

## Дисфункция правого желудочка на фоне противоопухолевого лечения у пациенток с раком молочной железы

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

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

**Цель.** Изучить состояние правого желудочка (ПЖ) на фоне химиотерапии (ХТ) у пациенток с раком молочной железы (РМЖ).

**Материал и методы.** В исследование включено 40 женщин 35-72 лет с РМЖ, которым проводилась ХТ антрациклинами. Основная группа (n=40) — женщины с РМЖ, обследованные при первичном контакте; 37 человек основной группы повторно обследованы через 6 мес.; контрольная группа (n=25) — женщины без РМЖ в анамнезе.

**Результаты.** В основной группе срединный поперечный размер и толщина передней стенки ПЖ были значимо больше, чем в группе контроля ( $p<0,001$ ). Уровень скорости раннего диастолического транстрикуспидального потока (Et) в динамике через 6 мес. оказался ниже, чем в контрольной группе ( $p=0,003$ ). Соотношение Et и позднего (At) диастолического транстрикуспидального потока (Et/At) у пациенток с РМЖ значимо снизилось за время наблюдения ( $p<0,05$ ) при сравнении с контрольной группой и исходными значениями. Отмечены большие значения индекса Tei в основной группе по сравнению с контрольной ( $p<0,05$ ). При логистической регрессии для индекса Tei в модель вошли лучевая терапия, суммарная доза антрациклинов и баллы по шкале негативной возбудимости:  $F(3,17)=12,548$ ,  $p<0,001$ ,  $R^2=0,729$ . Для отношения Et/At значимыми факторами были дополнительное проведение лу-

чевой терапии и частота сердечных сокращений:  $F(2,16)=12,548$ ,  $p=0,005$ ,  $R^2=0,526$ .

**Заключение.** На фоне ХТ отмечено ухудшение систолической (увеличение индекса Tei, увеличение объемов ПЖ) и диастолической (снижение показателя Et и отношения Et/At) функции ПЖ.

**Ключевые слова:** дисфункция правого желудочка, противоопухолевая терапия, рак молочной железы, антрациклины.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 12/01-2022

Рецензия получена 10/02-2022

Принята к публикации 16/03-2022



**Для цитирования:** Сумин А. Н., Слепынина Ю. С., Щеглова А. В., Иванова А. В., Поликутина О. М. Дисфункция правого желудочка на фоне противоопухолевого лечения у пациенток с раком молочной железы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3182. doi:10.15829/1728-8800-2022-3182. EDN EQJEXO

### Right ventricular dysfunction during chemotherapy in patients with breast cancer

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

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

**Aim.** To assess the right ventricle (RV) during chemotherapy (CT) in patients with breast cancer (BC).

**Material and methods.** The study included 40 women aged 35-72 years with BC who underwent anthracycline chemotherapy. The main group (n=40) included women with BC, examined at the first contact, 37 of whom were reexamined after 6 months. Control group (n=25) included women without BC.

**Results.** In the main group, the median transverse dimension and anterior wall thickness of the RV were significantly greater than in the control group ( $p<0,001$ ). Early diastolic transtricuspid flow velocity (Et) after 6 months was lower than in the control group ( $p=0,003$ ). The ratio of Et to late (At) diastolic transtricuspid flow (Et/At) in BC patients significantly decreased during the follow-up period ( $p<0,05$ ) when compared with the control group and baseline values. Higher values of Tei index were noted in the main group compared to the control one

( $p<0,05$ ). Using logistic regression for the Tei index, the model included radiation therapy, the total anthracycline dose, and negative affectivity score as follows:  $F(3,17)=12,548$ ,  $p<0,001$ ,  $R^2=0,729$ . For the Et/At ratio, additional radiation therapy and heart rate were significant factors as follows:  $F(2,16)=12,548$ ,  $p=0,005$ ,  $R^2=0,526$ .

**Conclusion.** Against the background of CT, deterioration of RV systolic (increase in Tei index and RV volume) and diastolic (decrease in Et and Et/At ratio) function was noted.

**Keywords:** right ventricular dysfunction, anticancer therapy, breast cancer, anthracyclines.

**Relationships and Activities:** none.

Sumin A. N. ORCID: 0000-0002-0963-4793, Slepynina Yu. S. ORCID: 0000-0002-7367-2620, Shcheglova A. V. ORCID: 0000-0002-4108-

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: poliom@kemcardio.ru

Тел.: +7 (905) 900-20-55

[Сумин А. Н. — д.м.н., зав. лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-0963-4793, Слепынина Ю. С. — к.м.н., н.с. лаборатории лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-7367-2620, Щеглова А. В. — к.м.н., н.с. лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-4108-164X, Иванова А. В. — н.с. лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7993-5789, Поликутина О. М. — д.м.н., в.н.с. лаборатории лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7458-6962].

164X, Ivanova A.V. ORCID: 0000-0001-7993-5789, Polikutina O.M.\*  
ORCID: 0000-0001-7458-6962.

\*Corresponding author: poliom@kemcardio.ru

Received: 12/01-2022

Revision Received: 10/02-2022

Accepted: 16/03-2022

**For citation:** Sumin A.N., Slepynina Yu. S., Shcheglova A.V., Ivanova A.V., Polikutina O.M. Right ventricular dysfunction during chemotherapy in patients with breast cancer. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3182. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3182. EDN EQJEXO

КЖ — качество жизни, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, РМЖ — рак молочной железы, ТК — трикуспидальный клапан, ХТ — химиотерапия, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, GLS — Global Longitudinal Strain (глобальная продольная деформация), NA — negative affectivity (негативная возбудимость), SI — social inhibition (социальное подавление), TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК, At — скорость позднего транстрикуспидального наполнения ПЖ, Et — скорость раннего диастолического наполнения ПЖ, Et/At — отношение скорости раннего и позднего диастолического транстрикуспидального потока.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- При онкологических заболеваниях на фоне химиотерапии (ХТ) явления кардиотоксичности проявляются снижением систолической функции левого желудочка (снижение фракции выброса и глобальной продольной деформации левого желудочка).
- У онкологических больных отмечается связь наличия типа личности Д (дистрессорного) с выраженностью симптомов и качеством жизни.

