

УДК 616.12-008-085.33-06

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-127-136

Для цитирования: Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Неупокоева М.Н., Молоков А.В., Копьева К.В., Калюжин В.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с антрациклиновой кардиомиопатией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 127–136

Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с антрациклиновой кардиомиопатией

Тепляков А.Т.¹, Шилов С.Н.², Попова А.А.², Гракова Е.В.¹, Березикова Е.Н.², Неупокоева М.Н.², Молоков А.В.², Копьева К.В.¹, Калюжин В.В.³

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии (НИИ кардиологии) Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ) Российской академии наук (РАН) Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

² Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ) Россия, 630091, Новосибирск, Красный пр., 52

³ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ) Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение частоты развития ранних и поздних кардиотоксических эффектов у женщин, получающих антрациклиновые антибиотики в составе схем химиотерапевтического лечения рака молочной железы, а также связи антрациклиновой кардиомиопатии с дисфункцией эндотелия и воспалением.

Материал и методы. В 12-месячное когортное исследование включены 148 женщин с раком молочной железы, получавших антрациклиновые антибиотики в составе схем химиотерапевтического лечения. Эхокардиография и ультразвуковое исследование плечевой артерии выполнялись у всех больных до начала курса химиотерапии, после 1-го курса терапии, включавшей антрациклины, и через год после включения в исследование. По итогам обследования пациентки были разделены на две группы: 1-я группа – 34 больных с развитием дисфункции сердца первого типа, связанной с противоопухолевой химиотерапией, 2-я группа – 114 пациенток с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). В сыворотке крови после окончания противоопухолевой полихимиотерапии определяли содержание провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β)) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. К концу первого года комбинированного лечения, включавшего антрациклины, у 23% больных раком молочной железы обнаружили депрессию глобальной систолической функции левого желудочка (снижение ФВ на 10% и более от исходного уровня), которая ассоциировалась с изменением его геометрии (увеличение полости и уменьшение относительной толщины стенок). Динамика структурно-функциональных параметров ЛЖ была связана с суммарной дозой доксорубицина и ассоциировалась со снижением прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, с одной стороны, а также с увеличением концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β) – с другой.

Выводы. Частота развития поздней дисфункции сердца первого типа, связанной с противоопухолевой химиотерапией рака молочной железы, составляет 23%. Кардиоваскулярные повреждения, возникшие

✉ Шилов Сергей Николаевич, e-mail: newsib54@gmail.com.

при химиотерапии антрациклинами, носят дозозависимый характер и сопровождаются развитием вазомоторной дисфункции эндотелия плечевой артерии. Профицит провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β) в сыворотке крови пациенток, у которых в отделенном периоде противоопухолевой химиотерапии развилась депрессия глобальной систолической функции левого желудочка, по-видимому, отражает роль системной воспалительной реакции в механизмах развития антрациклиновой кардиомиопатии.

Ключевые слова: антрациклины, химиотерапия, кардиотоксичность, кардиомиопатия.

ВВЕДЕНИЕ

Данные государственной статистической отчетности свидетельствуют о неуклонном увеличении заболеваемости злокачественными новообразованиями в России [1]. При этом рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин, представляя собой серьезную проблему для системы здравоохранения. Поэтому эффективное лечение РМЖ находится в числе приоритетных социально значимых проблем общества.

Противоопухолевая химиотерапия наряду с хирургической и лучевой терапией является важнейшим компонентом лечения РМЖ, позволяющая добиться полного излечения и значительно снизить смертность больных. Препараты антрациклинового ряда (доксорубицин, эпирубицин, рубомицин и др.) наиболее эффективны для лечения РМЖ и входят в большинство стандартных схем химиотерапевтического воздействия на клетки опухоли [2]. Вместе с тем широкое клиническое использование антрациклинов лимитируется их кумулятивным и дозозависимым кардиотоксическим действием, которое может привести как к бессимптомной систолической дисфункции левого желудочка, так и к манифестной сердечной недостаточности (СН), сопровождающихся снижением качества жизни и крайне неблагоприятным прогнозом с высокой отдаленной летальностью [3, 4]. Антрациклиновая кардиотоксичность проявляется весьма разнообразными симптомами: от относительно безопасных аритмий сердца до потенциально опасных состояний (внезапная остановка сердца, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, кардиомиопатия, СН, резистентная к медикаментозной терапии). Последние варьируют в зависимости от цитостатического агента, кумулятивной дозы, используемого режима, а также возраста пациента, наличия сопутствующего метаболического синдрома и ожирения, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и другой коморбидной патологии [5–8].

