УО — stroke volume, иКДО — indexed end-diastolic volume, иКСО — indexed end-systolic volume, E/A — the ratio of the speeds of the peaks of early and late filling of the left ventricle, E/e' — the ratio of the speed of the transmitral early diastolic blood flow and the early diastolic peak of the movement of the lateral part of the mitral fibrous ring, e' — the speed of the early diastolic peak of the movement of the lateral part of the mitral fibrous ring.

при использовании относительного снижения GLS >18%. При этом в абсолютных значениях GLS составил 16,5% на этапе после окончания ХТ (доксорубин, 4 курса) и далее изменялся статистически не значимо.

Группа J. Kar и соавт. [18] использовали только снижение показателя GLS в абсолютных величинах,



**Рис. 5.** Динамика E/A у пациентов в подгруппах КТ+ и КТ-.

*Примечание.* КТ+ — подгруппа с кардиотоксичностью, КТ- — подгруппа без кардиотоксичности, ХТ — химиотерапия, p — уровень значимости, GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация миокарда), E/A — отношение скоростей пиков раннего и позднего наполнения левого желудочка.

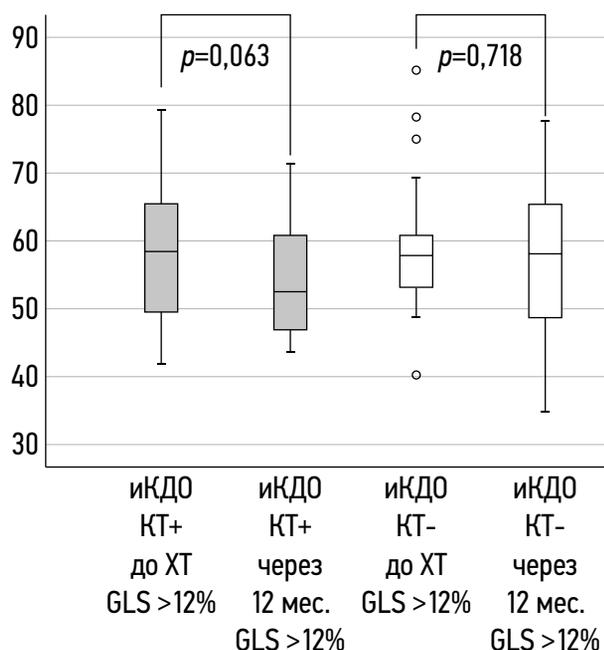
**Fig. 5.** Dynamics of E/A in patients in the КТ+ and КТ- subgroups. *Note.* КТ+ — subgroup with cardiotoxicity, КТ- — subgroup without cardiotoxicity, ХТ — chemotherapy, p — level of significance, GLS — global longitudinal strain, E/A — the ratio of the speeds of the peaks of early and late filling of the left ventricle.

что они объясняли возможностью предсказать КТ, используя данные только одного ЭхоКГ-исследования, проведённого через 3 мес. после начала ХТ и далее — до 12 мес. и позже после её окончания. По мнению авторов, абсолютное снижение GLS до 16% является независимым маркёром КТ.

В ряде современных работ, посвящённых лечению лимфом и иных злокачественных новообразований у детей с использованием антрациклинов, рекомендуется использование относительного снижения GLS >15% [19, 20]. M.S. Alpmann и соавт. [21] подчёркивают, что снижение GLS в абсолютных значениях >17% следует рассматривать как значительное ухудшение функции миокарда на любом временном отрезке с момента начала ХТ с использованием антрациклинов.

Относительное снижение GLS является эффективным инструментом, позволяющим определять доксорубин-опосредованную КТ на ранних этапах, а ЭхоКГ относится к широко распространённым и доступным методам, используемым в рутинной клинической практике.

В большинстве проанализированных нами работ авторы отметили относительное снижение GLS ещё до окончания ХТ с сохранением этого уровня вплоть до 12 мес. после окончания ХТ и позже, что позволяет выявить ранние признаки КТ, но не оценить динамику патологического



**Рис. 6.** Динамика иКДО у пациенток в подгруппах КТ+ и КТ-.

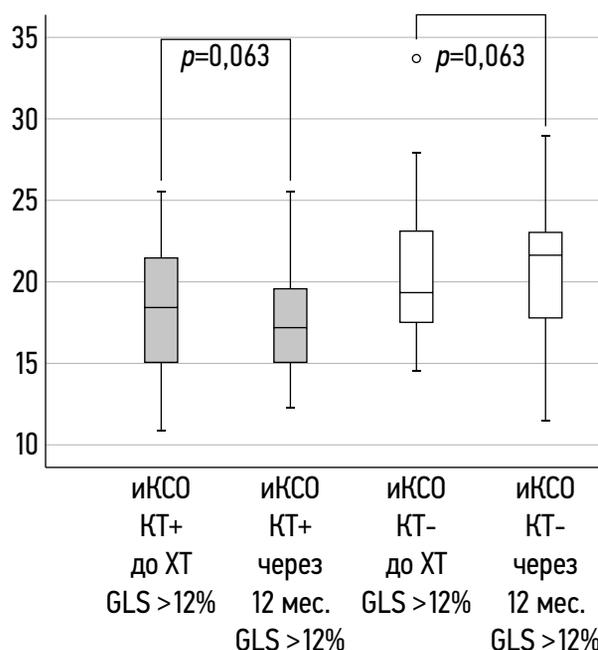
*Примечание.* КТ+ — подгруппа с кардиотоксичностью, КТ- — подгруппа без кардиотоксичности, ХТ — химиотерапия,  $p$  — уровень значимости, GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация миокарда), иКДО — индексированный конечный диастолический объём.

