

# РОЛЬ ДОКСОРУБИЦИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Н.В. Супрончук, В.Л. Дмитриев, А.В. Важенин, О.А. Гладков**

*ГЛПУ «Челябинский областной онкологический диспансер»  
Уральская клиническая база ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Росздрава,  
г. Челябинск  
ГОУ ДПО «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования»,  
г. Челябинск*

Проведено изучение механизмов ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), его детерминанты и гемодинамических эффектов, в зависимости от дозы доксорубина у больных раком молочной железы. Обследовано 42 пациента, получающих химиотерапию с доксорубином по поводу рака молочной железы. Пациентам на разных дозах доксорубина проводилось 2мЭхоКГ исследование линейных и объемных показателей ЛЖ, систолической функции, ремоделирования. Выделено 3 группы больных в зависимости от дозы доксорубина –  $108,66 \pm 4,66$  мг/м<sup>2</sup>,  $193,45 \pm 4,37$  мг/м<sup>2</sup>;  $304,02 \pm 4,75$  мг/м<sup>2</sup>. Кардиотоксический эффект доксорубина начинал проявляться на дозе  $108,66 \pm 4,66$  мг/м<sup>2</sup> запуском механизмов ремоделирования ЛЖ, развитием дозозависимых изменений миокарда ЛЖ. Ремоделирование ЛЖ характеризовалось формированием эксцентрической гипертрофии в первых двух группах и концентрической гипертрофии в третьей группе.

Ключевые слова: доксорубин, кардиотоксичность, рак молочной железы.

## ROLE OF DOXORUBICIN IN PATHOGENESIS OF REMODULATION OF LEFT VENTRICLE OF THE HEART AND CARDIAC INSUFFICIENCY IN BREAST CANCER PATIENTS

N.V. Supronchuk, V.L. Dmitriev, A.V. Vazhenin, O.A. Gladkov

*Chelyabinsk Regional Cancer Center*

*Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Chelyabinsk*

*Ural State Medical Academy of Additional Education, Chelyabinsk*

The present study was undertaken to evaluate the mechanisms of re-modulation of left ventricle (LV), its determinant and hemodynamic effects depending on doxorubicin dose in breast cancer patients. A total of 42 patients who received chemotherapy with doxorubicin for breast cancer were examined. Echocardiography study of linear and volume parameters of LV, systolic function and re-modulation was carried out at various doxorubicin doses. The patients were divided into 3 groups with respect to doxorubicin doses, which were as follows:  $108,66 \pm 4,66$  mg/m<sup>2</sup>,  $193,45 \pm 4,37$  mg/m<sup>2</sup> and  $304,02 \pm 4,75$  mg/m<sup>2</sup>. Cardiotoxic effect of doxorubicin began to be manifested at a dose of  $108,66 \pm 4,66$  mg/m<sup>2</sup> by launching the mechanisms of LV re-modulation and dose-dependent changes in LV myocardium. Re-modulation of LV was characterized by the development of eccentric hypertrophy in the first two groups and in concentric hypertrophy in the third group of patients.

Key words: doxorubicin, cardiotoxicity, breast cancer.

Спектр применения доксорубина в лечении злокачественных новообразований обширен, что позволяет отнести его к препаратам первой линии. Известно, что доксорубин вызывает угнетение активности миокарда, приводит к развитию ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), кардиомиопатии и трудно поддающейся лечению застойной сердечной недостаточности (ЗСН) [5, 21]. Ежегодная смертность от всех случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН), независимо от причины и функционального класса (ФК), составляет 10 % [19]. В половине случаев

больные ХСН I–II ФК умирают внезапно без нарастания явлений сердечной декомпенсации [11]. По результатам фармако-экономических анализов на лечение ХСН в странах Европы и США ежегодно расходуется 1–2 % всего бюджета здравоохранения, что в 5 раз превышает затраты, направленные на лечение всех форм злокачественных новообразований [14].

Максимально допустимая кумулятивная доза для доксорубина составляет 550 мг/м<sup>2</sup>, а при сочетании с лучевой терапией на область средостения – 450 мг/м<sup>2</sup> [9]. По данным

литературы, токсические изменения миокарда регистрируются уже на дозе в  $40 \text{ мг/м}^2$ , а первые клинические признаки кардиотоксичности могут проявиться уже через 3 мес с момента введения препарата [16, 21].