Многие исследователи признают важность раннего выявления химиотерапевтической кар-

диотоксичности, поскольку кардиомиопатия, вызванная приемом антрациклинов, ассоциируется с худшим прогнозом по сравнению с кардиомиопатиями другой этиологии [5, 6, 9–11]. Раннее выявление кардиотоксического действия химиопрепаратов представляется исключительно важным с практической точки зрения, так как позволяет своевременно менять дозировку и (или) скорость введения препарата, использовать цитостатические агенты, сопоставимые по эффективности, но менее токсичные, применять не только новые комбинации лекарственной терапии, но и успешно использовать новые технические средства, облегчающие состояние пациентов в критических ситуациях, например, искусственный левый желудочек, сердечную ресинхронизирующую терапию, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы для предотвращения внезапной сердечной смерти [12].

В связи с трудностями ранней диагностики кардиотоксичности применяются и изучаются различные методы оценки состояния сердца. На сегодняшний день диагностика антрациклиновой кардиомиопатии основана на серийном определении значения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) [5, 13]. При этом не до конца определено значение вариабельности ФВ ЛЖ во время химиотерапии и после завершения таковой для долгосрочного прогноза.

В качестве возможного механизма кардиотоксичности химиотерапии была предложена гипотеза, обосновывающая повышенный выброс Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулаума кардиомиоцитов с избыточной продукцией свободных радикалов и локальным высвобождением провоспалительных цитокинов из макрофагов, индуцирующих апоптоз кардиомиоцитов. Существует ряд других гипотез антрациклиновой кардиотоксичности [14–16]. Особое внимание уделяется механизмам кардиоваскулярных повреждений, которые ассоциированы с дисфункцией эндотелия. Об этом косвенно свидетельствуют установленные корреляционные связи между ростом экспрессии биомаркеров эндотелиальной дисфункции и сни-

жением сократительной способности миокарда [17]. Отмеченные выше ожидающие своего решения вопросы механизмов развития, точной ранней диагностики, а также первичной и вторичной профилактики антрациклиновой кардиомиопатии диктуют необходимость дальнейших углубленных исследований в этом направлении.

Целью исследования являлось изучение частоты развития ранних и поздних кардиотоксических эффектов у женщин, получающих антрациклиновые антибиотики в составе схем химиотерапевтического лечения рака молочной железы, а также связи антрациклиновой кардиомиопатии с дисфункцией эндотелия и воспалением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 12-месячное когортное исследование включены 148 женщин с РМЖ, получавших антрациклиновые антибиотики в составе схем химиотерапевтического лечения. Пациентки, участвовавшие в данном исследовании, не имели доказанной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы до начала противоопухолевого лечения. Отсутствие кардиологической патологии подтверждалось данными анамнеза, а также электрокардиографии и ЭхоКГ.

До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. На каждого больного заполнялась соответствующая клиническая карта. Наличие любого из нижеперечисленных заболеваний служило критерием исключения из исследования: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, пороки сердца и кардиомиопатии любой этиологии, предшествующие онкологическому заболеванию.

Всем больным до начала курса химиотерапии, в ходе лечения антрациклинами и через 12 мес терапии таковыми проводилось исследование ЭхоКГ-показателей и функции эндотелия. После 1-го курса полихимиотерапии (ПХТ) оценивались клинические признаки развития острой кардиотоксичности (развитие транзиторной дисфункции левого желудочка, наджелудочковой аритмии, неспецифических изменений при электрокардиографии, симптомов СН). В сыворотке крови через 12 мес после окончания противоопухолевой полихимиотерапии определяли концентрации провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Функцию эндотелия оценивали по методике D.S. Celermajer и соавт. [18]: диаметр плече-

вой артерии измеряли в состоянии покоя, после декомпрессии (эндотелийзависимая дилатация (ЭЗД)) и после приема нитроглицерина для сублингвального применения (эндотелийнезависимая дилатация (ЭНЗД)). Нормальной реакцией плечевой артерии считали ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Меньшая степень вазодилатации или вазоконстрикции считалась патологической реакцией.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica v. 7.0 (StatSoft, Inc., США). Статистический анализ результатов работы предварялся проверкой непрерывных переменных на нормальность распределения с помощью графического представления выборок на фоне кривой Гаусса, а также критерия Шапиро – Уилка. Количественные непрерывные данные представлены в виде средней и стандартного отклонения $M \pm SD$. Проверку гипотезы о равенстве дисперсий осуществляли с помощью теста Левена. В связи с тем, что в большинстве случаев гипотеза о равенстве дисперсий была отвергнута ($p < 0,05$), статистическую значимость различий между независимыми количественными переменными оценивали с помощью U-критерий Манна – Уитни. Для повторных измерений применяли непараметрический дисперсионный (ANOVA) анализ Фридмана с апостериорным (post-hoc) анализом, при котором использовали критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Для проведения корреляционного анализа был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По итогам наблюдения пациенты были разделены на две группы. Первая группа – 34 больных (23% из всех включенных в исследование женщин с РМЖ, получавших терапию антрациклинами) с развитием дисфункции сердца первого типа, связанной с противоопухолевой химиотерапией (диагностирована в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации [12]). Вторая группа – 114 пациенток (77%) с сохраненной ФВ ЛЖ.