**Fig. 6.** Dynamics of иКДО in patients in the КТ+ and КТ- subgroups.

*Note.* КТ+ — subgroup with cardiotoxicity, КТ- — subgroup without cardiotoxicity, ХТ — chemotherapy,  $p$  — level of significance, GLS — global longitudinal strain, иКДО — indexed end-diastolic volume.

процесса, в том числе на фоне назначения кардиопротекторов. X. Zhou и соавт. [22] также отмечают, что на этапе до начала ХТ антрациклинами GLS оценивают не у всех пациентов, а в некоторых случаях она не может быть проведена (плохое акустическое окно). В связи с этим авторы предлагают дополнять оценку GLS данными о динамике и/или абсолютных значениях иных ЭхоКГ-показателей систолической и диастолической функции миокарда.

Диастолическая дисфункция имеет важное значение в диагностике сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса [23]. При её оценке используют параметры импульсно-волновой и тканевой доплерографии. Наиболее часто исследуют E/A, E/e' и e'. Эти показатели не входят в перечень маркёров КТ, однако многие исследователи отмечают их значимость (динамику до/после ХТ) при оценке ранней КТ [9, 24]. Так, в работе J.N. Upshaw и соавт. [25] отмечено статистически значимое снижение E/A и e', увеличение E/e' (значения не выходили за пределы пороговых) у пациентов с КТ сразу после окончания ХТ и через 3 года после неё. На основании результатов исследования авторы сделали выводы, что снижение соотношения E/A и e' и увеличение E/e' возникают на ранней стадии при воздействии доксорубицина и сохраняются на протяжении длительного времени. Аномальная или ухудшающаяся диастолическая функция с течением



**Рис. 7.** Динамика иКСО у пациенток в подгруппах КТ+ и КТ-.

*Примечание.* КТ+ — подгруппа с кардиотоксичностью, КТ- — подгруппа без кардиотоксичности, ХТ — химиотерапия,  $p$  — уровень значимости, GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация миокарда), иКСО — индексированный конечный диастолический объём.

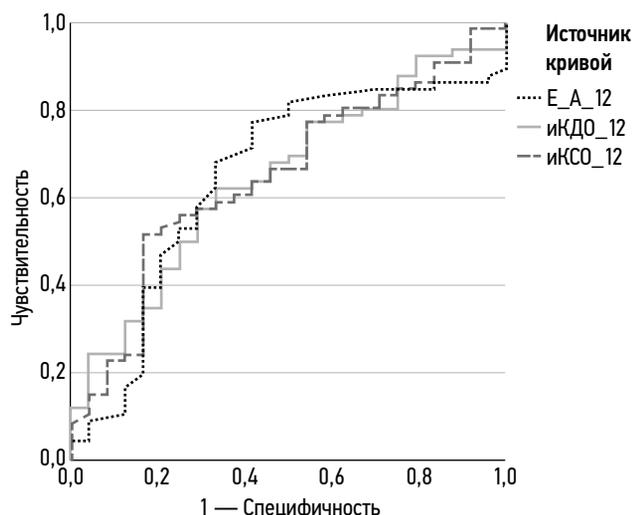
**Fig. 7.** Dynamics of иКСО in patients in the КТ+ and КТ- subgroups.

*Note.* КТ+ — subgroup with cardiotoxicity, КТ- — subgroup without cardiotoxicity, ХТ — chemotherapy,  $p$  — level of significance, GLS — global longitudinal strain, иКСО — indexed end-diastolic volume.

времени умеренно связана с систолической дисфункцией, определяемой снижением ФВ ЛЖ и GLS. Исходная диастолическая дисфункция не ассоциирована с последующей систолической дисфункцией. В работе M. Nabati и соавт. [26] также сообщалось о снижении E/A и e' после завершения ХТ и через несколько лет с момента окончания ХТ.

При анализе E/A необходимо учитывать ту важную особенность, что на начальных этапах развития диастолической дисфункции за счёт нарушения расслабления ЛЖ отмечается снижение максимальной скорости пика E. По мере ухудшения диастолической функции ЛЖ увеличивается скорость раннего диастолического наполнения, и на доплеровской кривой снова преобладает пик E (над A). В то же время e' коррелирует с релаксацией ЛЖ и жёсткостью ЛЖ. Соответственно, во время выполнения тканевой доплерографии при продолжающемся ухудшении диастолической функции регистрируется стойкое снижение e' [23].