Комбинация из вызванных антрациклином и его метаболитами повреждений, их репарация приводят к развитию «антрациклин-индуцированной кардиомиопатии». Это дозозависимое, некоронарогенное, очаговое заболевание миокарда, проявляющееся структурно-функциональными изменениями ЛЖ (ремоделированием), прогрессивным снижением функции ЛЖ с развитием ЗСН [7, 21]. По определению М. Pfeffer, ремоделирование – это структурно-геометрические изменения ЛЖ, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции [3]. Ремоделирование представляет собой компенсаторный процесс, направленный на поддержание контрактильной функции ЛЖ за счет гипертрофии миокарда и расширения камер сердца [2, 12, 23]. Однако прогрессирующее увеличение массы миокарда, дилатация полостей и, как следствие, изменение геометрии ЛЖ представляют собой ранний патогенетический процесс, который дает начало и способствует развитию сердечной недостаточности (СН) [12].

Первоначально ремоделированием обозначали структурно-геометрические изменения ЛЖ, развивающиеся после острого инфаркта миокарда. В дальнейших исследованиях было подчеркнуто значение ремоделирования ЛЖ в развитии гипертонической болезни, ХСН, первичных поражениях миокарда, к которым относится и антрациклинговая кардиомиопатия [12, 13].

Динамические изменения геометрии ЛЖ во время сердечного цикла, от более эллипсоидной в систолу к более сферичной в диастолу, представляют собой обязательный компонент нормальной систолической и диастолической функции желудочка. Изменение геометрии ЛЖ, увеличение индексов конечной диастолической (ИСd) и конечной систолической сферичности (ИСs), нарушение систолической эллиптификации ЛЖ, представляют собой ранний патогенетический процесс, который дает начало и способствует развитию СН. Именно ремодели-

рование желудочка, а не его сократительная дисфункция определяет степень снижения фракции выброса (ФВ) [12].

Для оценки функционального состояния миокарда ЛЖ в процессе химиотерапии доксорубицином самым доступным и информативным методом по-прежнему остается ЭхоКг, поскольку электрокардиография (ЭКГ) в процессе лечения доксорубицином не отражает происходящих нарушений ЛЖ, а эндомикардиальная биопсия не может быть рекомендована для повседневного использования [6, 8]. Первоначально токсическое влияние антрациклинов на инотропную функцию ЛЖ определяли по изменению ФВ в динамике [6]. Но есть данные, что ФВ не является чувствительным и ранним показателем нарушений систолической функции ЛЖ [6, 20].

Вместе с тем в современной литературе представлено недостаточное количество клинических исследований, изучающих структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ на фоне доксорубицина. Механизмы ремоделирования, его детерминанты и гемодинамические эффекты в зависимости от дозы доксорубицина остаются до конца не изученными. С одной стороны, широкое применение препарата в онкологической практике, успехи в лечении злокачественных новообразований и рост числа длительно «живущих» пациентов, с другой стороны, увеличение смертности от сердечно-сосудистой патологии в России, в которую вносит определённый вклад доксорубицин, объясняет высокий интерес онкологов и кардиологов к антрациклинговой кардиомиопатии, приводящей к развитию фатальной ЗСН.

**Цель исследования** – изучить в динамике механизмы ремоделирования ЛЖ, его детерминанты и гемодинамические эффекты, в зависимости от дозы доксорубицина у больных раком молочной железы (РМЖ).

### Материал и методы

Обследовали 42 женщины, страдающие РМЖ, в возрасте от 30 до 56 лет (средний возраст  $43,7 \pm 1,43$  года). Критерии включения в исследования: отсутствие кардиологической патологии по данным анамнеза, ЭКГ, 2мЭхоКГ

