

Оригинальная статья

Неконтролируемая артериальная гипертензия у больных раком молочной железы и риск развития кардиотоксичности при антрациклинсодержащей химиотерапии

Е.В. Ощепкова, А.А. Авалян[✉], А.Н. Рогоза, Ш.Б. Гориева, М.А. Саидова, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]ani_avalian@mail.ru**Аннотация**

Цель. Изучение роли эффективности контроля артериального давления (АД) по данным суточного мониторирования АД (СМАД) у больных тройным негативным раком молочной железы (РМЖ) с артериальной гипертензией (АГ) в риске развития кардиотоксичности при антрациклинсодержащей химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы. В исследование были включены 99 больных РМЖ (средний возраст 48 лет [36; 63]), получавших ХТ с включением антрациклинов, таксанов и производных платины. Больным до ХТ проводилось СМАД, которое выявило маскированную неконтролируемую АГ (нАГ). До и после ХТ выполнялось ультразвуковое исследование сердца, включая спекл-трекинг-эхокардиографию в двумерном режиме, также определялась концентрация биомаркеров (высокочувствительный – в.ч. тропонин Т и N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида). Больные РМЖ с маскированной нАГ (n=12) составили основную группу исследования, а больные контролируемой АГ (n=17) и больные с нормотензией (n=70) – группы сравнения.

Результаты. После ХТ у больных нАГ регистрировались большая степень снижения глобальной продольной деформации левого желудочка (global longitudinal strain – GLS), большая частота развития субклинической кардиотоксичности, оцененная по диагностическому критерию GLS; большее увеличение объема левого предсердия и более высокая степень повышения в.ч. тропонина Т. У больных нАГ, получивших более высокую суммарную дозу доxorубина, степень снижения показателя GLS была статистически значимо больше, чем у больных контролируемой АГ.

Заключение. нАГ у больных РМЖ является неблагоприятной в плане риска развития субклинической и клинической кардиотоксичности, особенно при применении высоких доз антрациклина. Метод СМАД необходимо использовать у больных РМЖ как для выявления маскированной АГ, так и для оценки достижения целевого уровня АД до проведения антрациклинсодержащей ХТ.

Ключевые слова: кардиоонкология, артериальная гипертензия, кардиотоксичность, маскированная артериальная гипертензия, химиотерапия, рак молочной железы.

Для цитирования: Ощепкова Е.В., Авалян А.А., Рогоза А.Н. и др. Неконтролируемая артериальная гипертензия у больных раком молочной железы и риск развития кардиотоксичности при антрациклинсодержащей химиотерапии. Системные гипертензии. 2019; 16 (4): 38–44. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190614

Uncontrolled arterial hypertension in patients with breast cancer and the risk of developing cardiotoxicity with anthracycline-containing chemotherapy

[Original Article]

Elena V. Oshchepkova, Ani A. Avalyan[✉], Anatoliy N. Rogoza, Shurat B. Goriéva, Marina A. Saidova, Irina E. Chazova

Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

[✉]ani_avalian@mail.ru

For citation: Oshchepkova E.V., Avalyan A.A., Rogoza A.N. et al. Uncontrolled arterial hypertension in patients with breast cancer and the risk of developing cardiotoxicity with anthracycline-containing chemotherapy. Systemic Hypertension. 2019; 16 (4): 38–44.

DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190614

Abstract

Aim. To study of the role of the effectiveness of blood pressure control according to the daily monitoring of blood pressure in patients with triple negative breast cancer with arterial hypertension at risk of developing cardiotoxicity with anthracycline-containing chemotherapy.

Materials and methods. The study included 99 breast cancer patients (mean age 48 years [36; 63]) who received chemotherapy including anthracyclines, taxanes and platinum-based agent. Before chemotherapy, patients underwent 24-hour blood pressure monitoring, which revealed masked uncontrolled hypertension. Before and after chemotherapy, echocardiography was performed, including speckle tracking echocardiography in a two-dimensional mode, and the concentration of biomarkers (highly sensitive troponin T and NT-proBNP) was also determined. Patients with breast cancer with masked uncontrolled hypertension (n=12) were the main group of the study, and patients with controlled hypertension (n=17) and patients with normotension (n=70) were the comparison group.

Results. After chemotherapy in patients with uncontrolled hypertension, a large degree of decrease in global longitudinal strain (GLS) was recorded, a high incidence of subclinical cardiotoxicity, assessed by the diagnostic criterion of GLS; a larger increase in the volume of the drug and a higher degree of increase in highly sensitive troponin T. In patients with uncontrolled hypertension who received a higher total dose of doxorubicin, the degree of decrease in GLS was statistically significantly greater than in patients with controlled hypertension.

Conclusion. Uncontrolled hypertension in patients with breast cancer is unfavorable in terms of the risk of developing subclinical and clinical cardiotoxicity, especially when using high doses of anthracycline. The method of daily monitoring of blood pressure should be used in patients with breast cancer both to detect masked hypertension and to assess the achievement of the target level of blood pressure before anthracycline-containing chemotherapy.

Key words: cardio-oncology, arterial hypertension, cardiotoxicity, masked arterial hypertension, chemotherapy, breast cancer.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у женщин во многих странах мира, включая Россию [1], и одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний. Современные химиотерапевтические препараты: трастузумаб, таргетная терапия и др., а также давно используемые, но эффективные антрациклины являются стандартными методами лечения РМЖ и в сочетании с лучевой терапией и/или оперативным вмешательством улучшают безрецидивную выживаемость больных с онкологическими заболеваниями [2]. Вместе с тем химиотерапия (ХТ) и лучевая тера-

пия оказывают неблагоприятное воздействие на различные органы больного, в первую очередь на сердечно-сосудистую систему.

Кардиотоксичность (КТ) является одним из серьезных побочных эффектов противоопухолевой терапии и приводит к развитию и/или прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в ряде случаев со смертельным исходом [3, 4]. При проведении ХТ кардиотоксическими препаратами может быть период субклинического поражения миокарда левого желудочка (ЛЖ), который не проявляется симптомами сердечной недостаточности (СН) и не выявляется с

помощью традиционных эхокардиографических (ЭхоКГ) методов (фракция выброса – ФВ ЛЖ по методу Simpson's Biplane). В последние годы применяется новый метод спекл-трекинг-эхокардиографии с определением показателя глобальной продольной деформации ЛЖ (global longitudinal strain – GLS), который позволяет выявить наиболее ранние изменения функционального состояния миокарда ЛЖ.