#### Что добавляют полученные результаты?

- На фоне ХТ отмечено ухудшение систолической и диастолической функции правого желудочка.
- Отмечена ассоциация показателей систолической функции правого желудочка на фоне ХТ с одной из подшкал типа личности Д (баллы по шкале негативной возбудимости).

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Against the background of chemotherapy (CT), cardiotoxicity are manifested by a decrease in left ventricular systolic function (decrease in left ventricular ejection fraction and global longitudinal strain).
- In cancer patients, there is an association between the type D personality with the severity of symptoms and quality of life.

#### What might this study add?

- Against the background of CT, there was a deterioration in right ventricular systolic and diastolic function.
- There was an association of right ventricular systolic function parameters during CT with one of the personality type D subscales (negative affectivity).

В последние годы удалось достигнуть существенного прогресса в лечении онкологических заболеваний, что привело к улучшению выживаемости данной категории больных. Однако проблемой является развитие кардиотоксичности на фоне лечения основными противоопухолевыми препаратами [1]. Спектр проявлений кардиотоксичности достаточно широк — это развитие ишемической болезни сердца или ишемии миокарда, миокардит, амилоидоз, заболевание перикарда, заболевания периферических сосудов и сосудистая дисфункция [2]. Наиболее часто встречается развитие систолической дисфункции и прогрессирующей сердечной недостаточности, которая трудно поддается стандартной терапии [1]. В то же время диагностика проявлений кардиотоксичности на ранних стадиях позволяет своевременно начать терапию, что существенно улучшает прогноз таких пациентов [1, 3]. Общепринятыми критериями развития кардиотоксичности являются снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) более, чем на 10% от исходных значений, а также относительное процентное снижение глобальной продольной деформации (GLS — Global Longitudinal Strain) ЛЖ более, чем

на 15% от исходного уровня [1]. Однако такие изменения выявляются при относительно развернутой картине поражения миокарда, поэтому поиск параметров эхокардиографии (ЭхоКГ), позволяющих обнаружить самые ранние проявления кардиотоксичности продолжается. В качестве таких методик предложено использовать оценку диастолической дисфункции с помощью тканевой доплерографии и визуализации деформации, 3D-ЭхоКГ, изучение правых отделов сердца [4-6].

Дисфункция правого желудочка (ПЖ) в настоящее время получила признание как независимый предиктор неблагоприятных событий и смерти при широком круге заболеваний: при сердечной недостаточности, пороках сердца, легочной гипертензии, ишемической болезни сердца и даже при артериальной гипертензии [7-10]. Более того, высказывается мнение, что компенсаторные резервы ПЖ ниже, чем у ЛЖ, поэтому его дисфункция может наступать раньше [11]. Выглядит обоснованным прицельное исследование нарушений функции ПЖ для выявления самых ранних проявлений кардиотоксичности, тем не менее, до настоящего времени не так много исследований были посвящены

данному вопросу [4–6, 12]. Также следует признать, что в отечественных исследованиях проблема диагностики кардиотоксичности противоопухолевого лечения представлена пока лишь единичными работами, преимущественно обзорного характера [13, 14]. Кроме того, следует учитывать психосоциальные аспекты при проведении химиотерапии (ХТ) онкологических больных, их личностные особенности. Среди психологических факторов в настоящее время выделяют тип личности Д, лица с таким типом характеризуются склонностью к переживанию отрицательных эмоций (негативная аффективность — NA) и подавлению их проявлений в межличностных отношениях (социальное подавление — SI). У лиц с таким типом личности, хуже качество жизни (КЖ) и прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях [15, 16]. У онкологических больных данный тип исследован меньше, известна только его связь с выраженностью симптомов и КЖ [17, 18], его ассоциация с развитием кардиотоксичности не изучена.

Это послужило основанием для проведения данного исследования, целью которого было изучение состояния ПЖ на фоне противоопухолевого лечения у пациенток с раком молочной железы (РМЖ).

## Материал и методы

В когортное проспективное исследование включено 40 женщин 35–72 лет ( $51,0 \pm 11,0$  лет) с морфологически верифицированным РМЖ, которым проводилась противоопухолевая терапия, включающая антрациклины, без ишемической болезни сердца в анамнезе. Количество курсов ХТ, в зависимости от стадии заболевания, составило 5,5 (4,0; 6,0) [Me (Q25–Q75)]. Суммарная доза антрациклинов составила  $>400$  мг/м<sup>2</sup>, в схему ХТ была включена гормонотерапия: исходно — у 17,5%, через полгода — у 51,5% женщин. Перед назначением ХТ и после ее завершения больные были обследованы на базе НИИ КПССЗ г. Кемерово.

Критерии включения: пациентки с ранее проведенной ХТ или пациентки, которым предстояла ХТ антрациклинами, подписанное информированное согласие.

Критерии не включения: отсутствие согласия больного на участие в исследовании, инфаркт миокарда в анамнезе, фибрилляция предсердий, плохая визуализация при ультразвуковом исследовании сердца, онкологические заболевания в терминальной стадии, метастазы в центральную нервную систему.

Пациентки основной группы были приглашены на повторный визит для сбора информации и обследования через 6 мес. Три пациентки отказались от дальнейшего наблюдения, таким образом, через 6 мес. в составе основной группы обследованы 37 человек.

Контрольную группу составили 25 сотрудниц НИИ КПССЗ в возрасте 38–68 лет (средний возраст  $47,0 \pm 8,0$  лет). Критериями отбора в контрольную группу были отсутствие заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, согласно записям амбулаторной карты, отсутствие симптомов заболеваний, изменений на электрокардиограмме.