После первого курса ПХТ изучаемые ЭхоКГ-показатели не претерпевали статистически значимых изменений ни в одной группе пациентов, что не позволяет обсуждать острую

кардиотоксичность противоопухолевой химиотерапии. Что касается хронической кардиотоксичности у пациентов 1-й группы, то, как и следовало ожидать, депрессия глобальной систолической

функции левого желудочка ассоциировалась с изменением его геометрии, которое характеризовалось увеличением полости и уменьшением относительной толщины стенок (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

| Динамика ЭхоКГ-показателей в исследованных группах, $M \pm SD$ | | | | | | |
|--|-------------|-------------|----------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
| Показатель | Исходно | | После 1-го курса ПХТ | | Через 12 мес после завершения ПХТ | |
| | Группа 1 | Группа 2 | Группа 1 | Группа 2 | Группа 1 | Группа 2 |
| КДР, мм | 43,3 ± 1,17 | 42,5 ± 0,98 | 43,8 ± 1,48 | 42,3 ± 1,37 | 48,4 ± 1,42* | 43 ± 1,12 |
| КСР, мм | 29,2 ± 0,87 | 29,4 ± 1,50 | 29 ± 1,21 | 29,2 ± 1,50 | 35,4 ± 1,65* | 29,7 ± 1,34 |
| ЛП, мм | 31,3 ± 1,19 | 29,8 ± 0,91 | 31,2 ± 1,58 | 29,7 ± 1,23 | 32,0 ± 1,21 | 29,5 ± 1,05 |
| МЖП, мм | 9,2 ± 0,23 | 9,0 ± 0,50 | 9,2 ± 0,29 | 9,0 ± 0,35 | 9,4 ± 0,21 | 9,1 ± 0,46 |
| ЗСЛЖ, мм | 9,4 ± 0,14 | 9,3 ± 0,36 | 9,4 ± 0,18 | 9,3 ± 0,20 | 9,7 ± 0,24 | 9,3 ± 0,19 |
| ФВ ЛЖ, % | 67,8 ± 2,17 | 68,2 ± 3,93 | 65,4 ± 2,30 | 67,6 ± 3,05 | 58,8 ± 2,43* | 67,5 ± 3,61 |

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2: КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка. * различие с исходным значением показателя статистически значимо ($p < 0,025$).

Результаты корреляционного анализа указывают на то, что хронический кардиотоксический эффект доксорубина носит дозозависимый характер (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

| Корреляционная взаимосвязь ЭхоКГ-показателей с суммарной дозой доксорубина | | |
|--|----------------------------|-------|
| Показатель | Суммарная доза доксорубина | |
| | r | p |
| КДР | 0,19 | 0,031 |
| КСР | 0,17 | 0,041 |
| ФВ ЛЖ | -0,32 | 0,01 |
| ЛП | 0,04 | 0,18 |
| МЖП | 0,06 | 0,12 |
| ЗСЛЖ | 0,09 | 0,07 |

П р и м е ч а н и е. p – статистическая значимость коэффициента корреляции.

К концу исследования у пациентов с антрациклиновой кардиомиопатией отмечено изменение тонуса плечевой артерии, а также развитие депрессии функционального сосудистого резерва (табл. 3). Так, прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у больных 1-й группы составил 7,3%, что на 39,6% меньше данного показателя во 2-й группе. Прирост диаметра плечевой артерии в пробе с нитроглицерином в группе пациентов с развившейся патологией сердца составил 14,3%, что было на 25,5% меньше данного показателя во 2-й группе.

Известно, что функция эндотелия нарушается при различных патологических процессах, сопровождающихся нарушением метаболизма, а также цитокиновой агрессией.

Т а б л и ц а 3

| Динамика показателей состояния вазодилатации плечевой артерии, $M \pm SD$ | | | | |
|---|------------|------------|-----------------------------------|------------|
| Показатель | Исходно | | Через 12 мес после завершения ПХТ | |
| | Группа 1 | Группа 2 | Группа 1 | Группа 2 |
| Диаметр ПА, мм | 4,9 ± 0,4 | 4,9 ± 0,3 | 3,6 ± 0,1*# | 4,7 ± 0,1 |
| ЭЗД, % | 12,2 ± 0,5 | 12,8 ± 0,7 | 7,3 ± 0,3*# | 12,1 ± 0,5 |
| ЭНЗД, % | 20,1 ± 0,7 | 20,3 ± 0,6 | 14,3 ± 0,3*# | 19,2 ± 0,8 |

П р и м е ч а н и е. ПА – плечевая артерия. * статистическая значимость различий с исходным значением показателя ($p < 0,05$), # статистическая значимость различий со значением показателя во 2-й группе ($p < 0,05$).