К одним из наиболее кардиотоксичных химиопрепаратов относятся антрациклины, которые оказывают прямое необратимое токсическое поражение кардиомиоцитов, приводя к их апоптозу [5, 6].

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных заболеваний среди ССЗ. Кроме того, она является и фактором риска развития ССЗ [7]. Установлена высокая распространенность АГ среди населения. Так, в Российской Федерации, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах), АГ выявлена у 45,4% мужчин и 41,6% женщин в возрасте от 25 до 64 лет [8].

ССЗ, включая АГ, являются факторами риска развития КТ при проведении ХТ [9]. АГ может впервые развиться (индуцированная АГ) или прогрессировать в процессе ХТ [10]. Индуцированная АГ чаще развивается при лечении онкологических заболеваний анти-VEGF-препаратами (от 19 до 44% случаев). Механизмами развития и прогрессирования АГ при ХТ могут быть эндотелиальная дисфункция, повышение жесткости сосудов, нарушение функции почек и др. [10–12].

Высокая распространенность как АГ, так и РМЖ обуславливает их частое сочетание. Лечение АГ включает немедикаментозные меры и медикаментозную терапию с целью максимального снижения риска развития ее осложнений (ишемическая болезнь сердца, включая инфаркт миокарда, СН, инсульт, хроническая болезнь почек – ХБП и др.) [13]. Для минимизации риска развития осложнений при АГ необходимо снижение артериального давления (АД) до целевых уровней не только по данным клинического АД (АДкл), но и по данным метода суточного мониторирования АД (СМАД), т.е. нормализация всех показателей суточного профиля АД. Одни из показаний к проведению СМАД – оценка эффективности антигипертензивной терапии (АГТ), выявление маскированной АГ, включая маскированную неконтролируемую АГ (НАГ) [14].

Единичные работы показали положительный кардиопротективный эффект ряда антигипертензивных препаратов (АГП) у онкологических больных, подвергшихся ХТ [15]. Однако остается неизученным вопрос о роли достижения целевого уровня АД в риске развития КТ при применении ХТ.

Цель исследования – изучение роли эффективности контроля АД по данным СМАД у больных тройным негативным РМЖ с АГ в риске развития КТ при антрациклинсодержащей ХТ.

Материалы и методы

В исследование включены 99 больных (женщин) с первично операбельным и первично неоперабельным тройным негативным РМЖ. У 29 (29,4%) больных, по данным анамнеза, была диагностирована АГ длительностью 5 лет. Обследование, верификация диагноза, назначение противоопухолевых препаратов и последующее наблюдение за больными проводились в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Все больные получали комбинированную ХТ антрациклинами (доксорубин), таксанами (паклитаксел) и производными платины (цисплатин). Кумулятивная доза доксорубина за весь период лечения для больных с первично операбельным РМЖ составила 200 мг/м², а для больных с первично неоперабельным РМЖ – 320 мг/м².

Перед назначением ХТ и после ее завершения больные были обследованы в ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

Критерии включения и исключения из исследования описаны в предыдущих публикациях [16].

Всем больным проводилось трехкратное измерение клинического АД методом Н.С. Короткова с интервалом 1–2 мин в положении сидя. За уровень АД принималось среднее двух последних измерений. У больных РМЖ с АГ проводилась коррекция АГТ с достижением целевого уровня АД по данным АДкл. Десять (34,5%) больных РМЖ с АГ ранее не получали постоянную АГТ, были назначены АГП: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II; β-адреноблокаторы и антагонисты кальция в виде монотерапии, но у большинства больных – их комбинации. Оценка эффективности контроля АД (достижение целевого АД) проводилась по АДкл. Больным РМЖ до ХТ проводилось СМАД, но показатели суточного профиля оценивались ретроспективно по завершении всех курсов ХТ. При проведении СМАД использовался прибор VPLab фирмы «Петр Телгин» с осциллометрическим методом измерения АД и наличием режима полного сохранения информационных сигналов. Монитор устанавливался в утреннее время в 9–10 ч (показания регистрировались в течение 26 ч). Регистрация исследуемых параметров проводилась автоматически через определенный интервал времени – каждые 30 мин днем и 60 мин ночью. Анализ результатов проводился индивидуально в соответствии с дневником больного. За целевые показатели АД принимались общепринятые критерии [14].

Ретроспективный анализ эффективности достижения целевого уровня АД, оцененный методом СМАД, выявил маскированную НАГ у 12 больных РМЖ с АГ, эти больные составили основную группу исследования, а 17 больных РМЖ с контролируемой АГ (КАГ) и 70 больных с нормотензией – группы сравнения. Следует отметить, что среди 85 больных РМЖ с исходной нормотензией по данным АДкл при ретроспективной оценке показателей СМАД у 15 была выявлена маскированная (истинная) АГ. Эти больные были исключены из анализа в данной работе.

ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом аппарате Vivid-9. Для оценки систолической функции ЛЖ определялась ФВ ЛЖ в режиме четырех и двух камер по методу Simpson's Biplane. Снижение ФВ ЛЖ более 10% от исходного уровня и ниже 53% считалось признаками развития КТ на фоне проведения ХТ.

Для оценки показателя GLS были получены двумерные изображения из апикального доступа в режиме двух, трех и четырех камер. Далее проводился количественный анализ изображений на рабочей станции EchoPac PC (GE Healthcare, США) с использованием программы 2D Strain. Согласно данным литературы за норму GLS принимаются значения -20,0% и более. Согласно рекомендациям, диагностическим критерием развития субклинической КТ считается снижение показателя GLS более чем на 15% от исходного уровня [9].

Для оценки диастолической функции (ДФ) ЛЖ из апикальной четырехкамерной позиции в режиме импульсно-волновой доплерографии оценивался трансмитральный поток. Проводилось измерение максимальной скорости раннего (пик Е) и позднего (пик А) диастолического наполнения ЛЖ, также соотношения максимальной скорости раннего (пик Е) диастолического наполнения ЛЖ к позднему (пик А) – Е/А. В норме соотношение Е/А составляет 0,8–2,0. Нарушением ДФ ЛЖ считали соотношение Е/А менее 0,8 и более 2,0. Для выявления диастолической дисфункции также определяли отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик Е) к средней скорости раннего диастолического смещения латерального и септального сегментов кольца митрального клапана по данным тканевой миокардиальной доплерографии (Е'). Нормальным считали соотношение Е/Ем<8, а при соотношении Е/Ем>14 давление наполнения ЛЖ считали повышенным. Для расчета систолического давления в легочной артерии (СДЛА) применяли следующую формулу: СДЛА=мГДсТК+ДПП, где мГДсТК – максимальный систолический градиент на трикуспидальном клапане, ДПП – давление в правом предсердии. Следует отметить, что ДПП определяли по диаметру нижней полой вены и ее коллабированию на вдохе.