Таким образом, для анализа сформированы три группы: группа 1 контрольная ( $n=25$ ) женщины без РМЖ в анамнезе; группа 2 основная ( $n=40$ ) женщины с РМЖ, обследованные при первичном контакте; основная группа 3 ( $n=37$ ) женщины с РМЖ, обследованные в динамике через 6 мес. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (заседание № 02 от 10.02.2020) и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование всеми участницами было подписано информированное согласие.

У всех исследуемых перед началом исследования и на последующем визите проводился сбор жалоб и анамнеза, выполнялись рутинные клинико-лабораторные исследования.

ЭхоКГ выполнялась на аппарате GE Vivid iq, секторным фазированным датчиком с частотой 1,5–4 МГц, используя В-, М- и доплеровские режимы (импульсно-волновой, непрерывно-волновой и цветовой), с применением стандартных доступов (левого парастернального, апикального и субкостального), в каждом из которых получали срезы по длинной и короткой осям. Фракция выброса ЛЖ измерялась в режиме 4 и 2 камер по методу Simpsons.

Анализ правых отделов сердца включал в себя размеры правого предсердия и ПЖ, толщину стенки ПЖ в диастолу, систолическую экскурсию кольца трикуспидального клапана (ТК) от конца диастолы до конца систолы (TAPSE). Была проведена оценка диастолической функции ПЖ: скорости раннего (Et) и позднего транстрикуспидального наполнения ПЖ (At) и их отношение (Et/At). Также определяли индекс Tei ПЖ (индекс общей производительности),  $e't$  — скорость раннедиастолического движения кольца ТК и  $a't$  — скорость позднедиастолического движения кольца ТК. Подтверждением наличия систолической дисфункции ПЖ считалось значение индекса Tei  $>0,28$ . Диастолической дисфункцией ПЖ считали состояние, при котором значение отношения Et/At было  $<0,8$  или  $>2,1$  и/или отношение Et/ $e't$  было  $>6$ .

Для оценки глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (GLS) использовалась технология Speckle Tracking Imaging (2D Strain) и опция “AFI”. Исследование проводилось из апикальной позиции на уровне двух камер (нижней и передней стенок ЛЖ), четырех камер (латеральной, септальной стенок ЛЖ) и по длинной оси ЛЖ (задней и переднесептальной стенок ЛЖ). В продольном направлении определялась по формуле:  $(GLS2C+GLS4C++GLS5C)/3$ .

Для определения типа личности D использовали опросник DS-14 (Шкала типа D) [19]. Анкета содержит 14 вопросов с вариантами ответов: неверно, скорее неверно, трудно сказать, пожалуй, верно, совершенно верно. Каждый ответ имеет свой балл. При наличии  $\geq 10$  баллов в шкалах NA (negative affectivity) и SI (social inhibition) устанавливается тип личности D.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica 8.0. Проверку распределения количественных данных осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая, что распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, они представлены

Таблица 1

## Исходные клинические и демографические характеристики групп сравнения

Показатель	Контрольная, n=25	Основная, n=40	p
Возраст, Ме (Q25; Q75), лет	47 (43,0; 51,0)	51,0 (46,0; 56,0)	0,141
Инвалидность, n (%)	0	19 (47,5)	<0,001
ОТ, Ме (Q25; Q75), см	80,0 (77,0; 93,0)	87,0 (77,0; 101,0)	0,103
ОБ, Ме (Q25; Q75), см	104,0 (96,0; 108,0)	108,0 (101,0; 118,0)	0,027
Рост, Ме (Q25; Q75), см	164,0 (164,0; 168,0)	163 (159,0; 166,0)	0,177
Вес, Ме (Q25; Q75), кг	68,0 (63,0; 80,0)	75,0 (63,0; 87,0)	0,239
ИМТ, Ме (Q25; Q75), кг/м <sup>2</sup>	24,7 (22,6; 28,7)	27,8 (24,2; 32,9)	0,057
ППТ, Ме Ме (Q25; Q75), м <sup>2</sup>	1,78 (1,69; 1,93)	1,84 (1,67; 1,98)	0,275
АГ, n (%)	9 (36,0)	21 (52,5)	0,194
СД, n (%)	0	2 (5,0)	0,256
Менопауза, n (%)	4 (16,0)	32 (80,0)	<0,001
Тип Д, n (%)	7 (28,0)	16 (40,0)	0,731
NA, Ме (Q25; Q75), баллы	9,0 (7,0; 12,0)	10,0 (6,0; 12,0)	0,947
SI, Ме (Q25; Q75), баллы	10,0 (6,0; 12,0)	9,0 (8,0; 12,0)	0,807

Примечание: ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, ИМТ — индекс массы тела, ППТ — площадь поверхности тела, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет.

Таблица 2

## Показатели ФВ и глобальной продольной деформации в изучаемых группах

Показатели	Группа 1 Контрольная группа (n=25)	Группа 2 Основная исходно (n=40)	Группа 3 Основная через 6 мес. (n=37)	p
ФВ, Ме (Q25; Q75), %	58,0 (56,0; 62,0)	56,0 (54,0; 59,5)	58,0 (54,0; 62,0)	0,171
GLPS RV, Ме (Q25; Q75)	22,8 (21,0; 24,9)	23,0 (20,2; 25,9)	21,2 (17,7; 22,8)	0,250
GLPS IVS, Ме (Q25; Q75)	16,7 (14,7; 19,0)	17,3 (14,6; 19,3)	16,0 (12,3; 19,0)	0,723
GLPS RVwt, Ме (Q25; Q75)	28,0 (24,3; 31,0)	27,45 (24,0; 31,3)	26,7 (19,7; 28,7)	0,296
GLPS LAX, Ме (Q25; Q75)	19,9 (17,0; 21,0)	19,25 (17,1; 21,5)	18,9 (16,6; 20,7)	0,662
GLPS A4C, Ме (Q25; Q75)	21,7 (19,8; 23,3)	20,65 (18,45; 22,5)	20,5 (18,5; 21,5)	0,215
GLPS A2C, Ме (Q25; Q75)	21,6 (19,2; 24,0)	21,05 (18,9; 22,3)	21,6 (19,2; 22,3)	0,691
GLPS Avq, Ме (Q25; Q75)	20,5 (19,0; 22,1)	19,8 (19,0; 21,95)	19,8 (18,4; 21,3)	0,333

Примечание: ФВ — фракция выброса, GLPS — глобальный пиковый систолический стрейн, RV — правый желудочек, IVC — нижняя полая вена, RVwt — толщина стенки ПЖ, LAX — длинная ось, A4C — апикальное 4-х-камерное сечение, A2C — апикальное 2-камерное сечение, GLPSAvq — усредненная глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении.