При этом депрессия образования оксида азота негативно сказывается не только на функциональном состоянии сосудов, но и сердца. В сердце оксид азота, выделяемый эндотелиальными клетками, через повышение внутриклеточной концентрации цГМФ обеспечивает контрактильную функцию миокарда, усиливая релаксацию желудочков и увеличивая диастолическую растя-

жимость [19–20]. Показано, что оксид азота, который образуется внутри кардиомиоцитов, является чрезвычайно важным в осуществлении β -адренергического инотропного и хронотропного ответов [21–22].

При сравнительном анализе уровней ФНО- α и ИЛ-1 β в сыворотке крови установлено, что концентрация обоих провоспалительных цитокинов

у пациенток 1-й группы оказалась статистически значимо выше (на 50,0% и 46,6% соответственно), чем у больных 2-й группы (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

| Концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациенток 1- и 2-й групп через 12 мес после начала ПХТ, $M \pm SD$ | | | |
|---|----------------|---------------|----------|
| Показатель | Группа 1 | Группа 2 | <i>p</i> |
| ФНО- α , пг/мл | 4,8 \pm 0,4 | 2,4 \pm 0,1 | 0,0153 |
| ИЛ-1 β , пг/мл | 14,3 \pm 0,5 | 7,6 \pm 0,3 | 0,0019 |

По-видимому, профицит провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β) отражает роль системной воспалительной реакции в механизмах развития антрациклиновой кардиомиопатии. Уровень цитокиновой агрессии не только подтверждает воспалительный механизм развития антрациклиновой кардиомиопатии, но и отражает активность воспалительной реакции по мере прогрессирования заболевания. Полученные данные позволяют отнести ФНО- α и ИЛ-1 β к важным биомаркерам развития антрациклиновой кардиомиопатии. Однако роль данных цитокинов в качестве предикторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ПХТ рака молочной железы у женщин, на наш взгляд, еще окончательно не определена.

С учетом полученных данных в качестве средств первичной и вторичной профилактики антрациклиновой кардиомиопатии теоретически обосновано применение препаратов, способных предупредить развитие патологического ремоделирования левого желудочка, увеличить функциональный сосудистый резерв, а также снизить уровень цитокиновой агрессии. В частности для этой цели подходит неселективный β -адреноблокатор карведилол, который помимо нейрогуморальной разгрузки сердца позволяет достигнуть вазодилатирующего эффекта и оказывает модулирующее влияние на систему активацию цитокинов и окислительный стресс [23–25]. В ряде пилотных исследований карведилол продемонстрировал эффективность у больных, получающих противоопухолевые антибиотики антрациклинового ряда [26–27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота развития поздней дисфункции сердца первого типа, связанной с противоопухолевой химиотерапией рака молочной железы, составляет 23%. Кардиоваскулярные повреждения, возникшие при химиотерапии антрациклинами, носят дозозависимый характер и сопровождаются развитием вазомоторной дисфункции эндотелия

плечевой артерии. Профицит провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β) в сыворотке крови пациенток, у которых в отделенном периоде противоопухолевой химиотерапии развилась депрессия глобальной систолической функции левого желудочка, по-видимому, отражает роль системной воспалительной реакции в механизмах развития антрациклиновой кардиомиопатии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе авторов. Тепляков А.Т. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Шилов С.Н. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Попова А.А. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Гракова Е.В. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Березикова Е.Н. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Неупокоева М.Н., Молоков А.В., Копьева К.В. – сбор, анализ и интерпретация данных. Калюжин В.В. – проверка критически важного содержания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено этическим комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН (протокол № 143 от 16.03.2016 г.).

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017: 250.