Таблица 1. Характеристика больных РМЖ с НАГ, КАГ и нормотонзией до ХТ

Table 1. Characteristics of breast cancer patients with uncontrolled arterial hypertension, controlled arterial hypertension and normotension before chemotherapy

	Больные РМЖ с НАГ (n=12)	Больные РМЖ с КАГ (n=17)	Больные РМЖ с нормотонзией (n=70)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	1	2	3			
Возраст, лет	61,5 [54,5; 65,5]	56 [52; 63]	45 [39,7; 50,0]	>0,05	<0,05	<0,05
Число женщин пожилого возраста (60–75 лет), n (%)	7 (58,3%)	8 (47,1%)	3 (4,3%)	>0,05	<0,05	<0,05
САДкл, мм рт. ст.	130 [127,5; 130]	134 [123; 140]	110 [110; 120]	<0,05	<0,05	<0,05
ДАДкл, мм рт. ст.	85 [78,8; 85]	87 [80; 92]	75 [70; 82]	>0,05	<0,05	<0,05
Длительность АГ (по анамнезу)	5,5 [2,7; 7,5]	4,0 [2; 12]	–	>0,05		
САДдн, мм рт. ст.	149,4±4,5	130±2,4	115±2,3	<0,05	>0,05	<0,05
ДАДдн, мм рт. ст.	93,5±2,3	82,5±2,5	70,4±3,1	<0,05	>0,05	<0,05
САДн, мм рт. ст.	135,6±5,5	117,4±2,6	110,8±2,4	<0,05	>0,05	<0,05
ДАДн, мм рт. ст.	78,4±3,6	65,1±2,6	60,5±2,2	<0,05	>0,05	<0,05
ОХС, ммоль/л	5,6 [5,4; 6,3]	5,7 [4,9; 6,3]	5,1 [4,5; 5,8]	>0,05	>0,05	>0,05
Частота гиперхолестеринемии, n (%)	9 (75%)	11 (74,7%)	30 (42,9%)	>0,05	<0,05	<0,05
ИМТ, кг/м ²	30,1 [26,8; 33,5]	29,0 [25,3; 35,3]	23,6 [21,2; 27,0]	>0,05	<0,05	<0,05
Креатинин, мкмоль/л	73,5 [61,5; 76,0]	77,0 [69,4; 85,5]	68,0 [62,4; 77,5]	>0,05	>0,05	>0,05
Частота ХБП III стадии, n (%)	1 (8,3%)	2 (11,8%)	1 (1,4%)	>0,05	>0,05	<0,05

Таблица 2. Исходные данные эхокардиографии у больных РМЖ с НАГ, КАГ и нормотонзией до ХТ

Table 2. Baseline echocardiography results in breast cancer patients with uncontrolled arterial hypertension, controlled arterial hypertension and normotension before chemotherapy

	Больные РМЖ с НАГ (n=12)	Больные РМЖ с КАГ (n=17)	Больные РМЖ с нормотонзией (n=70)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	1	2	3			
ФВ ЛЖ (по методу Simpson's Biplane), %	63,4 [62,3; 65,5]	64,5 [61,2; 68,3]	66,0 [63,3; 68]	нд	нд	нд
GLS, %	-17,8 [-19; -14,6]	-18,3 [-21,3; -17,5]	-20,6 [-22,4; -19,1]	0,06	<0,05	<0,05
Частота сниженного GLS, n (%)	9 (75%)	10 (58,8%)	14 (20%)	нд	<0,05	<0,05
Е, см/с	68 [65,0; 70,0]	69 [65,0; 76,0]	83 [78; 90]	нд	<0,05	<0,05
Е/А	0,75 [0,7; 0,8]	0,75 [0,7; 0,8]	1,4 [1,2; 1,6]	нд	<0,05	<0,05
Em (s), см/с	7,5 [7,0; 9,0]	8,0 [6,0; 8,0]	10,0 [9,0; 12,0]	нд	<0,05	<0,05
Em (l), см/с	9,5 [9,0; 11,0]	9,0 [8,0; 11,0]	14,0 [12,0; 17,0]	нд	<0,05	<0,05
Е/Е'	8,7 [7,2; 9,4]	8,8 [7,4; 10,0]	6,7 [6,0; 7,5]	нд	нд	нд
Объем ЛП, мл	72 [63,2; 79,2]	61,1 [46,8; 70,3]	45,5 [40,8; 49,6]	нд	<0,05	<0,05
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	34,8 [33,6; 37,9]	32,3 [27,5; 35,0]	26,8 [24,0; 29,1]	нд	<0,05	<0,05
Частота увеличенного индексированного объема ЛП, n (%)	8 (66,7%)	6 (35,3%)	3 (4,3%)	<0,05	<0,05	<0,05
ОТС ЛЖ	0,43 [0,42; 0,45]	0,42 [0,37; 0,44]	0,37 [0,31; 0,40]	нд	0,01	<0,05
ГЛЖ + концентрическое ремоделирование, n (%)	11 (91,7%)	11 (64,7%)	6 (8,6%)	нд	<0,05	<0,05

Примечание. ОТС – относительная толщина стенок, Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, Em (s) и Em (l) – скорости раннего диастолического смещения латерального и септального сегментов кольца митрального клапана по данным тканевой миокардиальной доплерографии (Е').

Note. E – left ventricular minimal early diastolic velocity, Em (s) and Em (l) – speed of early diastolic displacement of lateral and septal segments of mitral annulus according to tissue myocardial dopplerography (E').

Определение биомаркеров (высокочувствительный – в.ч. тропонин Т и N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP) выполнялось у 47 больных РМЖ.