в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Для сравнения групп применяли критерий Крускала-Уоллеса, Манна-Уитни и  $\chi^2$ . При малом числе наблюдений использовали точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для решения проблемы множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Пошаговый множественный линейный регрессионный анализ использовался для оценки взаимосвязи между показателями систолической (Tei индекс) и диастолической функции (Et/At) ПЖ с клинико-анамнестическими показателями. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Исходно сформированные группы значительно различались по основным клинико-демографическим показателям (таблица 1). Не выявлено различий в количестве пациенток, имеющих в анамне-

зе артериальную гипертензию и сахарный диабет. Число женщин в менопаузе было значительно больше в группе с онкологическими заболеваниями молочных желез, что объясняется особенностями терапии данной патологии. Окружность бедер в контрольной группе была несколько меньше, однако это не оказало значимого влияния на средние значения индекса массы тела и площади поверхности тела, которые были сопоставимы в исследуемых группах. Тип личности Д был выявлен у 35,4% от общего числа включенных в исследование. Значения средних баллов по шкалам NA и SI в группах существенно не различались ( $p > 0,05$ ).

Средние значения фракции выброса во всех группах были в пределах нормативных значений, однако наибольшей она была в контрольной группе. Изменений в динамике данного показателя не

Таблица 3

## Линейные показатели ПЖ в группах сравнения

Показатели	Группа 1 Контрольная группа (n=25)	Группа 2 Основная исходно (n=40)	Группа 3 Основная через 6 мес. (n=37)	p для тренда p <sub>1-2</sub> p <sub>1-3</sub> p <sub>2-3</sub>
ПЖ выводной отдел, Ме (Q25; Q75), мм	2,6 (2,5; 2,9)	2,2 (2,0; 2,3)	2,4 (2,2; 2,8)	<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> =0,06 p <sub>2-3</sub> =0,005
ПЖ базально-поперечный, Ме (Q25; Q75), мм	3,4 (3,2; 3,8)	3,5 (3,3; 3,8)	3,4 (3,2; 3,6)	0,435
ПЖ срединно-поперечный, Ме (Q25; Q75), мм	2,1 (2,0; 2,4)	2,6 (2,3; 3,0)	2,6 (2,2; 2,85)	<0,001 p <sub>1-2</sub> =0,003 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> =0,514
ПЖ продольный, Ме (Q25; Q75), мм	6,6 (6,2; 7,0)	6,3 (5,8; 7,0)	6,7 (6,2; 6,95)	0,403
ФИППЖ, Ме (Q25; Q75), %	53,0 (51,0; 55,0)	51,0 (50,0; 56,0)	50,0 (48,0; 53,0)	0,151
ПсПЖ, Ме (Q25; Q75), мм	0,5 (0,4; 0,5)	0,5 (0,5; 0,5)	0,5 (0,5; 0,6)	<0,001 p <sub>1-2</sub> =0,005 p <sub>1-3</sub> =0,08 p <sub>2-3</sub> =0,07

Примечание: ФИППЖ — фракционное изменение площади ПЖ, ПсПЖ — передняя стенка ПЖ, p — для тренда; p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>2-3</sub> — при парном сравнении групп.

Таблица 4

## Показатели систолической и диастолической функции ПЖ в сравниваемых группах

Показатели	Группа 1 Контрольная группа (n=25)	Группа 2 Основная исходно (n=40)	Группа 3 Основная через 6 мес. (n=37)	p
ТК регург., (n,%) степень	15 (60,0)	34 (85,0)	31 (85,7)	0,037 P <sub>1-2</sub> =0,023 P <sub>1-3</sub> =0,05 P <sub>2-3</sub> =0,94
ТК градиент, Ме (Q25; Q75), мм рт.ст.	11,0 (9,0; 20,0)	18,5 (15,5; 21,0)	16,0 (14,0; 19,0)	0,107
Et, Ме (Q25; Q75), (см/сек)	53,0 (46,0; 62,0)	50,0 (41,0; 53,0)	45,0 (41,0; 51,0)	0,017 P <sub>1-2</sub> =0,09 P <sub>1-3</sub> =0,003 P <sub>2-3</sub> =0,263
At, Ме (Q25; Q75), см/сек	36,0 (31,0; 40,0)	35,0 (31,0; 43,0)	38,0 (32,0; 46,0)	0,421
Et/At, Ме (Q25; Q75)	1,4 (1,28; 1,6)	1,34 (1,23; 1,58)	1,12 (0,81; 1,35)	0,002 P <sub>1-2</sub> =0,222 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,012
s't, Ме (Q25; Q75), см/сек	13,0 (12,0; 15,0)	12,0 (11,0; 14,0)	14,0 (12,0; 16,5)	0,078
e't, Ме (Q25; Q75), см/сек	12,0 (10,0; 14,0)	12,0 (10,0; 13,0)	10,5 (9,5; 14,0)	0,791
a't, Ме (Q25; Q75), см/сек	13,0 (11,0; 15,0)	13,0 (9,0; 15,0)	16,0 (11,0; 17,0)	0,085
Индекс Tei ПЖ, Ме (Q25; Q75)	0,24 (0,2; 0,31)	0,35 (0,26; 0,39)	0,35 (0,24; 0,43)	0,0063 P <sub>1-2</sub> =0,003 P <sub>1-3</sub> =0,013 P <sub>2-3</sub> =0,589
TAPSE, Ме (Q25; Q75), мм	2,5 (2,2; 2,8)	2,3 (2,2; 2,50)	2,3 (2,0; 2,4)	0,091
КЛАрег, Ме (Q25; Q75), степень	1,0 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	1,0 (0,0; 1,0)	0,078 P <sub>1-2</sub> =0,071 P <sub>1-3</sub> =0,732 P <sub>2-3</sub> =0,187
КЛА ФК, Ме (Q25; Q75)	2,3 (2,1; 2,5)	2,4 (2,2; 2,4)	2,3 (2,2; 2,5)	0,493
ДЛАСред, Ме (Q25; Q75), мм рт.ст.	15,0 (11,0; 18,0)	15,0 (12,0; 16,5)	13,0 (12,0; 15,0)	0,786