и опросника Роуза. Больным проводилась полихимиотерапия (ПХТ) с доксорубицином от 4 до 6 циклов по схеме ФАС (циклофосфан 500 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>, доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно в 1-й день, интервал между циклами – 21 день) или САФ (циклофосфан 100 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 14-й день внутримышечно, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> и доксорубицин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й день, повторение цикла каждые 4 нед) [8]. Максимальная кумулятивная доза доксорубицина не превышала 550 мг/м<sup>2</sup>. Время наблюдения за пациентами в среднем составило 6 мес с момента начала ПХТ. Всем исследуемым до начала лечения выполнялось 2мЭхоКГ на аппарате Siemens G-50, затем исследование повторялось в процессе и по завершении ПХТ. Было выделено три группы больных, в зависимости от дозы доксорубицина – 108,66 ± 4,66 мг/м<sup>2</sup> (группа 1), 193,45 ± 4,37 мг/м<sup>2</sup> (группа 2) и 304,02 ± 4,75 мг/м<sup>2</sup> (группа 3). Группу контроля составили 42 женщины в возрасте от 29 до 52 лет (средний возраст 43,75 ± 2,09 года). Достоверных отличий по среднему возрасту в сравниваемых группах выявлено не было.

В своём исследовании мы определяли конечно-диастолический (КДО, мл), конечно-систолический (КСО, мл) и ударный (УО, мл) объемы ЛЖ, минутный объем кровотока (МОК, мл), фракцию выброса (ФВ, %), скорость циркулярного укорочения волокон миокарда левого желудочка (Vcf). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывалась по методике «площадь – длина», полученные объемные показатели индексировались по отношению к площади поверхности тела (ИММЛЖ). В качестве верхней границы ИММЛЖ использовалось значение для женщин 104 г/см<sup>2</sup>, по данным De Simone [4].

Рассчитывались основные структурно-геометрические и функциональные параметры ремоделирования ЛЖ:

- Индекс сферичности в систолу и диастолу (ИСс, ИСд):

ИСс=КСР/продольный размер ЛЖ в систолу;

ИСд=КСР/продольный размер ЛЖ в диастолу;

- Интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР), рассчитываемый как отношение ФВ/ИСд;

- Индекс относительной толщины стенок в диастолу (ОТС):

$$\text{ОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДР},$$

где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ.

На основании значений ИММЛЖ и ОТС стенки выделялись следующие геометрические типы ЛЖ [3, 4]:

1) нормальная геометрия (ИММЛЖ ≤ N, ОТС < 0,45);

2) концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ ≤ N, ОТС ≥ 0,45);

3) концентрическая гипертрофия (ИММЛЖ > N, ОТС ≥ 0,45);

4) эксцентрическая гипертрофия (ИММЛЖ > N, ОТС < 0,45).

Статистическая обработка материала исследования проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 6.0. При анализе материала рассчитывались средние величины (М), их стандартные ошибки (m). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при p < 0,05.

## Результаты и обсуждение

Изменение объемных характеристик, демонстрирующих прогрессирующее увеличение полости ЛЖ в обе фазы сердечного цикла, проявлялось достоверным увеличением КДО и КСО ЛЖ во всех исследуемых группах (таблица). Гемодинамические изменения характеризовались достоверным ростом УО и МОК в первой и третьей группах и недостоверным снижением (p > 0,05) показателей во второй группе. По мере увеличения суммарной дозы доксорубицина отмечено статистически недостоверное (p > 0,05) уменьшение показателя ФВ. Динамика изменений со стороны Vcf имела аналогичную тенденцию: увеличение в первой группе и постепенное снижение с ростом кумулятивной дозы доксорубицина, но данные изменения не были достоверны (p > 0,05).

Одновременно с объемными параметрами во всех группах происходил достоверный (p < 0,05)

Таблица

**Средние значения исследуемых показателей в зависимости от полученной кумулятивной дозы доксорубина по данным эхокардиографического исследования ( $M \pm m$ )**