Для определения суммарного сердечно-сосудистого риска применялась шкала SCORE. В данной шкале учитывались следующие факторы риска: пол, возраст, статус курения, уровень систолического АД (САД), общий холестерин (ОХС) крови. Результаты оценивались как низкий при показателе менее 1%, средний или умеренно повышенный – от более 1 до 5%, высокий – от более 5 до 10% и очень высокий риск – при показателе более 10%.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica, версия 10 (StatSoft, США). Для параметров, имеющих нормальное распределение, результаты представлены как $M \pm Std$, для параметров, имеющих распределение, отличное от нормального, – в виде медианы (Me) с 25 и 75-м процентилями. Статистически значимыми считались

различия при $p < 0,05$. При нормальном распределении между собой данные сравнивались с помощью критерия Стьюдента. Если выборки не соответствовали нормальному распределению, использовали U-тест по методу Манна–Уитни (между группами) и критерий Вилкоксона (внутри группы). Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. При интерпретации данных использовалась следующая классификация силы корреляции в зависимости от значения его коэффициента: до 0,2 – очень слабая; до 0,5 – слабая; до 0,7 – средняя; до 0,9 – высокая; свыше 0,9 – очень высокая корреляция.

Результаты

У всех больных РМЖ с АГ по данным АДкл был достигнут целевой уровень АД, а по данным СМАД была выявлена неконтролируемая (маскированная) АГ, которая составила 41,3% (n=12). У этих больных по данным СМАД чаще выявлялось по-

Таблица 3. Динамика показателей ЭхоКГ после ХТ у больных РМЖ с НАГ, КАГ и нормотонзией

Table 3. Echocardiography results dynamics after chemotherapy in breast cancer patients with uncontrolled arterial hypertension, controlled arterial hypertension and normotension.

	Больные РМЖ с НАГ (n=12)	Больные РМЖ с КАГ (n=17)	Больные РМЖ с нормотонзией (n=70)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	1	2	3			
ФВ ЛЖ (по методу Simpson's Biplane), % (абсолютные показатели)	59,3 [57,0; 63,9]	59,6 [55,9; 66,0]	62,0 [58,1; 64,0]	нд	нд	нд
Динамика (Δ%)	-6,1±2,9	-7,4±2,2	-7,8±1,0	нд	нд	нд
GLS, % (абсолютные показатели)	-14,9 [-16,9; -12,0]	-16,6 [-18,7; -14,2]	-18,4 [-19,9; -17,2]	<0,05	<0,05	<0,05
Динамика (Δ%)	-16,5±4,3	-10,3±3,2	-11,2±1,3	<0,05	<0,05	нд
Е, см/с	65 [60,0; 71,5]	65 [63,0; 70,0]	75 [69,0; 83,0]	нд	0,06	0,06
Динамика (Δ%)	-5,7±2,0	-6,7±2,0	-9,4±0,9	нд	нд	нд
Е/А (абсолютные показатели)	0,7 [0,6; 0,7]	0,7 [0,6; 0,7]	1,1 [1,0; 1,3]	нд	<0,05	<0,05
Динамика (Δ%)	-8,4±1,9	-8,3±1,7	16,7±1,7	нд	<0,05	<0,05
Em (s), см/с (абсолютные показатели)	7,0 [6,0; 7,0]	7,0 [6,0; 8,0]	9,0 [8,0; 10,0]	нд	нд	нд
Динамика (Δ%)	-12,3±4,3	-11,9±3,7	-11,8±1,7	нд	нд	нд
Em (l), см/с (абсолютные показатели)	9,0 [8,2; 10,5]	8,0 [7,0; 11,0]	13,0 [11,0; 15]	нд	<0,05	<0,05
Динамика (Δ%)	-7,8±3,3	-6,9±3,1	-7,1±2,5	нд	нд	нд
Е/Е' (абсолютные показатели)	8,6 [7,5; 9,0]	8,9 [7,5; 9,3]	6,8 [5,9; 8,2]	нд	нд	нд
Динамика (Δ%)	1,2±0,2	1,1±0,1	1,4±0,1	нд	<0,05	<0,05
Объем ЛП, мл (абсолютные показатели)	74,0 [64,3; 76,5]	64,0 [57,8; 74,2]	50,9 [46,4; 56,9]	<0,05	<0,05	<0,05
Динамика (Δ%)	+3,5±1,7	+4,3±2,7	+11,3±2,8	нд	<0,05	<0,05
Индексированный объем ЛП, мл/м ² (абсолютные показатели)	36,0 [33,6; 38,0]	33,7 [29,0; 37,0]	29,9 [26,2; 33,0]	нд	<0,05	<0,05
Частота увеличенного индексированного объема ЛП, n (%)	8 (66,7%)	7 (41,2%)	9 (12,9%)	нд	<0,05	<0,05
Динамика (Δ%)	+3,3±1,3	+5,3±2,0	+10,5±2,5	нд	<0,05	<0,05

вышенное АД в ночные часы (58,3%, n=7), реже – в дневные (25,0%, n=3) и в дневные + ночные часы (16,7%, n=2).

Исходная характеристика больных РМЖ с НАГ, КАГ и нормотонзией представлена в табл. 1.

Больные РМЖ с КАГ и НАГ статистически значимо отличались от больных с нормотонзией по возрасту (были старше в среднем на 10 лет), уровням САДкл, диастолического АДкл (ДАДкл) и индекса массы тела – ИМТ (больные АГ имели избыточную массу тела/ожирение I-й степени). Статистически значимых различий по содержанию ОХС выявлено не было. Гиперхолестеринемия была выявлена у 75,0% больных РМЖ с НАГ, у 64,7% больных КАГ и у 42,9% больных РМЖ с нормотонзией. Три (10,3%) больных РМЖ с АГ курили, среди больных РМЖ с нормотонзией курили 6 (8,6%) женщин. По возрасту, уровню АДкл, содержанию ОХС и ИМТ статистически значимых различий выявлено не было между больными КАГ и НАГ (см. табл. 1).

Показатели суточного профиля (САД дневное – САДдн, ДАД дневное – ДАДдн, САД ночное – САДн, ДАД ночное – ДАДн) у больных РМЖ с НАГ были статистически значимо выше, чем у больных РМЖ с КАГ (см. табл. 1). У 1/2 больных НАГ было повышено АД в ночные часы.

Оценка степени риска сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE показала, что у больных РМЖ как с НАГ, так и с КАГ определялся умеренный, а у больных РМЖ с нормотонзией – низкий риск.

Проведен сравнительный анализ исходных характеристик систолической функции, ДФ и показателей ремоделирования ЛЖ (до ХТ) у больных РМЖ с НАГ, КАГ и нормотонзией, результаты представлены в табл. 2.

Систолическая функция (ФВ) ЛЖ у всех больных РМЖ исходно определялась в пределах нормальных значений.