2. O'Shaughnessy J., Twelves C., Aapro M. Treatment for anthracycline pretreated metastatic breast cancer // *Oncologist*. 2002; 7 (Suppl. 6): 4–12. DOI: 10.1634/theoncologist.7-suppl_6-4.
3. Hershman D.L., McBride R.B., Eisenberger A., Tsai W.Y., Grann V.R., Jacobson J.S. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma // *Clinical Oncology*. 2008; 26: 3159–3165. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1242.
4. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., De Giacomo G., Rubino M., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C.M. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy // *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55: 213–220. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
5. Овчинников А.Г., Вицня М.В., Агеев Ф.Т. Роль кардиолога в ведении больных, получающих антрациклины. Раннее выявление и профилактика антрациклиновой кардиомиопатии // *Журнал Сердечная недостаточность*. 2015; 16 (6): 396–404. DOI: 10.18087/rhjf.2015.6.2159.
6. Васюк А.Ю., Школьник Е.А., Несветов В.В., Школьник Л.Д., Селезнева М.Г. Кардиоонкология: современные аспекты диагностики сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии // *Журнал Сердечная недостаточность*. 2016; 17 (6): 383–387. doi: 10.18087/rhjf.2016.6.2327.
7. Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments // *Nature Reviews Cardiology*. 2015; 12: 620. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.121
8. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management // *European Heart Journal*. 2013; 34: 1102–1111. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181.
9. Ganame J., Claus P., Eyskens B., Uyttebroeck A., Renard M., D'hooge J., Gewillig M., Bijmens B., Sutherland G.R., Mertens L. Acute cardiac functional and morphological changes after Anthracycline infusions in children // *American Journal of Cardiology*. 2007; 99 (7): 974–977. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.063
10. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., Tedeschi I., Meroni C.A., Veglia F., Civelli M., Lamantia G., Colombo N., Curigliano G., Fiorentini C., Cipolla C.M. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy // *Circulation*. 2015; 131 (22): 1981–1988. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
11. Albin A., Pennesi G., Donatelli F., Cammarota R., De Flora S., Noonan D.M. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention // *Journal of the National Cancer Institute*. 2010; 102: 14–25. DOI: 10.1093/jnci/djp440.
12. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J.M., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhaes A., Marwick T., Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2014; 15: 1063–1093. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
13. Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016; 15 (1): 50–57. DOI: 10.18087/rhjf.2016.1.2115.
14. Lim C.C., Zuppinger C., Guo X., Kuster G.M., Helmes M., Eppenberger H.M., Suter T.M., Liao R., Sawyer D.B. Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes // *The Journal of Biological Chemistry*. 2004; 279: 8290–8299. DOI: 10.1074/jbc.M308033200.
15. Zhang S., Liu X., Wawa-Khalfe T., Lu L.S., Lyu Y.L., Liu L.F., Yeh E.T. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity // *Nature Medicine*. 2012; 18: 1639–1642. DOI:10.1038/nm.2919.
16. Sawyer D.B., Peng X., Chen B., Pentassuglia L., Lim C.C. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? // *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010; 53: 105–113. doi: 10.1016/j.pcad.2010.06.007.
17. Радюкова И.М., Нечаева Г.И., Кореннова О.Ю., Друк И.В., Меркулов В.Н., Качур И.Г., Цыганков И.В., Гальцова Л.Г. Эндотелиальная дисфункция как патогенетический фактор повреждения внутренних органов при полихимиотерапии рака молочной // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012; 27 (1): 85–89.
18. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. 1992; 340: 1111–1115. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-F.
19. Cotton J.M., Kearney M.T., Shah A.M. Nitric oxide and myocardial function in heart failure: friend or foe? // *Heart*. 2002; 88 (6): 564–566.
20. Von Haehling S., Anker S.D., Bassenge E. Statins and the role of nitric oxide in chronic heart // *Heart Failure Reviews*. 2003; 8 (1): 99–106. DOI: 10.1023/A:1022103222857.
21. Gealekman O., Abassi Z., Rubinstein I., Winaver J., Binah O. Role of myocardial inducible nitric oxide synthase in contractile dysfunction and beta-adrenergic hyporesponsiveness in rats with experimental volume-overload heart failure // *Circulation*. 2002; 15 (2): 236–243. DOI: 10.1161/hc0202.102015.
22. Paolocci N., Katori T., Champion H.C. Positive inotropic and lusitropic effects of HNO/NO- in failing hearts: independence from beta-adrenergic signaling // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003; 100 (9): 5537–5542. DOI: 10.1073/pnas.0937302100.
23. Тепляков А.Т., Дибиров М.М., Болотская А.А., Степачева Т.А., Пушникова Е.Ю., Караман Н.В., Малахо-