Примечание: s't — скорость систолического движения кольца ТК, e't — скорость раннего движения кольца ТК, a't — скорость позднего движения кольца ТК, индекс Tei ПЖ — индекс общей производительности ПЖ, КЛА — клапан легочной артерии, ФК — фиброзное кольцо, ДЛА — давление легочной артерии.

Таблица 5

Множественная линейная регрессия для оценки взаимосвязи между индексом Tei и отношением Et/At с клинико-анамнестическими характеристиками пациентов

Модель	Зависимая переменная: индекс Tei	Нестандартизированные коэффициенты		Стандартизированные коэффициенты	t	p
		β-коэффициент	SEM	β-коэффициент		
1	(Константа)	0,394	0,025		16,093	0,000
	Лучевая терапия	-0,136	0,035	-0,699	-3,911	0,001
2	(Константа)	0,569	0,076		7,476	0,000
	Лучевая терапия	-0,137	0,030	-0,705	-4,491	0,000
	Суммарная доза антрациклинов	0,000	0,000	-0,376	-2,394	0,030
3	(Константа)	0,637	0,074		8,626	0,000
	Лучевая терапия	-0,145	0,027	-0,746	-5,315	0,000
	Суммарная доза антрациклинов	0,000	0,000	-0,380	-2,728	0,016
	NA (баллы)	-0,006	0,003	-0,317	-2,259	0,040
Модель	Зависимая переменная: Et/At	Нестандартизированные коэффициенты		Стандартизированные коэффициенты	t	p
		β-коэффициент	SEM	β-коэффициент		
1	(Константа)	1,486	0,097		15,300	0,000
	Лучевая терапия	-0,396	0,134	-0,608	-2,968	0,010
2	(Константа)	2,104	0,301		6,992	0,000
	Лучевая терапия	-0,287	0,130	-0,440	-2,200	0,045
	ЧСС	-0,009	0,004	-0,429	-2,146	0,050

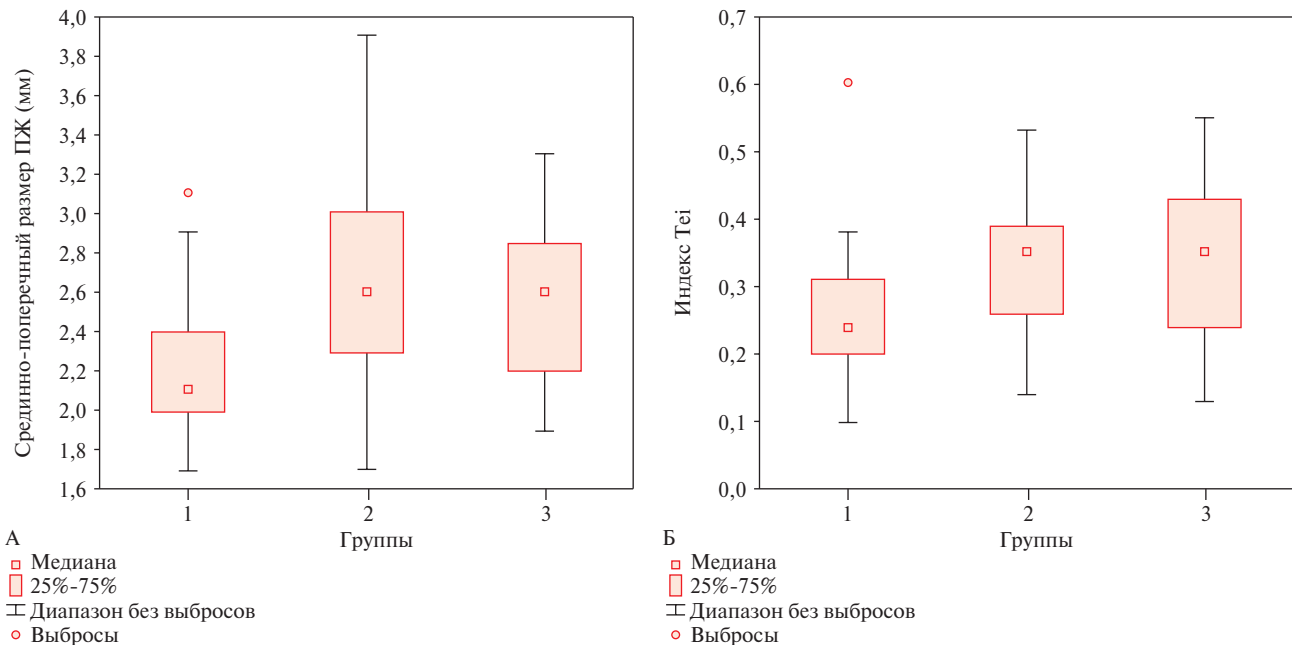


Рис. 1 Показатели систолической функции ПЖ в сравниваемых группах: А — значения срединно-поперечного размера ПЖ, Б — значения значения индекса Tei.

отмечено в группе с онкологическими заболеваниями. Группы были сопоставимы между собой по показателям, характеризующим продольную и глобальную деформацию, значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ) (таблица 2).