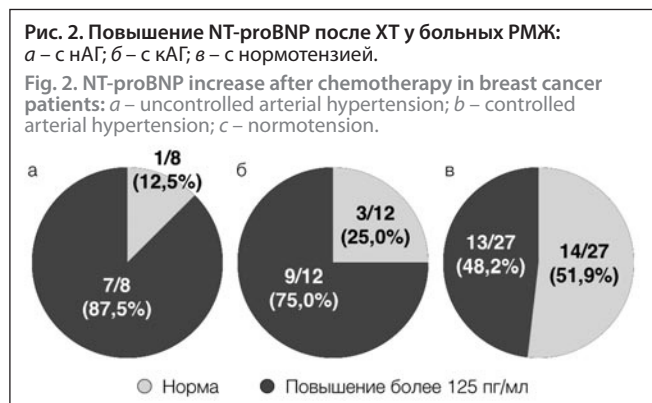
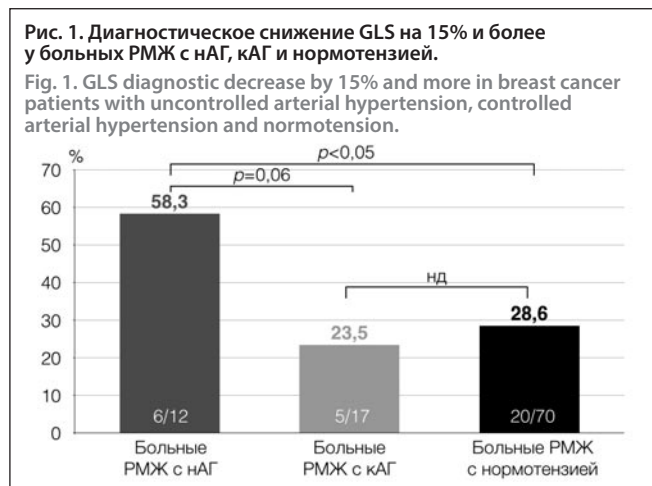
Показатель GLS у больных РМЖ с АГ исходно был статистически значимо ниже, чем у больных с нормотонзией (-18,0% против -20,6%). Следует сказать, что у 65,5% больных РМЖ с АГ

регистрировались исходно низкие значения данного показателя, что свидетельствует о нарушении функции продольных волокон ЛЖ у больных АГ, а у больных РМЖ с нормотонзией эти показатели были в пределах нормальных значений. У больных РМЖ с НАГ наблюдалась тенденция к более низкому показателю GLS, чем у больных КАГ (-17,8% против -18,3%; p=0,06).

Показатели ДФ ЛЖ у больных РМЖ с НАГ и КАГ статистически значимо отличались от аналогичных показателей у больных РМЖ с нормотонзией и превышали нормальные значения. У больных РМЖ с АГ регистрировалось нарушение ДФ миокарда ЛЖ, так, соотношение Е/А было менее 0,8, скорость Em (l) – менее 10 см/с, а объем левого предсердия (ЛП) превышал верхнюю границу нормы (до 52 мл для женщин). Следует отметить, что в среднем по группе больных РМЖ с НАГ показатели индексированного объема ЛП превышали нормальные значения (>34 мл/м²) и частота увеличенного индексированного объема ЛП составила 66,7%, в то время как у больных КАГ – только 35,3%, различия были статистически значимыми.

Показатели ремоделирования ЛЖ (гипертрофия ЛЖ – ГЛЖ + концентрическое ремоделирование) статистически значимо чаще (в 1,8 раза) встречались у больных АГ по сравнению с больными с нормотонзией, но между группами больных НАГ и КАГ различий не выявлено.

При проведении ХТ преобладающее большинство больных РМЖ предъявляли жалобы на учащение частоты сердечных сокращений – ЧСС (средняя ЧСС увеличилась с 73,3±1,5 до 95,6±2,1 уд/мин), в связи с чем дополнительно назначалась пульсурежающая терапия: больным АГ назначалась или увеличивалась доза β-адреноблокаторов, больным с нормотонзией – ивабрадин. После ХТ средняя ЧСС у больных РМЖ составила 87,7±2,0 уд/мин. У 16 больных РМЖ появилась одышка при физической нагрузке. Было сложно дифференцировать генез одышки в связи с тем, что у больных на фоне ХТ разви-



лась также разной степени выраженности анемия, которую химиотерапевты лечили с помощью препаратов железа, в тяжелых случаях – переливанием крови. У больных с жалобами на возникшую одышку ФВ ЛЖ сохранялась в пределах нормальных значений по данным трансторакальной ЭхоКГ. Показатели ЭхоКГ после ХТ представлены в табл. 3.

У всех больных РМЖ регистрировалось снижение ФВ ЛЖ, однако ее показатели оставались в пределах нормальных значений. У 8 (8,1%) больных РМЖ было зарегистрировано снижение ФВ ЛЖ > 10% от исходного уровня, но она также оставалась в пределах нормальных значений, в среднем 52,8±0,5%.

Наиболее значимые изменения после ХТ регистрировались в показателе GLS. После ХТ у всех больных РМЖ отмечалось статистически значимое снижение GLS (см. табл. 3). Степень его снижения у больных РМЖ с НАГ статистически значимо отличалась от степени снижения у больных КАГ и составила 18,2% против 11,1% соответственно (менее 0,05).

Снижение GLS на 15% и более (диагностический критерий КТ) отмечалось у 7 (58,3%) больных РМЖ с НАГ, у 4 (23,5%) – с КАГ и у 24 (28,6%) – с нормотензией (рис. 1).

Показатели ДФ [Е, Е/А, Em (s), Em (l), E/E'] ухудшились у всех больных РМЖ. Обращает на себя внимание увеличение объема ЛП после ХТ, в большей степени у больных НАГ, у которых медиана этого показателя после ХТ составила 74 мл, а медиана индексируемого объема ЛП – 36,0 мл/м², что превышало нормальные показатели. Частота повышенного индексируемого объема ЛП определялась у 66,7% (n=8) больных НАГ, у 35,3% (n=6) – КАГ и только у 2,9% (n=2) – с нормотензией. СДЛА до и после ХТ оставалась в пределах нормы. Данных в пользу легочной гипертензии получено не было.

Далее была проведена оценка биомаркеров (в.ч. тропонин Т и NT-proBNP) до и после ХТ у больных РМЖ. Исходно у всех больных РМЖ средние значения в.ч. тропонина Т находились в пределах нормальных референсных значений.