- вич Е.В., Мамчур С.Е. Модулирующее влияние карведилола на активацию цитокинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца // *Кардиология*. 2004; 44 (9): 50–57.
24. Тепляков А.Т., Попов С.В., Калюжин В.В., Гарганеева А.А., Курлов И.О., Нилогов В.Л., Рыбальченко Е.В., Шилов С.И. Оценка влияния карведилола, атенолола и их комбинации с фозиноприлом на вариабельность ритма сердца, клинико-функциональный статус и качество жизни больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка // *Терапевтический архив*. 2004; 76 (9): 62–65.
25. Spallarossa P., Garibaldi S., Altieri P., Fabbi P., Manca V., Nasti S., Rossettin P., Ghigliotti G., Ballestrero A., Patrone F., Barsotti A., Brunelli C. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2004; 37: 837–846. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2004.05.024.
26. Kalay N., Basar E., Ozdogru I., Er O., Cetinkaya Y., Dogan A., Inanc T., Oguzhan A., Eryol N.K., Topsakal R., Ergin A. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (11): 2258–2262. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.052.
27. Bosch X., Rovira M., Sitges M., Domenech A., Ortiz-Perez J.T., de Caralt T.M., Morales-Ruiz M., Perea R.J., Monzo M., Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left ventricular dysfunction with enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive chemotherapy for the treatment of malignant hemopathies) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 2355–2362. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072.
28. Elitok A., Oz F., Cizgici A.Y., Kilic L., Ciftci R., Sen F., Bugra Z., Mercanoglu F., Oncul A., Oflaz H. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: A prospective randomized controlled study with 6-month follow-up // *Cardiol. J.* 2014; 21: 509–515. DOI: 10.5603/CJ.a2013.0150/
29. Zhang J., Cui X., Yan Y., Li M., Yang Y., Wang J., Zhang J. Research progress of cardioprotective agents for prevention of anthracycline cardiotoxicity // *Am. J. Transl. Res.* 2016; 8 (7): 2862–2875.

Поступила в редакцию 14.04.2017

Утверждена к печати 30.06.2017

Тепляков Александр Трофимович, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-0721-0038.

Шилов Сергей Николаевич, д-р мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0002-7777-6419.

Попова Анна Александровна, д-р мед. наук, зав. кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0003-2645-162X.

Гракова Елена Викторовна, д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение сердечной недостаточности, НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-4019-3735.

Березикова Екатерина Николаевна, д-р мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0002-9630-0213.

Неупокоева Мария Николаевна, ассистент, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0003-3102-8156.

Молоков Алексей Валентинович, ассистент, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0001-8718-2801.

Копьева Кристина Васильевна, аспирант, отделение сердечной недостаточности, НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2285-6438.

Калюжин Вадим Витальевич, д-р мед. наук, профессор, и.о. зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-9640-2028.

(✉) Шилов Сергей Николаевич, e-mail: newsib54@gmail.com.

УДК 616.12-008-085.33-06

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-127-136

For citation: Teplyakov A.T., Shilov S.N., Popova A.A., Grakova E.V., Berezikova E.N., Neupokoeva M.N., Molokov A.V., Kopeva K.V., Kalyuzhin V.V. The cardiovascular system in patients with anthracycline cardiomyopathy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (3): 127–136

The cardiovascular system in patients with anthracycline cardiomyopathy

**Teplyakov A.T.¹, Shilov S.N.², Popova A.A.², Grakova E.V.¹, Berezikova E.N.²,
Neupokoeva M.N.², Molokov A.V.², Kopeva K.V.¹, Kalyuzhin V.V.³**

¹ *Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Science (RAS) 111A, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation*

² *Novosibirsk State Medical University*
52, Krasnyi Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

³ *Siberian State Medical University*
2, Moskov Trakt, 634055, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. The purpose of this study was to examine the incidence of early and late cardiotoxicity in women receiving anthracycline antibiotics during breast cancer chemotherapy treatment as well as possible links of anthracycline-induced cardiomyopathy with endothelial dysfunction and inflammation.

Materials and methods. A 12-month cohort study included 148 women with breast cancer who received anthracycline antibiotics as a part of chemotherapy regimens. Echocardiography and ultrasound examination of the brachial artery were performed in all patients before chemotherapy, after the first round of therapy, and one year after inclusion in the study. Patients were divided into two groups based on the results of a preliminary examination. Group 1 consisted of 34 patients who had developed dysfunction from the 1st type associated with antitumor chemotherapy, and group 2 was comprised of 114 patients with preserved LVEF. Serum concentrations of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) were determined after the end of antineoplastic chemotherapy by ELISA.

Results. After one year of combined treatment with anthracyclines, 23% of breast cancer patients had a depression of global systolic function in the left ventricle (reduction of the ejection fraction by 10% or more from baseline), which was associated with a change in geometry (an increase in the cavity and a decrease in the relative thickness of the walls). On the one hand, the changes in the structural and functional parameters of the left ventricle were connected with the total dose of doxorubicin and associated with a decrease in the growth of the brachial artery diameter in the reactive hyperemia test. On the other hand, the changes were associated with an increase in serum concentration of proinflammatory cytokines TNF- α and IL-1 β).

Conclusions. The incidence of late dysfunction of the first type associated with antitumor chemotherapy for breast cancer is 23%. Cardiovascular injuries caused by chemotherapy with anthracyclines are dose-dependent and are accompanied by the development of vasomotor dysfunction of the endothelium of the brachial artery. Excess anti-inflammatory cytokines (TNF- α and IL-1 β) in the sera of patients who developed a depression of global left ventricular systolic function in a separated period of antitumor chemotherapy seems to reflect the role of systemic inflammation in the mechanisms of anthracycline-induced cardiomyopathy development.