| Показатели                  | Группа контроля<br>n=42 | Группа 1<br>n=40 | Группа 2<br>n=40 | Группа 3<br>n=41 | p                                                                       |
|-----------------------------|-------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                             | 1                       | 2                | 3                | 4                |                                                                         |
| КДО<br>(мл)                 | 93,55±3,09              | 115,83±4,1       | 105,35±4,23      | 107,7±3,9        | p2.1.<0,01 p2.3.>0,05<br>p3.1.<0,05 p2.4.>0,05<br>p4.1.<0,01 p3.4.>0,05 |
| КСО<br>(мл)                 | 26,06±1,36              | 30,75±1,8        | 30,85±1,47       | 32,54±1,73       | p2.1.<0,05 p2.3.>0,05<br>p3.1.<0,05 p2.4.>0,05<br>p4.1.<0,01 p3.4.>0,05 |
| УО<br>(мл)                  | 67,15±2,37              | 85±3,47          | 74,35±3,5        | 75,22±2,97       | p2.1.<0,01 p2.3.<0,05<br>p3.1.>0,05 p2.4.>0,05<br>p4.1.<0,05 p3.4.>0,05 |
| МОК<br>(мл)                 | 4851,05±192,3           | 6380,7±319,63    | 5508,17±289,1    | 5898,7±260,52    | p2.1.<0,01 p2.3.<0,05<br>p3.1.>0,05 p2.4.>0,05<br>p4.1.<0,01 p3.4.>0,05 |
| ФВ<br>(%)                   | 72,11±1,16              | 73,21±1,38       | 70,39±1,15       | 69,75±1,25       | p2.1.>0,05 p2.3.>0,05<br>p3.1.>0,05 p2.4.>0,05<br>p4.1.>0,05 p3.4.>0,05 |
| Vcf                         | 1,37±0,04               | 1,4±0,05         | 1,35±0,04        | 1,3±0,04         | p2.1.>0,05 p2.3.>0,05<br>p3.1.>0,05 p2.4.>0,05<br>p4.1.>0,05 p3.4.>0,05 |
| ММЛЖ<br>(г)                 | 154,55±5,17             | 224,64±11,63     | 198,32±8,2       | 232,35±8,65      | p2.1.<0,01 p2.3.>0,05<br>p3.1.<0,01 p2.4.>0,05<br>p4.1.<0,01 p3.4.<0,01 |
| ИММЛЖ<br>(/м <sup>2</sup> ) | 90,24±2,48              | 128,35±6,15      | 116,6±3,84       | 132,46±4,53      | p2.1.<0,01 p2.3.>0,05<br>p3.1.<0,01 p2.4.>0,05<br>p4.1.<0,01 p3.4.<0,01 |
| ОТС                         | 0,41±0,01               | 0,42±0,01        | 0,43±0,01        | 0,47±0,01        | p2.1.>0,05 p2.3.>0,05<br>p3.1.>0,05 p2.4.>0,05<br>p4.1.<0,05 p3.4.>0,05 |
| ИСs                         | 0,45±0,01               | 0,5±0,02         | 0,51±0,01        | 0,51±0,01        | p2.1.<0,05 p2.3.>0,05<br>p3.1.<0,01 p2.4.>0,05<br>p4.1.<0,01 p3.4.>0,05 |
| ИСd                         | 0,69±0,01               | 0,76±0,02        | 0,74±0,02        | 0,73±0,01        | p2.1.<0,01 p2.3.>0,05<br>p3.1.<0,01 p2.4.>0,05<br>p4.1.<0,05 p3.4.>0,05 |
| ИСИР                        | 105,11±2,86             | 96,42±3,22       | 96,5±2,45        | 96,46±2,33       | p2.1.<0,05 p2.3.>0,05<br>p3.1.<0,05 p2.4.>0,05<br>p4.1.<0,05 p3.4.>0,05 |

прирост ММЛЖ и ИММЛЖ. Увеличение ММЛЖ по мере нарастания кумулятивной дозы доксорубина сопровождалось ростом индекса ОТС во всех группах, однако достоверными эти изменения оказались только в третьей группе. Геометрия ЛЖ в группах исследуемых больных изменялась следующим образом: на дозах доксорубина  $108,66 \pm 4,66$  и  $193,45 \pm 4,37$  мг/м<sup>2</sup> происходило развитие эксцентрической гипертрофии ЛЖ (ИММЛЖ > 104 мг/м<sup>2</sup>, ОТС < 0,45),

а на дозе  $304,02 \pm 4,75$  мг/м<sup>2</sup> – концентрической гипертрофии (ИММЛЖ > 104 мг/м<sup>2</sup> и ОТС ≥ 0,45). Степень гипертрофии увеличивалась с нарастанием дозы доксорубина. Известно, что увеличение ММЛЖ является более строгим предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности, чем уровень АД и другие факторы риска [10, 12]. Исследованиями М. Koren et al. [22] показано, что наихудший прогноз в плане осложнений и смертности регистрировался пре-

имущественно у пациентов с концентрической гипертрофией миокарда ЛЖ.