Обращает на себя внимание, что до ХТ исходная концентрация NT-proBNP у 4/12 (33%) больных РМЖ с КАГ и у 4/8 (50%) с НАГ соответствовала «серой зоне» содержания NT-proBNP, у остальных больных КАГ и НАГ, а также у больных с нормотензией показатели были в пределах нормальных значений.

После ХТ у всех больных РМЖ отмечалось повышение уровня в крови в.ч. тропонина Т разной степени выраженности (табл. 4). Статистически значимое более высокое повышение в.ч. тропонина Т регистрировалось у больных НАГ по сравнению с больными КАГ и группой больных с нормотензией.

После ХТ у больных РМЖ всех 3 подгрупп наблюдалось также повышение в крови концентрации NT-proBNP разной степени выраженности, но у больных как НАГ, так и КАГ степень повышения этого биомаркера статистически значимо была больше, чем у больных с нормотензией (см. табл. 4). Повышение NT-proBNP выше верхней границы нормы (125 пг/мл) регистрировалось у 87,5% (n=7/8) больных НАГ, у 75,0% (n=9/12) – КАГ и менее чем у 1/2 больных с нормотензией (48%, n=13/17); рис. 2.

Анализ индивидуальных показателей NT-proBNP после ХТ выявил следующее. У 7/8 (87,5%) больных РМЖ с НАГ повышение уровня NT-proBNP было более 125 пг/мл, из них у 3/8 (37,5%) находилось в «серой зоне», у 4/8 (50,0%) – более 300 пг/мл, что с учетом клинической симптоматики, появившейся после ХТ (тахикардия, одышка при физической нагрузке) соответствует I–II функциональному классу СН с сохранной ФВ ЛЖ, которая значимо не изменилась. У 9/12 (75,0%) больных РМЖ с КАГ отмечалось повышение уровня NT-proBNP выше 125 пг/мл, из них у 5/12 (41,6%) повышение находилось в «серой зоне», у 4/12 (33,3%) – выше 300 пг/мл, что также в сочетании с появившейся клинической симптоматикой после ХТ (учащенное сердцебиение, одышка при физической нагрузке) соответствует I–II функциональному классу СН с сохранной ФВ ЛЖ (у этих больных анализ ФВ ЛЖ не выявил значимого снижения после ХТ). У 13/27 (48,2%) больных РМЖ с нормотензией повышение уровня NT-proBNP было более 125 пг/мл, из них у 9/27 (33,3%) находилось в «серой зоне», только у 4/27 (14,8%) было повышение более 300 пг/мл (см. рис. 2).

После ХТ объем ЛП у всех больных РМЖ также увеличился в разной степени выраженности. Сопоставление показателей ЛП с содержанием NT-proBNP после ХТ выявило статистиче-

Таблица 4. Концентрация в крови в.ч. тропонина Т и NT-proBNP и его динамика после антрациклинсодержащей ХТ у больных РМЖ
 Table 4. Concentration of highly-sensitive troponin T and NT-proBNP in serum and its dynamics after anthracycline chemotherapy in breast cancer patients

	Больные РМЖ с НАГ		Больные РМЖ с КАГ		Больные РМЖ с нормотензией	
	до ХТ	после ХТ	до ХТ	после ХТ	до ХТ	после ХТ
	1	2	3	4	5	6
в.ч. тропонин Т, пг/мл	7,4 [6,5; 8,8]	50,6* [40,2; 52,7]	8,68 [8,7; 8,9]	30,9* [23,7; 38,0]	6,1 [4,0; 9,2]	31,2* [11,8; 46,8]
Динамика, пг/мл		+36,1±5,6		+25,7±1,5		+27,2±2,8
NT-proBNP, пг/мл	176,4 [106,9; 217,4]	387,4* [245,8; 826,8]	141,4 [84,7; 160,9]	348,0* [233,5; 387]	57,3 [34,9; 71,3]	122,4* [49,3; 171,6]
Динамика, пг/мл		+222,8±75,5		+215,4±25,4		+63,2±12,8

Примечание. Данные представлены в виде медианы с 25 и 75-м перцентильями; в.ч. тропонин Т: p₁₋₂<0,05; p₃₋₄<0,05; p₅₋₆<0,05; p₁₋₃ нд; p₁₋₅ нд; p₃₋₅ нд; p₂₋₄ p<0,05; p₂₋₆<0,05; p₄₋₆ нд; NT-proBNP: p₁₋₂<0,05; p₃₋₄<0,05; p₅₋₆<0,05; p₁₋₃ нд; p₁₋₅ нд; p₃₋₅<0,05; p₂₋₄ нд; p₂₋₆<0,05; p₄₋₆<0,05.

Note. Data are presented as the median with 25 and 75-th percentiles; V. h. troponin T: p₁₋₂<0,05; p₃₋₄<0,05; p₅₋₆<0,05; p₁₋₃ nd; p₁₋₅ nd; p₃₋₅ nd; p₂₋₄ p<0,05; p₂₋₆<0,05; p₄₋₆ nd; NT-proBNP: p₁₋₂<0,05; p₃₋₄<0,05; p₅₋₆<0,05; p₁₋₃ nd; p₁₋₅ nd; p₃₋₅<0,05; p₂₋₄ nd; p₂₋₆<0,05; p₄₋₆<0,05.

ски значимую положительную корреляционную связь средней и высокой степени между этими показателями (табл. 5).

Проведен анализ динамики показателя GLS у больных РМЖ с НАГ и КАГ при применении высокой (320 мг/м²) и низкой (200 мг/м²) кумулятивной дозы доксорубина. После ХТ у больных РМЖ с НАГ степень снижения (Δ) показателя GLS была статистически значимо больше по сравнению со степенью снижения этого показателя у больных РМЖ с КАГ (29,8% против 13,8% соответственно); рис. 3. На меньшей дозе доксорубина статистически значимых различий не получено, степень снижения GLS у больных РМЖ с НАГ составила -6,3%, а у больных с КАГ – -10,9%.

Данный фрагмент исследования показал, что при лечении высокой дозой доксорубина в составе комбинированной ХТ у больных РМЖ с НАГ в сравнении с больными РМЖ с КАГ наблюдалась статистически значимо большая степень снижения показателя GLS.

Обсуждение

Включенные в исследование женщины были среднего возраста (48 лет [36; 63]) с диагностированным тройным негативным фенотипом РМЖ. Эти опухоли занимают особое место в связи с агрессивным течением заболевания, высоким пролиферативным потенциалом, отсутствием мишеней для препаратов таргетного действия и необходимостью интенсификации индукционной ХТ [17, 18]. При метастатическом процессе интенсификация курса ХТ достигается за счет применения высоких доз доксорубина, что чревато риском развития КТ.