При сравнении линейных показателей, характеризующих размеры ПЖ, выявлено, что в основной группе срединный поперечный размер ПЖ был значимо больше по сравнению с группой контроля (рисунок 1 А) ( $p < 0,001$  при сравнении

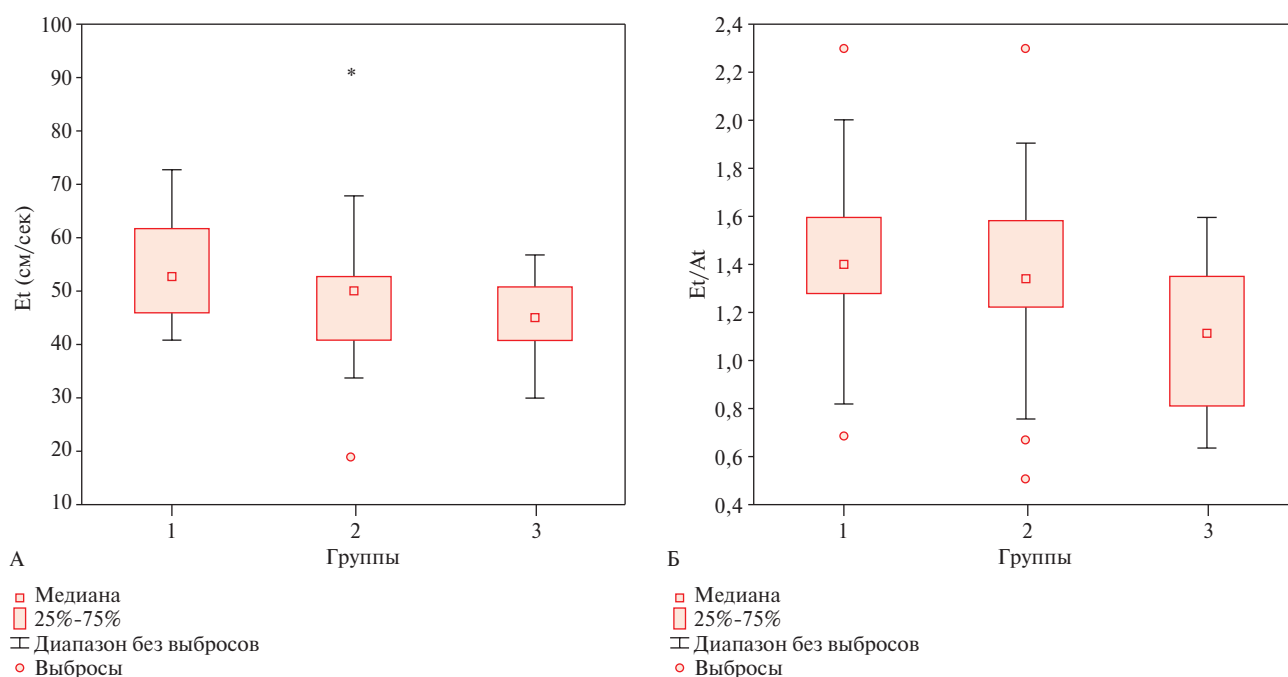


Рис. 2 Показатели диастолической функции ПЖ в сравниваемых группах: А — значения раннедиастолической скорости наполнения ПЖ (Et), Б — значения отношения Et/At.

со 2 и 3 группами). Систолическая функция ПЖ была сопоставима в исследуемых группах как при сравнении с группой контроля, так и в динамике (таблица 3). Выявлена бо́льшая толщина передней стенки ПЖ у женщин с РМЖ по сравнению с группой контроля. Также отмечена тенденция к увеличению толщины передней стенки ПЖ в динамике в течение 6 мес. наблюдения ( $p < 0,001$  при сравнении 3 группы с 1 и 2 группами). Значимой динамики со стороны линейных показателей ПЖ в группе с РМЖ за время наблюдения выявлено не было.

Количество пациенток с наличием регургитации на ТК преобладало в основной группе в сравнении с контрольной (85,0 vs 60,0%) ( $p = 0,023$  и  $p = 0,05$  при сравнении 1 группы со 2 и 3, соответственно). При этом выраженность регургитации не превышала 1-ю ст. При оценке транстрикуспидальных потоков выявлены различия в скорости раннего диастолического транстрикуспидального потока (Et) в группе женщин с РМЖ по сравнению с группой контроля. В динамике у женщин с РМЖ отмечается снижение Et. Несмотря на то, что степень снижения Et в течение 6 мес. не была существенной, уровень Et в динамике в основной группе (группа 3) был значимо ниже, чем в контроле (рисунок 2 А) ( $p = 0,003$ ). Отмечено увеличение скорости позднего диастолического транстрикуспидального потока в динамике у пациенток основной группы, однако различия не достигли статистической значимости. Соотношение раннего и позднего диастолического тран-

трикуспидального потока значимо снизилось за время наблюдения в основной группе (рисунок 2 Б) ( $p = 0,012$  при сравнении со 2 группой;  $p = 0,001$  при сравнении с 1 группой). Показатели тканевой доплерографии имели динамику, подобную изменениям показателей при импульсно-волновой доплерографии. Отмечены бо́льшие значения индекса Tei в группе после ХТ, как при первом обследовании ( $p = 0,003$ ), так и в динамике через 6 мес. ( $p = 0,13$ ) по сравнению с контрольной группой (рисунок 1 Б). Индекс Tei  $> 0,28$  в основной группе выявлен у 60,8 vs 32,0% в группе контроля. Отмечены тенденции к снижению амплитуды TAPSE у женщин с РМЖ. Уровень и динамика изменения давления в легочной артерии были сопоставимы в изучаемых группах (таблица 4).

Для уточнения взаимосвязи клинических и психосоциальных факторов с показателями систолической и диастолической функции ПЖ в модель множественной логистической регрессии включили следующие показатели: возраст, индекс массы тела, систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС), баллы по шкалам NA и SI, проведение лучевой терапии, суммарная доза антрациклинов. Для индекса Tei в модель вошли проведение лучевой терапии, суммарная доза антрациклинов и баллы по шкале NA (таблица 5):  $F(3,17) = 12,548$ ,  $p < 0,001$ ,  $R^2 = 0,729$ . Для отношения Et/At значимыми факторами были дополнительное проведение лучевой терапии и ЧСС (таблица 5):  $F(2,16) = 12,548$ ,  $p = 0,005$ ,  $R^2 = 0,526$ .

## Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что на фоне терапии антрациклином у больных РМЖ по сравнению с контрольной группой выявлены признаки поражения правых отделов сердца: увеличение размеров ПЖ, снижение показателя Et, отношения Et/At, увеличение индекса Tei ПЖ. В то же время не отмечено существенного снижения фракции выброса и продольной деформации ЛЖ — общепринятых критериев развития кардиотоксичности противоопухолевого лечения.

В предыдущих исследованиях было отмечено увеличение объемов ПЖ на фоне противоопухолевой терапии [5, 6, 20, 21]. В исследовании Zhao R, et al. [6] у больных с диффузной большой В-клеточной лимфомой на фоне 4 курсов терапии на основе антрациклина отмечено при 3D-ЭхоКГ-увеличение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ПЖ. По окончании 6 курсов терапии кардиотоксичность развилась у 36% больных, при этом динамика конечно-систолического объема ПЖ оказались одним из факторов независимо ассоциированным с ее развитием [6]. Отсутствие сопоставления с данными магнитно-резонансной томографии сердца было признано одним из ограничений данной работы, которое было преодолено в последующем de Souza TF, et al. [21]. В этом исследовании отмечено снижение фракции выброса ПЖ через 9 мес. приема антрациклинов ( $p < 0,001$ ). Исходный индекс конечно-систолического объема ПЖ, превышающий его медианное значение, предсказывал повышенный риск развития кардиотоксичности после приема антрациклинов. Похожие результаты отмечены и в работе Planek MIC, et al. [5], у больных через полгода лечения доксорубицином выявлено снижение фракционного изменения площади ПЖ.

Кроме объемных показателей были изучены и другие параметры ПЖ. На фоне противоопухолевой терапии ухудшались показатели деформации ПЖ — продольная деформация свободной стенки ПЖ [4-6] и GLS [5]. По данным магнитно-резонансной томографии на фоне развития кардиотоксичности отмечались признаки атрофии ПЖ (снижение индекса массы и массы кардиомиоцитов ПЖ) и диффузного интерстициального фиброза [21].

Следует отметить, что показатели диастолической функции ПЖ меньше исследованы, хотя ранее было показано, что диастолическая дисфункция ПЖ развивается раньше систолической при воздействии неблагоприятных патофизиологических факторов [22-24]. Например, у больных с хроническим коронарным синдромом диастолическая дисфункция ПЖ выявлялась в несколько раз чаще по сравнению с систолической дисфункцией [24] и была независимым прогностическим фактором развития послеоперационной сердечной недо-

статочности после операции коронарного шунтирования [9]. В настоящем исследовании показатели диастолической функции ПЖ также оказались в наибольшей степени подвержены влиянию терапии антрациклином по сравнению с другими параметрами функции ПЖ. Несколько удивителен тот факт, что, несмотря на существование большого числа современных методов оценки систолической и диастолической функции (показатели деформации миокарда ПЖ, изучение движения его стенок в режиме тканевого Допплера) наиболее информативным оказался традиционный показатель — отношение скоростей Et/At на ТК. Похожая закономерность наблюдалась и в одном из предыдущих исследований [9]. Пока трудно объяснить эти факты, можно лишь отметить, что и в реальной клинической практике традиционные методы оценки функции ПЖ существенно преобладают над использованием новейших разработок (3D-ЭхоКГ, оценка деформации миокарда) [25]. По-видимому, прицельное исследование диастолической функции ПЖ заслуживает внимания при проведении дальнейших исследований по кардиотоксичности противоопухолевых препаратов.

Ранее было показано, что у больных с запущенными стадиями немелкоклеточного рака легких наличие депрессии было связано с ухудшением КЖ, а личностные черты — с наличием тревожности [26]. В то же время у онкологических больных отмечается высокая распространенность типа личности Д и его ассоциация с низким КЖ [17, 18]. Ранее была показана бóльшая выраженность симптомов во время ХТ при типе личности Д [17], а в настоящем исследовании впервые выявлена ассоциация одного из его компонентов (NA) с развитием систолической дисфункции ПЖ, что указывает на целесообразность дальнейших исследований в данной области.

В литературе нет однозначного ответа на вопрос — насколько одновременно изменяется функция левых и правых отделов сердца на фоне приема ХТ. В ряде исследований отмечается появление дисфункции ПЖ при еще сохраненной функции ЛЖ [5, 6], в других работах отмечено одновременное снижение функции обоих желудочков или более заметное снижение функции ЛЖ [4, 21]. Кроме того, было показано, что ухудшение функции ЛЖ и ПЖ слабо коррелирует между собой [15]. Причина таких разночтений пока остается неясной, тем не менее результаты настоящего исследования скорее подтверждают первую точку зрения.

**Ограничения исследования.** Некоторые дополнительные ограничения этого исследования требуют комментариев. Во-первых, исследование проводилось в одном центре и для подтверждения полученных результатов необходимо его воспроизведение в других центрах или в многоцентровом

исследовании. Во-вторых, в настоящем исследовании не было случаев клинически выраженной кардиотоксичности, поэтому для определения клинической значимости наших результатов потребуются более длительные периоды наблюдения при включении большего числа пациентов. В-третьих, ограничение дизайна исследования (включение пациентов ретроспективно, уже на фоне проводимой терапии) потребует проведения в будущем проспективных исследований с оценкой изученных показателей до начала ХТ и после завершения ее курса.