В нашем исследовании через 12 мес. после окончания ХТ доксорубицином отмечено ухудшение диастолической функции миокарда ЛЖ, на что указывают статистически значимые изменения показателей E/A (КТ+,  $p < 0,001$ ; КТ-,  $p < 0,001$ ), e' (КТ+,  $p = 0,022$ ; КТ-,  $p = 0,012$ ), E/e' (КТ+,  $p = 0,407$ ; КТ-,  $p = 0,040$ ) до/через 12 мес. после окончания ХТ.



**Рис. 8.** Результаты построения ROC-кривых. Абсолютные значения E/A, иКДО, иКСО через 12 мес. после окончания химиотерапии у наблюдаемых пациенток.

*Примечание.* иКДО — индексированный конечный диастолический объём, иКСО — индексированный конечный систолический объём, E/A — отношение скоростей пиков раннего и позднего наполнения левого желудочка.

**Fig. 8.** Results of constructing ROC curves. Absolute values of E/A, иКДО, иКСО 12 months after the end of chemotherapy. *Note.* иКДО — indexed end-diastolic volume, иКСО — indexed end-systolic volume, E/A — the ratio of the speeds of the peaks of early and late filling of the left ventricle.

Статистически значимых различий показателя  $e'$  между подгруппами КТ+ и КТ- через 12 мес. после окончания ХТ зафиксировано не было ( $p=0,205$ ). Согласно данным литературы, чаще описывают снижение соотношения E/A сразу и через год после окончания ХТ [27, 28]. В тоже время в работе L.E. Radu и соавт. [29] после завершения ХТ отмечали снижение E/A, однако год спустя это соотношение вернулось к исходным значениям. В нашей работе после 12 мес. с момента окончания ХТ доксорубицином зарегистрированы статистически значимые различия соотношения E/A между подгруппами КТ+ и КТ- ( $p=0,031$ ). В отличие от многих показателей диастолической функции, в подгруппе КТ+ отмечена однородность соотношения E/A в сторону повышения ( $p < 0,001$ ).

Оценка диастолической функции с помощью ЭхоКГ является сложной задачей и требует комплексного изучения многих отдельных параметров. Некоторые факторы могут влиять на точность ЭхоКГ, особенно у онкологических пациентов с тахикардией, когда пики E и A трансмитрального кровотока сливаются. Это подчёркивает необходимость дальнейшего исследования в данной области [23].

Показатели КДО и КСО отражают процессы ремоделирования миокарда ЛЖ [30, 31]. Изменение КДО и КСО может быть обусловлено различными причинами, включая антрациклин-опосредованную КТ [32]. Часть исследований свидетельствует об увеличении КДО и КСО, как на этапе после завершения ХТ доксорубицином, так и через 12 мес. [33–35]. В работе Е.В. Крюкова и соавт. [36]

сообщается о статистически значимом увеличении КДО — 3,2% и КСО — 1,5% ( $p < 0,05$ ) у пациентов после окончания ХТ. Автором А.С.О. Бады [37] зарегистрировано достоверное увеличение этих показателей через 12 мес. после начала ХТ: КДО — 30,5% ( $p < 0,05$ ) и КСО — 12,8% ( $p < 0,02$ ). Однако не все исследования подтверждают, что применение доксорубицина приводит к повышению КДО и КСО [38]. В работе В.Д. Лёвиной и соавт. [16] через 3 мес. после ХТ КДО и КСО статистически значимо выросли и превысили базовый уровень. Через 6 мес. значения достигли базовых величин и через 9 мес. снизились на 8,7% (КДО) и 8,6% (КСО),  $p > 0,05$  (по сравнению с базовым уровнем). Через 12 мес. значения обоих показателей вернулись к базовым,  $p > 0,05$ . В исследовании J.A.M. Kamphuis и соавт. [39] также не выявлено статистически значимое снижение показателя иКДО через 12 мес. после ХТ, а значения иКСО вернулись к базовому уровню до начала ХТ.

В нашем исследовании через 12 мес. после окончания ХТ доксорубицином отмечалось статистически значимое снижение абсолютных значений показателей иКДО, иКСО.

На основании полученных нами данных установлено, что наряду с GLS через 12 мес. после окончания ХТ статистически значимо изменяются и другие показатели систолической и диастолической функции. Важно отметить, что эти изменения показывают различия между подгруппами КТ+ и КТ-.

Кандидатами на роль маркёров КТ через 12 мес. после окончания ХТ, согласно результатам нашего исследования, могут выступить E/A, иКДО, иКСО, поскольку их абсолютные значения статистически значимо различаются в подгруппах КТ+ и КТ- (E/A,  $p=0,031$ ; иКДО,  $p=0,034$ ; иКСО,  $p=0,031$ ). В пользу потенциала этих показателей свидетельствует и динамика их изменений в ходе факторного анализа до и через 12 мес. после окончания КТ ( $p < 0,001$ ). Наблюдается не только увеличение значения факторной нагрузки иКДО и иКСО, но и выделение их в отдельный фактор по сравнению с изначальным распределением. В случае E/A ситуация не выглядит такой же однозначной, однако этот показатель до начала ХТ распределяется в несколько факторов, а через 12 мес. — в 1. При этом значения факторной нагрузки уменьшаются практически до пороговых ( $< 0,4$ ). Вероятно, этот показатель также может быть выделен в отдельный фактор ( $p < 0,001$ ).