В группе контроля ЛЖ имел форму вытянутого эллипса со значением ИС  $0,45 \pm 0,01$  в систолу и ИС  $0,69 \pm 0,01$  в диастолу. У пациентов с антрациклиновым поражением миокарда происходило изменение геометрии ЛЖ от эллипсоидной к сферичной. Из таблицы видно, что увеличение показателей ИСs и ИСd наблюдаются уже в первой группе больных, а по мере увеличения дозы цитостатика изменения индексов сферичности сохраняются. Поражение миокарда сопровождалось изменениями другого показателя общей геометрии ЛЖ – индекса ОТС ЛЖ. В группе контроля этот показатель составил  $0,41 \pm 0,01$ . Рост суммарной дозы доксорубина сопровождался постепенным нарастанием ОТС ЛЖ. Доза доксорубина  $304,02 \pm 4,75$  мг/м<sup>2</sup> характеризовалась достоверным увеличением ОТС ( $p < 0,05$ ), что отражает неблагоприятный процесс преобладания гипертрофии ЛЖ над его дилатацией и является важным компонентом адаптивного характера ремоделирования ЛЖ.

В качестве показателя, отражающего взаимосвязь систолической функции ЛЖ с особенностями его геометрии, мы использовали отношение ФВ/ИСd – интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР) [4]. Производный показатель, позволяющий оценить сократительную способность миокарда в зависимости от степени его сферификации, был достоверно ниже во всех трех группах по сравнению с группой контроля. Низкие значения ИСИР указывают на снижение сократительной способности миокарда, связанные с изменением геометрии ЛЖ и развитием сферификации.

Структура и функция ЛЖ тесно взаимосвязаны. Возникновение дисфункции ЛЖ сопровождается включением комплекса компенсаторных механизмов, как срочных, так и долговременных, целью которых является поддержание насосной функции сердца и сердечного выброса. Длительное повреждающее действие на миокард ограничивает значение срочных компенсаторных механизмов и способствует установлению длительных компенсаторных механизмов, включающих увеличение объема и массы ЛЖ, которые наряду с изменением геометрии камеры составляют понятие «remo-

делирование» ЛЖ. По данным исследований последних лет, систолическую дисфункцию предлагают рассматривать как следствие структурного изменения желудочков, в первую очередь их дилатации [13].

Полученные нами результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований [12], где при изучении геометрии ЛЖ после серии инъекций доксорубина, по мере развития кардиомиопатии, было выявлено раннее нарушение систолической эллиптификации ЛЖ, в то время как общепринятые параметры гемодинамики (ФВ, УО, СИ) еще оставались в пределах нормы. В нашем исследовании изменения сферичности и массы миокарда ЛЖ не сопровождались достоверным снижением ФВ.

Геометрия ЛЖ играет центральную роль в нормальной функции и в процессе ремоделирования сердца при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Утрата нормальной эллипсоидной формы ЛЖ является ранним признаком поражения сердца, который предшествует и может стать пусковым стимулом к развитию ХСН [12, 13].

Всё изложенное позволяет говорить о самых начальных, ещё структурных, а не функциональных проявлениях ремоделирования сердца у больных с исходно нормальными структурно-функциональными характеристиками ЛЖ. Можно предположить, что у пациентов с сопутствующей патологией сердца – артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца – процессы, характеризующие ремоделирование на фоне лечения антрациклиновыми препаратами, будут носить более выраженный характер. Это предположение требует дополнительного исследования.

## Выводы

1. Кардиотоксический эффект антрациклинов проявляется запуском механизмов ремоделирования левого желудочка и характеризуется развитием дозозависимых изменений миокарда левого желудочка. Так, признаки эксцентрической гипертрофии миокарда определяются на кумулятивной дозе доксорубина, равной  $108,66 \pm 4,66$  мг/м<sup>2</sup> и  $193,45 \pm 4,37$  мг/м<sup>2</sup>, а доза  $304,02 \pm 4,75$  мг/м<sup>2</sup> приводит к формированию концентрической гипертрофии миокарда левого

желудочка, которая является фактором высокого риска развития и смертности от застойной сердечной недостаточности.