Заболеваемость АГ, диагноз которой устанавливался в данном исследовании по анамнезу и уровню повышения АДкл, в выборке больных среднего возраста РМЖ составила 25,4%. Эти данные согласуются с данными литературы. Так, в метаанализе V. Ranjuga и соавт. у 12 656 больных с онкологическими заболеваниями разной локализации, получавших лечение бевацизумабом, частота АГ составила 23,6%, из них 7,9% соответствовали 2 или 3-й степени АГ [19].

Эффективный контроль гипертонии (достижение целевого АД) с применением 5 рекомендованных АГП, оказывающих кардио-, церебро- и нефропротективные эффекты, в определенной степени минимизирует наряду с другими мерами (коррекция показателей обменных процессов, нормализация образа жизни и др.) развитие осложнений АГ, улучшая тем самым прогноз больных. Несмотря на то, что стандартом при постановке диагноза АГ и в оценке эффективности лечения является оценка уровня АД по методу Н.С. Короткова (АДкл), СМАД является наиболее точным методом оценки контроля АД на протяжении суток, включая ночные часы в повседневной жизни больного. Кроме того, метод СМАД может выявлять маскированные формы АГ. Маскированная АГ характеризуется сердечно-сосудистым риском, близким к таковому при установленной АГ [20]. Она часто ассоциирована с увеличением ИМТ, курением, стрессом, сахарным диабетом, ГЛЖ и диастолической дисфункцией ЛЖ [21]. Маскированная НАГ, выделяемая в отдельную форму, особенно «ночная», также является неблагоприятной, так как не осуществляется полный контроль за уровнем АД в течение суток и сохраняется резидуальный риск развития осложнений.

В данном исследовании всем больным РМЖ до начала ХТ проводилось обследование сердечно-сосудистой системы, включая сбор анамнеза о ССЗ, больным АГ корректировалась или назначалась АГТ из числа рекомендованных классов АГП, у большинства – комбинированная, на фоне которой достигался целевой уровень АДкл. Ретроспективный анализ данных СМАД, выполненого всем больным РМЖ до начала ХТ, выявил маскированную НАГ, чаще ночную, у 41,3% больных РМЖ с АГ. В доступной нам литературе мы не нашли работ по изучению роли маскированной НАГ в риске развития КТ при ХТ.

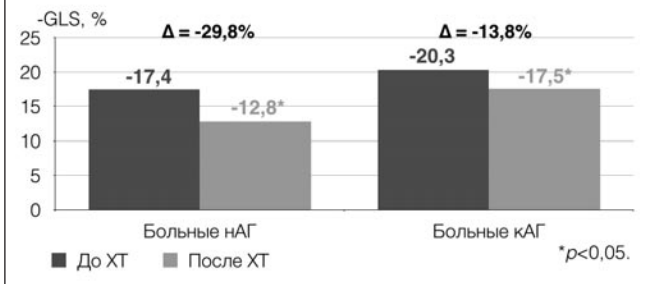
В выполненном исследовании больные РМЖ с НАГ были старше больных РМЖ с нормотензией и сопоставимы по возрасту с больными КАГ. Но доля пожилых женщин в группе НАГ

Таблица 5. Корреляционные связи NT-proBNP и показателей ЛП у больных РМЖ после ХТ (корреляционный анализ Spearman rank r)
Table 5. NT-proBNP and left ventricle parameters correlation relationships in breast cancer patients after chemotherapy (correlation analysis Spearman rank r)

	NT-proBNP (пг/мл)	
	r	p
Объем ЛП	0,72	<0,05
Индексированный объем ЛП	0,65	<0,05

Рис. 3. Динамика показателя GLS у больных РМЖ с маскированной НАГ и КАГ при применении высокой кумулятивной дозы доксорубина.

Fig. 3. GLS dynamics in breast cancer patients with masked uncontrolled arterial hypertension and controlled arterial hypertension after use of high doxorubicin cumulative dose.



была несколько больше (58%), чем в группе КАГ (47%). По лабораторным показателям статистически значимых различий между больными НАГ и КАГ выявлено не было, так же как и по среднему показателю ИМТ. По степени сердечно-сосудистого риска больные РМЖ с НАГ относились к среднему риску.

Первоначальное обследование состояния сердца у больных НАГ до проведения курсов ХТ показало у них нормальную ФВ ЛЖ, но выявило низкие показатели GLS в 75% случаев, нарушение ДФ, включая увеличенный индексированный объем ЛП и ГЛЖ (у небольшого числа больных) и у большинства концентрическое ремоделирование ЛЖ. Эти результаты свидетельствуют о поражении органа-мишени – сердца у больных НАГ. Но такие же изменения наблюдались и у больных КАГ, за исключением более частой встречаемости сниженного показателя GLS (ниже нормальных значений) у больных НАГ, чем у больных КАГ (75% против 58% соответственно). Частота ХБП была сопоставимой в обеих подгруппах больных РМЖ с КАГ и НАГ и не превышала 12%.

Статистически значимые различия были выявлены между НАГ и КАГ после ХТ. У больных НАГ регистрировались большая степень снижения GLS, свидетельствующего о дальнейшем ухудшении деформационных свойств миокарда ЛЖ, большая частота развития субклинической КТ, оцененная по диагностическому критерию GLS; большее увеличение объема ЛП и более высокая степень повышения в.ч. тропонина Т. У больных РМЖ с НАГ после ХТ СН I–II функционального класса с сохранной ФВ ЛЖ развилась в 1,5 раза чаще, чем у больных КАГ, что оценивалось по степени диагностического повышения NT-proBNP (более 300 пг/мл) с учетом клиники.

Повышение тропонинов при антрациклинсодержащей ХТ является следствием повреждения кардиомиоцитов, преимущественно через механизм апоптоза [22]. Показатель GLS, характеризующий деформационные свойства миокарда ЛЖ, является наиболее изученным у онкологических больных, и показано, что он предшествует снижению ФВ ЛЖ при проведении ХТ и является маркером субклинического поражения миокарда [23]. Данное исследование показало, что этот показатель до ХТ и особенно после хуже у больных как НАГ, так и КАГ в сравнении с больными РМЖ с нормотензией.