На основании данных построения ROC-кривых нами была проведена оценка чувствительности и специфичности использования E/A, иКДО и иКСО как показателей в качестве маркёров КТ через 12 мес., а также выявлены точки отсечения абсолютных значений. Полученные характеристики уступают по чувствительности и специфичности GLS, в связи с чем эти показатели на данном этапе исследований не могут считаться независимыми маркёрами КТ.

Важно обратить внимание на известный и описанный в литературе факт снижения абсолютных и относительных значений GLS ещё до окончания ХТ с сохранением

этого уровня вплоть до 12 мес. после окончания ХТ и позже, что позволяет установить ранние признаки КТ, но не оценить динамику патологического процесса. Наряду с этим показатель поздней КТ — ФВ ЛЖ — редко достигает пороговых значений как в период после ХТ, так и через 12 мес. после начала терапии. В соответствии с этим актуальным является поиск новых потенциальных маркёров КТ через 12 мес. после окончания ХТ с целью оценки динамики патологического процесса. Особый интерес на этом этапе представляют E/A, иКДО, иКСО, которые могут отражать динамику КТ. Также данные об их изменении важны при отсутствии информации об относительном снижении GLS или невозможности проведения оценки абсолютных значений. Дальнейшие исследования с учётом большего числа факторов (наличия артериальной гипертензии, использования комбинированных схем терапии, суммарных доз препаратов, назначения кардиопротекторов и прочих препаратов) в будущем помогут определить новые закономерности и взаимосвязи динамики этих показателей с развитием КТ, в том числе для оценки прогрессирования и, вероятно, степени злокачественности КТ.

### Ограничения исследования

Ввиду небольшого объёма выборки статистически значимые различия могли быть не обнаружены. Более полную информацию о динамике исследуемых показателей позволило бы получить проведение ЭхоКГ с интервалом в 2–3 мес. после окончания ХТ и через 24 мес. с момента окончания ХТ доксорубицином. Для определения степени информативности установленных изменений эхокардиографических показателей требуется проведение исследования на большей группе пациенток.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование относительного снижения GLS (%) является одним из наиболее перспективных направлений в диагностике ранней КТ и в ближайшем будущем может занять место «золотого стандарта». Однако в настоящее время всё ещё существуют некоторые ограничения, касающиеся применения этого подхода как самостоятельной

диагностической процедуры в рутинной клинической практике. Среди них — выбор порогового значения относительного снижения GLS (>12%, >15% и прочие), а также неоднозначность подходов к использованию абсолютных пороговых значений GLS при разовом измерении показателя. В связи с этим изучение дополнительных клинических данных о применении абсолютных значений GLS и относительной динамики этого показателя, а также поиск иных потенциальных маркёров ранней КТ являются важными и актуальными задачами. В настоящем исследовании мы получили новые данные о связи абсолютных значений показателей иКДО, иКСО, E/A и GLS с развитием ранней КТ.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** И.А. Карпуть, В.А. Снежицкий, М.Н. Курбат — концепция и дизайн исследования; И.А. Карпуть, Т.А. Смирнова, А.Ю. Рубинский — сбор материала; И.А. Карпуть, Ю.И. Карпович, О.А. Горустович — обработка материала; А.С. Бабенко — статистическая обработка данных; И.А. Карпуть — написание текста; В.А. Снежицкий, М.Н. Курбат — редактирование текста статьи.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках задания программы 3.57 ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограммы 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины» на 2023–2025 гг.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** I.A. Karputs, V.A. Snezhitskiy, M.N. Kurbat — study concept and design; I.A. Karputs, A.Y. Rubinskij, T.A. Smirnova — material collection; I.A. Karputs, V.A. Harustovich, Yu.I. Karpovich — material processing and laboratory testing; A.S. Babenka — statistical data processing; I.A. Karputs — text writing; V.A. Snezhitskiy, M.N. Kurbat — text editing.

**Funding source.** The study was carried out within the framework of the program task 3.57 SPNI "Translational Medicine", subprogram 4.3 "Innovative technologies of clinical medicine" for 2023–2025.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* 2021. Vol. 71, N. 3. P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660
2. Balaji S., Antony A.K., Tonchev H., et al. Racial disparity in anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients // *Biomedicines.* 2023. Vol. 11, N. 8. P. 2286. doi: 10.3390/biomedicines11082286
3. Wang Z., Fan Z., Yang L., et al. Higher risk of cardiovascular mortality than cancer mortality among long-term cancer

survivors // *Front Cardiovasc Med.* 2023. Vol. 10. P. 1014400. doi: 10.3389/fcvm.2023.1014400

4. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., et al. 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): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J.* 2022. Vol. 43, N. 41. P. 4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244

5. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., 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 // *J Am Soc Echocardiogr.* 2014. Vol. 27, N. 9. P. 911–939. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012
6. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations // *Ann Oncol.* 2020. Vol. 31, N. 2. P. 171–190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023
7. Виценыя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии // *Злокачественные опухоли.* 2019. Т. 9, № 3S2. С. 609–627. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627
8. Фашафша З.З.А., Чомахидзе П.Ш., Меситская Д.Ф., и др. Особенности ранней динамики эхокардиографических показателей у онкологических пациентов на фоне химиотерапии // *Российский кардиологический журнал.* 2022. Т. 27, № 11. С. 22–28. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5093
9. Сумин А.Н., Щеглова А.В., Слепынина Ю.С., и др. Оценка диастолической дисфункции левого желудочка при лечении больных раком молочной железы антрациклинами // *Acta Biomedica Scientifica.* 2022. Т. 7, № 3. С. 121–133. doi: 10.29413/ABS.2022-7.3.13
10. McDonagh T., Metra M. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности // *Российский кардиологический журнал.* 2023. Т. 28, № 1. С. 5168. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5168
11. Петрова Е.Б., Попель О.Н., Шишко О.Н., и др. Дислипидемия и атеросклероз прецеребральных артерий у бессимптомных лиц с субклиническим гипотиреозом // *Кардиология в Беларуси.* 2023. Т. 15, № 3. С. 333–343. doi: 10.34883/PI.2023.15.3.004
12. NCI. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer [интернет] // Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Режим доступа: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
13. Черняк С.В., Ковш Е.В., Черневская М.В., и др. Доклиническая кардиотоксичность при системном лечении резектабельного рака молочной железы // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* 2023. Т. 7, № 1. С. 1828–1834. doi: 10.51922/2616-633X.2023.7.1.1828
14. Черняк С.В., Ковш Е.В., Севрук Т.В., и др. Профилактика ранней кардиотоксичности при системном лечении резектабельного рака молочной железы // *Кардиология в Беларуси.* 2023. Т. 15, № 2. С. 193–203. doi: 10.34883/PI.2023.15.2.003
15. Bews H.J., Mackic L., Jassal D.S. Preventing broken hearts in women with breast cancer: a concise review on chemotherapy-mediated cardiotoxicity // *Can J Physiol Pharmacol.* 2023. doi: 10.1139/cjpp-2023-0358
16. Лёвина В.Д., Полтавская М.Г., Чомахидзе П.Ш., и др. Значение глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка для прогнозирования КТ, ассоциированной с малыми и средними кумулятивными дозами антрациклинов, при лечении рака молочной железы // *Медицинский алфавит.* 2022. № 33. С. 19–26. doi: 10.33667/2078-5631-2022-33-19-26
17. Muckiene G., Vaitiekus D., Zaliaduonyte D., et al. Prognostic impact of global longitudinal strain and NT-proBNP on early development of cardiotoxicity in breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy // *Medicina (Kaunas).* 2023. Vol. 59, N. 5. P. 953. doi: 10.3390/medicina59050953
18. Kar J., Cohen M.V., McQuiston S.A., Malozzi C.M. Can global longitudinal strain (GLS) with magnetic resonance prognosticate early cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD) in breast cancer patients, a prospective study? // *Magn Reson Imaging.* 2023. Vol. 97. P. 68–81. doi: 10.1016/j.mri.2022.12.015
19. Ardelean A.M., Olariu I.C., Isac R., et al. Correlation of speckle-tracking echocardiography with traditional biomarkers in predicting cardiotoxicity among pediatric hemato-oncology patients: a comprehensive evaluation of anthracycline dosages and treatment protocols // *Children (Basel).* 2023. Vol. 10, N. 9. P. 1479. doi: 10.3390/children10091479
20. Gunsaulus M., Alsaied T., Tersak J.M., et al. Abnormal global longitudinal strain during anthracycline treatment predicts future cardiotoxicity in children // *Pediatr Cardiol.* 2023. doi: 10.1007/s00246-023-03275-x
21. Alpmann M.S., Jarting A., Magnusson K., et al. Longitudinal strain analysis for assessment of early cardiotoxicity during anthracycline treatment in childhood sarcoma: A single center experience // *Cancer Rep (Hoboken).* 2023. Vol. 6, N. 9. P. e1852. doi: 10.1002/cnr2.1852
22. Zhou X., Weng Y., Jiang T., et al. Influencing factors of anthracycline-induced subclinical cardiotoxicity in acute leukemia patients // *BMC Cancer.* 2023. Vol. 23, N. 1. P. 976. doi: 10.1186/s12885-023-11060-5
23. Mincu R.I., Lampe L.F., Mahabadi A.A., et al. Left ventricular diastolic function following anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer without previous cardiac disease—a meta-analysis // *J Clin Med.* 2021. Vol. 10, N. 17. P. 3890. doi: 10.3390/jcm10173890
24. Ho E., Brown A., Barrett P., et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study // *Heart.* 2010. Vol. 96, N. 9. P. 701–707. doi: 10.1136/hrt.2009.173997
25. Upshaw J.N., Finkelman B., Hubbard R.A., et al. Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy // *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020. Vol. 13, N. 1. P. 198–210. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.018
26. Nabati M., Janbabai G., Najjarpor M., Yazdani J. Late consequences of chemotherapy on left ventricular function in women with breast cancer // *Caspian J Intern Med.* 2022. Vol. 13, N. 3. P. 511–518. doi: 10.22088/cjim.13.3.511
27. Caspani F., Tralongo A.C., Campiotti L., et al. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis // *Intern Emerg Med.* 2021. Vol. 16, N. 2. P. 477–486. doi: 10.1007/s11739-020-02508-8
28. Boyd A., Stoodley P., Richards D., et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study // *PLoS One.* 2017. Vol. 12, N. 4. P. e0175544. doi: 10.1371/journal.pone.0175544
29. Radu L.E., Ghiorghiu I., Oprescu A., et al. Cardiotoxicity evaluation in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia — results of prospective study // *Med Ultrason.* 2019. Vol. 21, N. 4. P. 449–455. doi: 10.11152/mu-2012
30. Давыдкин И.Л., Кузьмина Т.П., Золотовская И.А., и др. Особенности нарушения сократительной способности миокарда у больных хроническим лимфолейкозом в процессе химиотерапии и их коррекция эналаприлом // *Российский кардиологический журнал.* 2020. Т. 25, № 2. С. 90–97. doi: 10.15829/1560-4071-2020-2-3480
31. Ferhat E., Karabekir E., Gultekin K., et al. Evaluation of the relationship between anti-inflammatory cytokines and adverse