2. Выявленные нарушения геометрии левого желудочка (трансформация систолической эллиптификации левого желудочка в сферификацию) являются предиктором дисфункции левого желудочка, а впоследствии и сердечной недостаточности, когда общепринятые параметры гемодинамики еще остаются в пределах нормы.

3. Фракцию выброса левого желудочка необходимо использовать в качестве клинического маркера структурно-функциональных изменений миокарда в динамике по мере их прогрессирования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью // Кардиология. 1996. № 4. С. 15–22.
2. Беленков Ю.Н. Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности // Тер. архив. 1994. Т. 66, № 9. С. 3–7.
3. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН // Сердечная недостаточность. 2003. Т. 4, № 2. С. 107–110.
4. Васюк Ю.А., Козина А.А., Ющук Е.Н. и др. Особенности систолической функции и ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Сердечная недостаточность. 2003. Т. 4, № 2. С. 79–80.
5. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кириенко Т.С. и др. Изменение внутрисердечной гемодинамики под влиянием антрациклинов // Вісн. Харк. Нц. университета. 2003. № 597. С. 16–21.
6. Гершанович М.Л. Кардиотоксичность противоопухолевых антрациклиновых антибиотиков и возможности ее предупреждения кардиоксаном (дексразоксан) в онкологической практике // Вопр. онкол. 2001. Т. 47, № 1. С. 119–122.
7. Капелько В.И. Ранняя стадия кардиомиопатии: механизмы повреждения и компенсации // Российский физиологический журнал. 1999. Т. 85, № 7. С. 931–940.
8. Катамадзе Н.А., Ларцулиани К.П., Кикнадзе М.П., Бегишвили Н.Н. Структурно-функциональные показатели левого желудочка при химиотерапии доксорубицином и при идиопатической дилатационной кардиомиопатии // Сердечная недостаточность. 2005. Т. 6, № 6. С. 234–236.
9. Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2000. 128 с.
10. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н. и др. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть I: Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и ее распространенность // Кардиология. 2003. № 10. С. 99–104.
11. Стинг С.Н. Внезапная смерть и аритмии, осложняющие течение сердечной недостаточности: Международное руководство по сердечной недостаточности. М.: МЕДИА СФЕРА, 1995. С. 57–64.
12. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической сердечной недостаточности кровообращения // Кардиология. 1997. № 5. С. 63–70.
13. Флоря В.Г., Мареев В.Ю., Самко А.Н. и др. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с первичным поражением миокарда // Кардиология. 1997. № 2. С. 10–15.
14. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА – ХСН // Сердечная недостаточность. 2006. Т. 7, № 3. С. 112–115.
15. Штегман О.А., Терещенко Ю.А. Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка – самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? // Кардиология. 2004. № 2. С. 82–86.
16. Cardinale D., Sandri M., Martinoni A. et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I breast cancer treated with high-dose chemotherapy // Ann. Oncol. 2002. Vol. 13. P. 710–715.
17. Cohn J.N. Critical review of heart failure: the role of left ventricular remodeling in the therapeutic response // Clin. Cardiol. 1995. Vol. 18. P. IV-4–IV-12.
18. Cohn J.N. Structural basis for heart failure: ventricular remodeling and its pharmacological inhibition // Circulation. 1995. Vol. 91. P. 2504–2507.
19. Cowie M.R., Mosterd A., Wood D.A. et al. The epidemiology of heart failure // Eur. Heart J. 1997. Vol. 18. P. 208–225.
20. Goethals O., De Winter P., De Bondt J. et al. The clinical value of nuclear medicine in the assessment of irradiation-induced and anthracycline-associated cardiac damage // Ann. Oncol. 2002. Vol. 9. P. 1331–1339.
21. Justin D.L. Floyd, Duc T.N., Raymond L.L. et al. Cardiotoxicity of cancer therapy // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23, № 30. P. 7685–7696.
22. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // Ann. Intern. Med. 1991. Vol. 114. P. 345–352.
23. Lamas G.A., Pfeffer M.A. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: clinical course and beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition // Am. Heart J. 1991. Vol. 121. P. 1194–1202.

Поступила 27.12.06