Большая кумулятивная доза антрациклина является фактором риска развития КТ, что также подтверждено и нашими ранними исследованиями [7, 23]. Данная работа показала, что

у больных НАГ, получивших более высокую суммарную дозу доксорубидина (320 мг/м²), степень снижения показателя GLS была статистически значимо больше, чем у больных КАГ, а на меньшей дозе доксорубидина различий в динамике показателя GLS между больными НАГ и КАГ не выявлено. Дальнейшее ухудшение деформационных свойств миокарда ЛЖ у больных НАГ при применении большой дозы доксорубидина свидетельствует о большей выраженности повреждающего его воздействия на миокард у этих больных.

Полученные результаты согласуются с данными мировой литературы, однако исследований в отношении НАГ не проводилось [23].

Возникает закономерный вопрос о причинах более выраженной отрицательной динамики ряда исследуемых показателей (GLS, объем ЛП, в.ч. тропонин Т и NT-proBNP) после ХТ у больных РМЖ с НАГ. Рядом авторов было показано, что при ХТ назначение АГП оказывает кардиопротективное действие [24, 25]. В данном исследовании больные как НАГ, так и

КАГ получали АГТ в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению АГ [13]. У больных НАГ, по-видимому, дозы и режим применения АГП были недостаточными, что привело к недостаточной кардиопротекции и учащению кардиотоксических эффектов ХТ.

Заключение

НАГ у больных РМЖ является неблагоприятной в плане риска развития субклинической и клинической КТ, особенно при применении высоких доз антрациклина. Метод СМАД необходимо использовать у больных РМЖ как для выявления маскированной АГ, так и для оценки достижения целевого уровня АД до проведения антрациклинсодержащей ХТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Unitt C, Montazeri K, Tolaney S, Moslehi J. Cardiology patient page: breast cancer chemotherapy and your heart. *Circulation* 2014; 129 (25): e680–e682. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007181
- Sitja T, Tomasoni L, Turiel M. Speckle tracking echocardiography: A new approach to myocardial function. *World J Cardiol* 2010; 2 (1): 1–5.
- Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *Maedica* 2013; 8 (1): 59–67.
- Gillespie HS, McGann CJ, Wilson BD. Noninvasive diagnosis of chemotherapy related cardiotoxicity. *Curr Cardiol Rev* 2011; 7: 234–44.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Кириллова М.Ю., Шарипова Г.Х. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания: поиск решений новых проблем. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 6–7. [Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Kirillova M.Yu., Sharipova G.Ch. Cardiooncology: management of arterial hypertension in patients with cancer on chemotherapy. *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (2): 6–7 (in Russian).]
- Sadurska E. Current Views on Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Cardiol* 2015; 36:1112–9.
- <https://www.who.int/ru>
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2014; 10: 4–12. [Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Oshchepkova E.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-сосудistykh zabolevaniy v rossijskoi populatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Kardiologiya*. 2014; 10: 4–12 (in Russian).]
- Zamorano JL, Lancellotti P, Munoz DR et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016.
- Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies [serial online]. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000665
- Curigliano G, Cardinale D, Dent S et al. Cardiotoxicity of Anticancer Treatments: Epidemiology, Detection, and Management. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 309–25.
- Di Lisi D, Madonna R, Zito C et al. Anticancer therapy-induced vascular toxicity: VEGF inhibition and beyond. *Int J Cardiol* 2017; 227: 11–7.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova I.E., Zhernakova Ju.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian).]
- Rogoza A.N., Oshchepkova E.V., Posokhov I.N. Суточное мониторирование артериального давления. Национальное руководство. Функциональная диагностика. М.: ГЭОТАР-Медиа; с. 446–7.
- Rogoza A.N., Oshchepkova E.V., Posokhov I.N. Daily monitoring of blood pressure. National leadership. *Functional diagnostics*. Moscow: GEOTAR-Media; p. 446–7 (in Russian).]
- Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71 (20): 2281–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.049
- Авалян А.А., Ощепкова Е.В., Саидова М.А. и др. Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклинсодержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубидина и исходного уровня артериального давления. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 59–64. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000021 [Avalyan A.A., Oshchepkova E.V., Saidova M.A. et al. Evaluation of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer and arterial hypertension in two regimens of anthracycline-containing chemotherapy. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (4): 59–64. DOI:10.26442/2075082X.2018.4.000021 (in Russian).]
- Rakha EA, Reis Filho JS et al. Basal Like Breast Cancer: A Critical Review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2568–81.
- Стенина М.Б., Фролова М.А. Рак молочной железы: наиболее важные научные события и выводы последних лет. *Практическая онкология* 2011; 12 (1): 6–11. [Stenina M.B., Frolova M.A. Rak molochnoi zhelezy: naibolee vazhnye nauchnye sobyitiia i vyvody poslednikh let. *Prakticheskaya onkologiya* 2011; 12 (1): 6–11 (in Russian).]
- Ranpura V, Pulipati B, Chu D et al. Increase risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010; 23 (5): 460–8.
- Li-Ling Tan, Alexander R. Lyon. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. *Curr Treat Options Cardio Med* 2018.
- Kuriakose RK, Kukreja RC, Potential LXI. Therapeutic Strategies for Hypertension-Exacerbated Cardiotoxicity of Anticancer Drugs. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 8139861; 9.
- Moazeni S et al. Anthracycline induced cardiotoxicity: biomarkers and "Omics" technology in the era of patient specific care. *Clin Trans Med* 2017; 6: 17. DOI: 10.1186/s40169-017-0148-3
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2129–200.
- Mancia G et al. Long-Term Risk of Sustained Hypertension in White-Coat or Masked Hypertension. *Hypertension* 2009; 54 (2): 226–32.
- Чазова И.Е., Виценья М.В., Агеев Ф.Т. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой терапии. М.: Гранат, 2019; с. 25–31. [Chazova I.E., Vitsenya M.V., Ageev F.T. Cardiovascular complications of antitumor therapy. Moscow: Granat, 2019; p. 25–31 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Ощепкова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Авалян Ани Ашотовна – аспирант отд. ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: ani_avalian@mail.ru

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, проф., гл. науч. сотр., рук. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Гориева Шурат Боджиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

Elena V. Oshchepkova – D. Sci. (Med.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology

Ani A. Avalyan – Graduate Student, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: ani_avalian@mail.ru

Anatoliy N. Rogoza – D. Sci. (Biol.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology

Shurat B. Gorieva – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology

Marina A. Saidova – D. Sci. (Med.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology

Irina E. Chazova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.12.2019