cardiac remodeling after myocardial infarction // Кардиология. 2021. Vol. 61, N. 10. P. 61–70. doi: 10.18087/cardio.2021.10.n1749

**32.** Mabudian L., Jordan J.H., Bottinor W., Hundley W.G. Cardiac MRI assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity // *Front Cardiovasc Med.* 2022. Vol. 9. P. 903719. doi: 10.3389/fcvm.2022.903719

**33.** Карпуть И.А., Снежицкий В.А., Курбат М.Н., и др. Динамика показателей систолической и диастолической функции левого желудочка на фоне химиотерапии рака молочной железы доксорубицином // *Сибирский онкологический журнал.* 2023. Т. 22, № 6. С. 64–73. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-64-73

**34.** Díaz-Antón B., Madurga R., Zorita B., et al. Early detection of anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity: value and optimal timing of serum biomarkers and echocardiographic parameters // *ESC Heart Fail.* 2022. Vol. 9, N. 2. P. 1127–1137. doi: 10.1002/ehf2.13782

**35.** Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., и др. Прогностическое значение биомаркеров предшественника мозгового натрийуретического пептида и растворимого Fas-лиганда в оценке риска кардиотоксичности антрациклиновой химиотерапии //

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18, № 1. С. 127–133. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-127-133

**36.** Крюков Е.В., Голубцов О.Ю., Тыренко В.В., и др. Возможности доклинической диагностики антрациклиновой кардиотоксичности с помощью методики «спекл-трекинг-эхокардиографии» // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2021. Т. 23, № 1. С. 81–88. doi: 10.17816/brmma63578

**37.** Бады А.С.О., Федорова С.С., Яхонтов Д.А., Поспелова Т.И. Изменения состояния сердечно-сосудистой системы у больных неходжкинскими лимфомами в динамике химиотерапии // *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020. Т. 40, № 2. С. 73–79. doi: 10.15372/SSMJ20200210

**38.** Chen W., Jiao Z., Li W., Han R. Two-dimensional speckle tracking echocardiography, a powerful method for the evaluation of anthracyclines induced left ventricular insufficiency // *Medicine (Baltimore).* 2022. Vol. 101, N. 42. P. e31084. doi: 10.1097/MD.00000000000031084

**39.** Kamphuis J.A.M., Linschoten M., Cramer M.J., et al. Early- and late anthracycline-induced cardiac dysfunction: echocardiographic characterization and response to heart failure therapy // *Cardiooncology.* 2020. Vol. 6. P. 23. doi: 10.1186/s40959-020-00079-3

## REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660
2. Balaji S, Antony AK, Tonchev H, et al. Racial Disparity in Anthracycline-induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients. *Biomedicines.* 2023;11(8):2286. doi: 10.3390/biomedicines11082286
3. Wang Z, Fan Z, Yang L, et al. Higher risk of cardiovascular mortality than cancer mortality among long-term cancer survivors. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1014400. doi: 10.3389/fcvm.2023.1014400
4. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 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): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2022;43(41):4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244
5. Plana JC, Galderisi M, Barac A, 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911–939. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012
6. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, 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
7. Vitsenya MV, Ageev FT, Gilyarov MYu, et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. *Zlokachestvennye opukholi.* 2019;9(3S2):609–627. (In Russ). doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627
8. Fashafsha ZZA, Chomakhidze PSH, Mesitskaya DF, et al. Early echocardiographic alterations in cancer patients during chemotherapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(11):22–28. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5093
9. Sumin AN, Shcheglova AV, Slepynina YuS, et al. 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
10. McDonagh T, Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1):5168. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5168
11. Petrova E, Popel A, Shishko O, et al. Dyslipidemia and Atherosclerosis of Precerebral Arteries in Asymptomatic Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Cardiology in Belarus.* 2023;15(3):333–343. (in Russ). doi: 10.34883/PI.2023.15.3.004
12. NCI. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
13. Chernyak SV, Kovsh YeV, Chernevskaya MV, et al. Preclinical cardiotoxicity in systemic treatment of resectable breast cancer. *Emergency cardiology and cardiovascular risks.* 2023;7(1):1828–1834. doi: 10.51922/2616-633X.2023.7.1.1828
14. Chernyak SV, Kovsh YeV, Chernevskaya MV, et al. Prevention of early cardiotoxicity in the systemic treatment of resectable breast cancer. *Cardiology in Belarus.* 2023;15(2):193–203. doi: 10.34883/PI.2023.15.2.003
15. Bews HJ, Mackic L, Jassal DS. Preventing broken hearts in women with breast cancer: a concise review on chemotherapy-mediated cardiotoxicity. *Can J Physiol Pharmacol.* 2023. doi: 10.1139/cjpp-2023-0358
16. Levina VD, Poltavskaya MG, Sedov VP, et al. The role of left ventricle global longitudinal strain in prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients treated by low and moderate cumulative doses of anthracyclines. *Medical Alphabet.* 2022;(33):19–26. doi: 10.33667/2078-5631-2022-33-19-26
17. Muckiene G, Vaitiekus D, Zaliaduonyte D, et al. Prognostic Impact of Global Longitudinal Strain and NT-proBNP on Early Development of Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated

- with Anthracycline-Based Chemotherapy. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(5):953. doi: 10.3390/medicina59050953
18. Kar J, Cohen MV, McQuiston SA, Malozzi CM. Can global longitudinal strain (GLS) with magnetic resonance prognosticate early cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD) in breast cancer patients, a prospective study? *Magn Reson Imaging*. 2023;97:68–81. doi: 10.1016/j.mri.2022.12.015
19. Ardelean AM, Olariu IC, Isac R, et al. Correlation of speckle-tracking echocardiography with traditional biomarkers in predicting cardiotoxicity among pediatric hemato-oncology patients: a comprehensive evaluation of anthracycline dosages and treatment protocols. *Children (Basel)*. 2023;10(9):1479. doi: 10.3390/children10091479
20. Gunsaulus M, Alsaied T, Tersak JM, et al. Abnormal global longitudinal strain during anthracycline treatment predicts future cardiotoxicity in children. *Pediatr Cardiol*. 2023. doi: 10.1007/s00246-023-03275-x
21. Alpman MS, Jarting A, Magnusson K, et al. Longitudinal strain analysis for assessment of early cardiotoxicity during anthracycline treatment in childhood sarcoma: A single center experience. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023;6(9):e1852. doi: 10.1002/cnr.2.1852
22. Zhou X, Weng Y, Jiang T, et al. Influencing factors of anthracycline-induced subclinical cardiotoxicity in acute leukemia patients. *BMC Cancer*. 2023;23(1):976. doi: 10.1186/s12885-023-11060-5
23. Mincu RI, Lampe LF, Mahabadi AA, et al. 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
24. Ho E, Brown A, Barrett P, et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart*. 2010;96(9):701–707. doi: 10.1136/hrt.2009.173997
25. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, et al. Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1):198–210. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.018
26. Nabati M, Janbabai G, Najjarpor M, Yazdani J. Late consequences of chemotherapy on left ventricular function in women with breast cancer. *Caspian J Intern Med*. 2022;13(3):511–518. doi: 10.22088/cjim.13.3.511
27. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, et al. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2021;16(2):477–486. doi: 10.1007/s11739-020-02508-8
28. Boyd A, Stoodley P, Richards D, 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
29. Radu LE, Ghiorghiu I, Oprescu A, et al. Cardiotoxicity evaluation in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia — results of prospective study. *Med Ultrason*. 2019;21(4):449–455. doi: 10.11152/mu-2012
30. Davydkin IL, Kuzmina TP, Zolotovskaya IA, et al. Myocardial contractility dysfunction in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving chemotherapy and their treatment with enalapril. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):90–97. doi: 10.15829/1560-4071-2020-2-3480
31. Ferhat E, Karabekir E, Gultekin K, et al. Evaluation of the relationship between anti-inflammatory cytokines and adverse cardiac remodeling after myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2021;61(10):61–70. doi: 10.18087/cardio.2021.10.n1749
32. Mabudian L, Jordan JH, Bottinor W, Hundley WG. Cardiac MRI assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:903719. doi: 10.3389/fcvm.2022.903719
33. Karput IA, Snezhitskii VA, Kurbat MN, et al. Changes in left ventricular systolic and diastolic function after chemotherapy for breast cancer with doxorubicin. *Siberian Journal of Oncology*. 2023;22(6):64–73. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-64-73
34. Díaz-Antón B, Madurga R, Zorita B, et al. Early detection of anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity: value and optimal timing of serum biomarkers and echocardiographic parameters. *ESC Heart Fail*. 2022;9(2):1127–1137. doi: 10.1002/ehf2.13782
35. Teplyakov AT, Shilov SN, Popova AA, et al. The prognostic value of the NT-proBNP biomarkers and Fas ligand in assessing the risk of cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):127–133. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-127-133
36. Kryukov EV, Golubtsov OY, Tyrenko VV, et al. Possibilities of preclinical diagnosis of anthracycline cardiotoxicity using the technique of "speckle-tracking echocardiography". *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):81–88. doi: 10.17816/brmma63578
37. Bady ASO, Fedorova SS, Yakhontov DA, Pospelova TI. Cardiovascular system state changes in non-hodgkin's lymphoma patients during chemotherapy. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(2):73–79. doi: 10.15372/SSMJ20200210
38. Chen W, Jiao Z, Li W, Han R. Two-dimensional speckle tracking echocardiography, a powerful method for the evaluation of anthracyclines induced left ventricular insufficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(42):e31084. doi: 10.1097/MD.00000000000031084
39. Kamphuis JAM, Linschoten M, Cramer MJ, et al. Early- and late anthracycline-induced cardiac dysfunction: echocardiographic characterization and response to heart failure therapy. *Cardiooncology*. 2020;6:23. doi: 10.1186/s40959-020-00079-3