Key words: anthracyclines, chemotherapy, cardiotoxicity, cardiomyopathy.

REFERENCES

1. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)] / ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: MNIOI im. P.A. Gercena - filial FGBU «NMIRC» Ministry of Health of Russia Publ., 2017: 250 (in Russian).
2. O'Shaughnessy J., Twelves C., Aapro M. Treatment for anthracyclinepretreated metastatic breast cancer // *Oncologist*. 2002; 7 (Suppl. 6): 4–12. DOI: 10.1634/theoncologist.7-suppl_6-4.
3. Hershman D.L., McBride R.B., Eisenberger A., Tsai W.Y., Grann V.R., Jacobson J.S. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma // *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26: 3159–3165. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1242.
4. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., De Giacomi G., Rubino M., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C.M. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy // *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55: 213–220. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
5. Ovchinnikov A.G., Vicenja M.V., Ageev F.T. Rol' kardiologa v vedenii bol'nyh, poluchajushih antracikliny. Rannee vyjavlenie i profilaktika antraciklinovoj kardiomiopatii [Role of a cardiologist in management of patients receiving anthracyclines. Early detection and prevention of anthracycline-induced cardiomyopathy] // *Zhurnal Serdechnaja nedostatochnost'*. 2015; 16 (6): 396–404. doi: 10.18087/rhfj.2015.6.2159 (in Russian).
6. Vasjuk A.Ju., Shkol'nik E.L., Nesvetov V.V., Shkol'nik L.D., Selezneva M.G. Kardionkologija: sovremennye aspekty diagnostiki serdechno-sosudistyh oslozhnenij pri pro-

- tivoopuholevoj terapii [Cardio-oncology: Current aspects in diagnostics for cardiovascular complications of antitumor therapy] // *Zhurnal Serdechnaja nedostatocnost'*. 2016; 17 (6): 383–387. doi: 10.18087/rhfj.2016.6.2327 (in Russian).
7. Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments // *Nature Reviews Cardiology*. 2015; 12: 620. doi: 10.1038/nrcardio.2010.121.
 8. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management // *European Heart Journal*. 2013; 34: 1102–1111. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181.
 9. Ganame J., Claus P., Eyskens B., Uyttebroeck A., Renard M., D'hooge J., Gewillig M., Bijmens B., Sutherland G.R., Mertens L. Acute cardiac functional and morphological changes after Anthracycline infusions in children // *American Journal of Cardiology*. 2007; 99 (7): 974–977. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.063
 10. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., Tedeschi I., Meroni C.A., Veglia F., Civelli M., Lamantia G., Colombo N., Curigliano G., Fiorentini C., Cipolla C.M. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy // *Circulation*. 2015; 131 (22): 1981–1988. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
 11. Albin A., Pennesi G., Donatelli F., Cammarota R., De Flora S., Noonan D.M. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention // *Journal of the National Cancer Institute*. 2010; 102: 14–25. DOI: 10.1093/jnci/djp440.
 12. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J.M., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhaes A., Marwick T., Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2014; 15: 1063–1093. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
 13. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Kardiotoksichnost' himioterapii [Cardiotoxicity of chemotherapy] // *Serdce: zhurnal dlja praktikujushchih vrachej*. 2016; 15 (1): 50–57. doi: 10.18087/rhj.2016.1.2115 (in Russian).
 14. Lim C.C., Zuppinger C., Guo X., Kuster G.M., Helmes M., Eppenberger H.M., Suter T.M., Liao R., Sawyer D.B. Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes // *The Journal of Biological Chemistry*. 2004; 279: 8290–8299. DOI: 10.1074/jbc.M308033200.
 15. Zhang S., Liu X., Bawa-Khalife T., Lu L.S., Lyu Y.L., Liu L.F., Yeh E.T. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity // *Nature Medicine*. 2012; 18: 1639–1642. DOI:10.1038/nm.2919.
 16. Sawyer D.B., Peng X., Chen B., Pentassuglia L., Lim C.C. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? // *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010; 53: 105–113. doi: 10.1016/j.pcad.2010.06.007.
 17. Radjukova I.M., Nechaeva G.I., Korennova O.Ju., Druk I.V., Merkulov V.N., Kachur I.G., Cygankov I.V., Gal'cova L.G. Jendotelial'naja disfunkcija kak patogeneticheskij faktor povrezhdenija vnutrennih organov pri polihimioterapii raka molochnoj [Endothelial dysfunction as the pathogenetic factor of internal organ damage in polychemotherapy for the breast cancer] // *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)* 2012; 27 (1): 85–89 (in Russian).
 18. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. 1992; 340: 1111–1115. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-F.
 19. Cotton J.M., Kearney M.T., Shah A.M. Nitric oxide and myocardial function in heart failure: friend or foe? // *Heart*. 2002; 88 (6): 564–566.
 20. Von Haehling S., Anker S.D., Bassenge E. Statins and the role of nitric oxide in chronic heart // *Heart Failure Reviews*. 2003; 8 (1): 99–106. DOI: 10.1023/A:1022103222857.
 21. Gealekman O., Abassi Z., Rubinstein I., Winaver J., Binah O. Role of myocardial inducible nitric oxide synthase in contractile dysfunction and beta-adrenergic hyporesponsiveness in rats with experimental volume-overload heart failure // *Circulation*. 2002; 15 (2): 236–243. DOI: 10.1161/hc0202.102015.
 22. Paolucci N., Katori T., Champion H.C. Positive inotropic and lusitropic effects of HNO/NO- in failing hearts: independence from beta-adrenergic signaling // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003; 100 (9): 5537–5542. DOI: 10.1073/pnas.0937302100.
 23. Teplyakov A.T., Dibirov M.M., Bolotsky A.A., Stepacheva T.A., Pushnikova E.Yu., Karaman N.V. Malakhovich E.V., Mamchur S.E. Modulirujushhee vlijanie karvedilola na aktivaciju citokinov i regress serdechnoj nedostatocnosti u bol'nyh s postinfarktnoj disfunkciej serdca [Effect of carvedilol on blood levels of cytokines and symptoms of heart failure in patients with postinfarction cardiac dysfunction] // *Kardiologiya*. 2004; 44 (9): 50–57 (in Russian).
 24. Teplyakov A.T., Popov S.V., Kalyuzhin V.V., Garganeva A.A., Kurlov I.O., Nilogov V.L., Rybalchenko E.V., Shilov S.I. Ocenka vlijanija karvedilola, atenolola i ih kombinacii s fozinoprilom na variabel'nost' ritma serdca, kliniko-funkcional'nyj status i kachestvo zhizni bol'nyh s postinfarktnoj disfunkciej levogo zheludochka [Effects of carvedilol, atenolol and their combination with fosinopril on cardiac rhythm variability, clinicofunctional status and quality of life in patients with postinfarction left ventricular dysfunction] // *Terapevticheskiy*