## Заключение

На фоне проведения ХТ антрациклином у женщин с РМЖ отмечено ухудшение систолической

(увеличение индекса  $Te_i$ , увеличение объемов ПЖ) и диастолической (снижение показателей  $Et$  и  $Et/At$ ) функции ПЖ. Данные изменения не сопровождались снижением фракции выброса и глобальной продольной деформации ЛЖ. С индексом  $Te_i$  были ассоциированы проведение лучевой терапии, суммарная доза антрациклинов и количество баллов по шкале NA, с отношением  $Et/At$  — проведение лучевой терапии и ЧСС. Клиническое и прогностическое значение данных субклинических изменений функции ПЖ требует дальнейших исследований.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
2. Biersmith MA, Tong MS, Guha A, et al. Multimodality Cardiac Imaging in the Era of Emerging Cancer Therapies. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e013755. doi:10.1161/JAHA.119.013755.
3. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. *Circulation Research*. 2016;118:1008-20. doi:10.1161/circresaha.115.303633.
4. Cherata DA, Donoiu I, Diaconu R, et al. Longitudinal strain analysis allows the identification of subclinical deterioration of right ventricular function in patients with cancer therapy-related left ventricular dysfunction. *Discoveries (Craiova)*. 2019;7(2):e94. doi:10.15190/d.2019.7.
5. Planek MIC, Manshad A, Hein K, et al. Prediction of doxorubicin cardiotoxicity by early detection of subclinical right ventricular dysfunction. *Cardiooncology*. 2020;6:10. doi:10.1186/s40959-020-00066-8.
6. Zhao R, Shu F, Zhang C, et al. Early detection and prediction of Anthracycline-induced right ventricular Cardiotoxicity by 3-dimensional echocardiography. *JACC: CardioOncology*. 2020;2(1):13-22. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.007.
7. Tadic M, Cuspidi C, Bombelli M, et al. Right heart remodeling induced by arterial hypertension: Could strain assessment be helpful? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(2):400-7. doi:10.1111/jch.13186.
8. Surkova E, Muraru D, Genovese D, et al. Relative Prognostic Importance of Left and Right Ventricular Ejection Fraction in Patients With Cardiac Diseases. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(11):1407-15. doi:10.1016/j.echo.2019.06.009.
9. Sumin AN, Korok EV, Sergeeva TJ. Preexisting Right Ventricular Diastolic Dysfunction and Postoperative Cardiac Complications in Patients Undergoing Nonemergency Coronary Artery Bypass Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(3):799-806. doi:10.1053/j.jvca.2020.09.100.
10. Tello K, Seeger W, Naeije R, et al. Right heart failure in pulmonary hypertension: Diagnosis and new perspectives on vascular and direct right ventricular treatment. *Br J Pharmacol*. 2021;178:90-107. doi:10.1111/bph.14866.
11. Amsellem M, Mercier O, Kobayashi Y, et al. Forgotten No More: A Focused Update on the Right Ventricle in Cardiovascular Disease. *JACC Heart Fail*. 2018;6(11):891-903. doi:10.1016/j.jchf.2018.05.022.
12. Tadic M, Cuspidi C, Hering D, et al. The influence of chemotherapy on the right ventricle: did we forget something? *Clin Cardiol*. 2017;40(7):437-43. doi:10.1002/clc.22672.
13. Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, et al. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):145-54. (In Russ.) Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г. и др. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал*. 2017;3(143):145-54. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
14. Ansheles AA, Sergienko IV, Prus YuA, et al. Nuclear imaging of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2537. (In Russ.) Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Прус Ю.А. и др. Радионуклидная диагностика кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2537. doi:10.15829/1728-8800-2021-2537.
15. Raykh OI, Sumin AN, Korok EV. The Influence of Personality Type D on Cardiovascular Prognosis in Patients After Coronary Artery Bypass Grafting: Data from a 5-Year-Follow-up Study. *Int J Behav Med*. 2022;29(1):46-56. doi:10.1007/s12529-021-09992-y.
16. Kessing D, Denollet J, Widdershoven J, Kupper N. Self-care and health-related quality of life in chronic heart failure: A longitudinal analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2017;16(7):605-13. doi:10.1177/1474515117702021.
17. Kim SR, Nho JH, Nam JH. Relationships among Type-D personality, symptoms and quality of life in patients with ovarian cancer receiving chemotherapy. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2018;39(4):289-96. doi:10.1080/0167482X.2017.1372416.
18. Kim SR, Nho JH, Kim HY, et al. Type-D personality and quality of life in patients with primary brain tumours. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2021;30(2):e13371. doi:10.1111/ecc.13371.
19. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med*. 2005;67(1):89-97. doi:10.1097/01.psy.0000149256.81953.49.
20. Barthur A, Brezden-Masley C, Connelly KA, et al. Longitudinal assessment of right ventricular structure and function by cardiovascular magnetic resonance in breast cancer patients treated with trastuzumab: a prospective observational study.

- J Cardiovasc Magn Reson. 2017;19(1):44. doi:10.1186/s12968-017-0356-4.
21. de Souza TF, Silva TQ, Antunes-Correa L, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of right ventricular remodeling after anthracycline therapy. *Sci Rep.* 2021;11(1):17132. doi:10.1038/s41598-021-96630-y.
22. Miao Y, Zhang W, Zhong Y, et al. Diastolic function of the right ventricle is impaired in experimental type 2 diabetic rat models. *Turk J Med Sci.* 2014;44:448-53. doi:10.3906/SAG-1212-12.
23. Murch SD, La Gerche A, Roberts TJ, et al. Abnormal right ventricular relaxation in pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2015;5:370-5. doi:10.1086/681268.
24. Sumin AN, Korok EV, Sergeeva TY. Impaired right ventricular filling in patients with a chronic coronary syndrome. *Med Ultrason.* 2021;23(3). doi:10.11152/mu-2747.
25. Schneider M, Aschauer S, Mascherbauer J, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular function: current clinical practice. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(1):49-56. doi:10.1007/s10554-018-1428-8.
26. de Mol M, Visser S, Aerts J, et al. The association of depressive symptoms, personality traits, and sociodemographic factors with health-related quality of life and quality of life in patients with advanced-stage lung cancer: an observational multi-center cohort study. *BMC Cancer.* 2020;20(1):431. doi:10.1186/s12885-020-06823-3.