## ОБ АВТОРАХ

\* **Карпуть Ирина Александровна**, аспирант;  
адрес: Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, д. 80;  
ORCID: 0000-0003-0478-9419;  
eLibrary SPIN: 9036-3155;  
e-mail: karputirina@gmail.com

**Снежицкий Виктор Александрович**, д-р мед. наук,  
профессор кафедры, чл.-корр. НАН Республики Беларусь;  
ORCID: 0000-0002-1706-1243;  
eLibrary SPIN: 1697-0116;  
e-mail: vsnezh@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Irina A. Karputs**, graduate student;  
address: 80 Gorkogo street, 230009, Grodno, Republic of Belarus;  
ORCID: 0000-0003-0478-9419;  
eLibrary SPIN: 9036-3155;  
e-mail: karputirina@gmail.com

**Victor A. Snezhitskiy**, MD, Dr. Sci. (Med.),  
Corresponding member of NAS (Belarus), department professor;  
ORCID: 0000-0002-1706-1243;  
eLibrary SPIN: 1697-0116;  
e-mail: vsnezh@mail.ru

**Курбат Михаил Николаевич**, канд. мед. наук,  
доцент, заведующий лабораторией;  
ORCID: 0000-0002-8518-2450;  
eLibrary SPIN: 2216-7032;  
e-mail: vwmisha@mail.ru

**Горустович Ольга Анатольевна**, канд. мед. наук,  
старший преподаватель;  
ORCID: 0009-0007-3089-8543;  
eLibrary SPIN: 7423-5368;  
e-mail: gorustovich1206@gmail.com

**Карпович Юлия Ивановна**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0001-8548-6414;  
eLibrary SPIN: 1248-1214;  
e-mail: poluhovich1@gmail.com

**Рубинский Александр Юрьевич**,  
младший научный сотрудник, врач УЗИ;  
e-mail: kardio@mail.grodno.by

**Смирнова Татьяна Анатольевна**,  
младший научный сотрудник, врач-онколог;  
e-mail: smir-tat.anat@mail.ru

**Бабенко Андрей Сергеевич**, канд. хим. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0002-5513-970X;  
eLibrary SPIN: 9715-4070;  
e-mail: labmdbt@gmail.com

**Mikhail N. Kurbat**, MD, Cand. Sci. (Med.),  
associate professor, laboratory head;  
ORCID: 0000-0002-8518-2450;  
eLibrary SPIN: 2216-7032;  
e-mail: vwmisha@mail.ru

**Volga A. Harustovich**, MD, Cand. Sci. (Med.),  
senior lecturer;  
ORCID: 0009-0007-3089-8543;  
eLibrary SPIN: 7423-5368;  
e-mail: gorustovich1206@gmail.com

**Yulia I. Karpovich**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;  
ORCID: 0000-0001-8548-6414;  
eLibrary SPIN: 1248-1214;  
e-mail: poluhovich1@gmail.com

**Alexander Y. Rubinskij**, MD, junior researcher,  
ultrasound diagnostics doctor;  
e-mail: kardio@mail.grodno.by

**Tatiana A. Smirnova**, MD, junior researcher, oncologist;  
e-mail: smir-tat.anat@mail.ru

**Andrei S. Babenka**, Cand. Sci. (Chem.), associate professor;  
ORCID: 0000-0002-5513-970X;  
eLibrary SPIN: 9715-4070;  
e-mail: labmdbt@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author