- Arkhiv – Therapeutic Archive*. 2004; 76 (9): 62–65 (in Russian).
25. Spallarossa P., Garibaldi S., Altieri P., Fabbi P., Manca V., Nasti S., Rossettin P., Ghigliotti G., Ballestrero A., Patrone F., Barsotti A., Brunelli C. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2004; 37: 837–846. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2004.05.024
26. Kalay N., Basar E., Ozdogru I., Er O., Cetinkaya Y., Dogan A., Inanc T., Oguzhan A., Eryol N.K., Topsakal R., Ergin A. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (11): 2258–2262. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.052
27. Bosch X., Rovira M., Sitges M., Domenech A., Ortiz-Perez J.T., de Caralt T.M., Morales-Ruiz M., Perea R.J., Monzo M., Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left ventricular dysfunction with enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive chemotherapy for the treatment of malignant hemopathies) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 2355–2362. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072.
28. Elitok A., Oz F., Cizgici A.Y., Kilic L., Ciftci R., Sen F., Bugra Z., Mercanoglu F., Oncul A., Oflaz H. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: A prospective randomized controlled study with 6-month follow-up // *Cardiol. J.* 2014; 21: 509–515. DOI: 10.5603/CJ.a2013.0150/
29. Zhang J., Cui X., Yan Y., Li M., Yang Y., Wang J., Zhang J. Research progress of cardioprotective agents for prevention of anthracycline cardiotoxicity // *Am. J. Transl. Res.* 2016; 8 (7): 2862–2875.

Received April 14, 2017

Accepted June 30, 2017

Тепляков Александр Т., DM, Professor, Head of the Department of Heart Failure, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0721-0038.

Шилов Сергей Н., DM, Assistant Professor, Pathological Physiology and clinical Pathophysiology Department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7777-6419.

Попова Анна А., DM, Head of the Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation.

Гракова Елена В., DM, Senior Researcher, Department of Heart Failure, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Березикова Екатерина Н., DM, Associate Professor, Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9630-0213.

Неупокоева Мария Н., Assistant, Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3102-8156.

Молоков Алексей В., Assistant, Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8718-2801.

Копева Кристина В., Postgraduate Student, Department of Heart Failure, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2285-6438.

Калыужин Vadim V., DM, Head of the Department of Hospital Therapy, Siberian State Medical University, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9640-2028.

(✉) Shilov Sergey N., e-mail: newsib54@gmail.com.